

11219



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

**SEROPREVALENCIA Y RESPUESTA A LA VACUNA  
CONTRA SARAMPION EN ADULTOS CON INFECCION  
POR VIH EN MEXICO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**PABLO FRANCISCO BELAUNZARAN ZAMUDIO**

**TUTOR DE TESIS:  
JUAN G. SIERRA MADERO**

**ASESORES DE TESIS:  
ANGELINA VILLASIS KEEVER  
GUILLERMO MIGUEL RUIZ-PALACIOS Y SANTOS**

Facultad de Medicina



**MEXICO, D. F**

**2005**

0349554



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez** INSTITUTO NACIONAL  
Director de Enseñanza DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
**DIRECCION DE ENSEÑANZA**  
México, D.F.

**Dr. Guillermo Ruiz-Palacios y Santos**  
Profesor Titular del Curso de Infectología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Dr. Juan Gerardo Sierra Madero**  
Tutor de Tesis  
Investigador Titular, Departamento de Infectología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

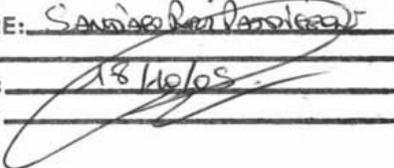


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Samuel Hernández

FECHA: 18/10/05

FIRMA: 

## **DEDICATORIA**

*A Jennifer.*

## AGRADECIMIENTOS

A mis maestros: los Doctores Juan Sierra Madero, Guillermo Ruiz-Palacios y Santos, José Sifuentes Osornio, Alfredo Ponce De León Garduño y Angelina Villasís Keever, por todo lo que han dejado en nosotros más allá de la enseñanza de la Infectología.

A Mosqueda y a Arturo por su amistad y guía.

A Tere Muñoz por su paciencia y enseñanza.

A mis compañeros: Claudia, Jennifer y Santiago por el apoyo, por su amistad, por los buenos momentos juntos.

A la Dra. Rosa María Wong por todas sus contribuciones para enriquecer este trabajo.

A Miguel, Kenia, Cynthia, Alicia y Gaby, Rafa, Melissa y Norma.

## RESUMEN

**Introducción:** En 2003 y 2004 se presentaron brotes de sarampión en México originados por cepas importadas. Por esta razón se implementó a nivel nacional una campaña de vacunación masiva en adultos de 18 a 40 años. Este grupo de edad fue el más afectado y corresponde a la población parcialmente inmunizada durante el período de introducción de la vacuna en el país. En la clínica de VIH del INCMNSZ más del 60% de los pacientes pertenecen al grupo etéreo susceptible a sarampión. En ellos la infección natural puede ocasionar manifestaciones atípicas, cuadros graves y es potencialmente fatal. En adultos con VIH se desconoce la eficacia y seguridad de la vacunación e incluso se contraindica en pacientes con enfermedad avanzada por el riesgo de complicaciones. **Objetivos:** 1. Determinar la seroprevalencia de sarampión en la población de adultos mexicanos con y sin infección por VIH. 2. Evaluar la respuesta inmune contra sarampión con la aplicación de la vacuna triple viral en adultos infectados por VIH y compararla con la de adultos sanos. 3. Evaluar la seguridad de la aplicación de una vacuna de virus vivos atenuados de sarampión en pacientes con VIH y  $\geq 200$  CD4+. **Material y Métodos:** Se trata de un estudio en dos fases. En la primera fase de manera transversal se evaluó la seroprevalencia de sarampión en sujetos con VIH que acuden a la Clínica de VIH/SIDA del INCMNSZ y a donadores del banco de sangre sanos entre 18 y 40 años. Se determinaron los niveles de IgG con un método de ELISA modificado. La segunda fase es un estudio prospectivo, longitudinal y de intervención para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna. Se aplicó la vacuna sarampión-rubeola-parotiditis (MMR) a 25 pacientes con infección por VIH con cuenta de células CD4+  $\geq 200$ /ml y a 26 donadores sanos seronegativos para sarampión en la primera fase. Se determinó la eficacia de la vacuna midiendo anticuerpos IgG séricos, respuestas proliferativas a antígenos de sarampión en células mononucleares de sangre periférica antes de la vacuna y 3 meses después. Para evaluar la seguridad de la vacuna se valoró clínicamente a los sujetos para determinar la presencia de efectos adversos. En pacientes con VIH se midió además carga viral y niveles de CD4+ basales, 2 semanas y 3 meses después de la aplicación de la vacuna. **Resultados:** Se incluyeron 379 adultos, 160 VIH+. La seroprevalencia fue de 76.2% entre los VIH + y 79.9% en los sanos. Se aplicó la vacuna MMR en 26 pacientes VIH+ y 25 sanos. Cuatro pacientes sanos se perdieron al seguimiento. A los 3 meses, 21/26 (80%) pacientes con VIH y 18/21 (85%) sanos seroconvirtieron ( $p=0.71$ ); el 50% de cada grupo presentaron un Índice de Estimulación (IE)  $> 3.0$ : 2.8 (0-34.7) en los VIH+ y  $2.93 \pm$  en los sanos ( $p=0.06$ ); el 84.6% de los VIH+ y 85% de los sanos presentaron inmunidad adaptativa (respuesta humoral y/o celular) ( $p=0.22$ ). Un paciente VIH+ (4%) presentó fiebre y exantema (autolimitados) al 10º día postvacunación. En otro paciente la carga viral aumentó transitoriamente de  $<50$  a 105 c/ml el día 15 postvacunación. La mediana de células CD4+ basal fue de 537 cel/mm<sup>3</sup> (220-928) y al tercer mes 598 (225-1227) c/mm<sup>3</sup> ( $p=0.017$ ). **Conclusiones:** En México hay un alto porcentaje de adultos susceptibles de contagiarse de sarampión. La seroprevalencia entre la población con y sin VIH es similar. La vacuna MMR en los pacientes con VIH fue segura y efectiva en personas con CD4+  $\geq 200$  CD4+.

## INTRODUCCIÓN

El sarampión es una de las enfermedades infecciosas más transmisibles. Hasta antes de la introducción de la vacuna entre 95 y 98% de la población se contagiaba antes de los 18 años (1,4), y se han descrito brotes en poblaciones no inmunes con contagios hasta de 100% de los habitantes al introducir el virus (2). A pesar de los esfuerzos para su erradicación desde las décadas de los setenta y ochenta, el sarampión continúa ocasionando gran morbilidad y mortalidad infantil, principalmente en los países pobres de Asia y África (9). Las estrategias de eliminación del sarampión están basadas en programas de vacunación (40-43); una adecuada cobertura puede prevenir hasta 98% de los casos y 100% de las muertes (20,67). El aumento en la cobertura mundial de vacunación se ha visto claramente reflejado en la reducción de casos y muertes (52). La eliminación de la enfermedad del continente americano demostró que con la aplicación adecuada y sostenida de estrategias de control y eliminación es posible detener su transmisión y probablemente lograr su erradicación (9-11).

Por lo tanto, la aplicación de la vacuna con virus vivos atenuados es una estrategia efectiva en salud pública para conferir inmunidad a una población y evitar la transmisión del virus. Sin embargo, han surgido dentro de los propios países y regiones que ya detuvieron la transmisión endémica, problemas imprevistos que han dificultado la erradicación de la enfermedad: uno es la efectividad de la vacuna (13). La aplicación adecuada de la vacuna con virus vivos atenuados de la cepa Edmonston-Zagreb a los 12 meses de edad, confiere inmunidad serológica por tiempo prolongado sólo en 85% de los vacunados (14,15,18), el restante 15% no tiene anticuerpos detectables después de la primera dosis de vacunación (Falla Primaria a la Vacunación). La aplicación de una segunda dosis de vacuna en la misma población desencadena un incremento rápido y alto de anticuerpos IgG, que logran

mantenerse a largo plazo entre 95 y 98% (17,18,22). Hay una pequeña proporción de individuos quienes, una vez documentada la seroconversión después de la vacuna, sufren la infección debido a niveles decrecientes de anticuerpos después de la vacunación (Falla Secundaria a la Vacuna) (18).

La tasa de inmunidad requerida para prevenir brotes en una población es  $\geq 95\%$  (14,16); tomando en cuenta las fallas primarias y secundarias, se requieren tasas de vacunación mayores a 95% en niños entre los 9 meses y los 6 años de edad para lograr este objetivo (16,19-21). Se calcula que en el mejor de los panoramas posibles, los países con mayores tasas de cobertura logran inmunizar entre 92 y 96% de los niños susceptibles con la aplicación de dos dosis (13,19). La acumulación de sujetos o grupos no vacunados y sujetos vacunados con fallas a la vacunación forma “bolsas” (13,21) de población susceptible de contagio que, si bien a estas tasas de inmunidad no implican un riesgo para el reestablecimiento de la enfermedad en la población, sí constituyen grupos de riesgo para la explosión de brotes mientras no se haya logrado el control mundial de la enfermedad (21). Con la introducción de la vacuna en nuestro país en la década de los setenta y la intensificación de las actividades de vacunación y vigilancia a partir de 1991 se logró eliminar la transmisión endémica en 1996-2000 (43,46). Desde 1997 se registran tasas de cobertura mayores a 97% (16,46). A pesar de que en 1998 se declaró eliminado el sarampión (detención de la transmisión de casos endémicos) en México, se han registrado desde entonces tres brotes esporádicos ocasionados por cepas importadas: en el año 2000 (30 casos), en el 2003 (40 casos) y en el 2004 (64 casos) (47). La Secretaría de Salud (SSa) utilizó como método para el control del brote del 2004, cercos epidemiológicos y la aplicación masiva de la vacuna SR (Sarampión-Rubeola) en personas menores de 40 años (47).

Aproximadamente 60% de los pacientes con VIH que reciben atención en la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) son menores de 40 años (48) y la mayor parte de la población mexicana con VIH pertenece a este grupo de edad (79). Este grupo tiene un riesgo de afección grave y mortalidad mucho mayor por dos factores: la edad y la inmunosupresión asociada al VIH.

La presentación clínica en los adultos suele ser mas grave que en niños (1,49-51), y la identificación de la enfermedad implica mayor dificultad porque frecuentemente se manifiesta de forma atípica (51). La frecuencia de hospitalizaciones por neumonía es mayor (50), con la consiguiente sobreinfección bacteriana (50,51). La frecuencia de otras complicaciones también es mayor: hepatitis (29 a 45%) (50,51), otitis media, sinusitis (50) y encefalitis (4%) (51). En una serie de 201 adultos jóvenes hospitalizados por complicaciones del sarampión en México, se observó disfonía (95%), linfopenia (76%) e hipoalbuminemia (47%). También se encontró la DHL elevada en 83% de los casos y una asociación significativa de esta elevación, cuando fue tres o más veces su valor normal, con la presencia de complicaciones (OR 6.4) (51). Además, los pacientes inmunosuprimidos sufren cuadros con manifestaciones poco comunes, tienen con mayor frecuencia complicaciones graves y la excreción viral se prolonga (23). Se ha observado desde el inicio de la epidemia de VIH, que hasta 30% de los pacientes con VIH con sarampión cursan sin el exantema característico (23-25), lo que dificulta el diagnóstico y retrasa las medidas de aislamiento y control pertinentes. También se presenta una mayor frecuencia de complicaciones (23), estancias hospitalarias más prolongadas y numerosos reportes de tasas de mortalidad más altas (hasta 50%) entre los pacientes infectados por el VIH, durante brotes de sarampión (23-25,60).

Además de una mayor gravedad, complicaciones, estancia hospitalaria prolongada y mayor mortalidad, en los niños infectados por el VIH el sarampión suele presentarse a edades más tempranas y con mayor frecuencia antes de los 6 meses de edad (27,28,31). Para proteger a estos niños, la recomendación de la OMS es aplicar la vacuna Triple Viral (sarampión, rubéola, parotiditis, MMR) a los 6 y 9 meses de edad en niños VIH positivos, con un refuerzo a los 6 años (61,62). El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Estados Unidos recomienda la aplicación de una dosis inicial de la vacuna MMR a los niños VIH seropositivos asintomáticos y sin inmunocompromiso grave (definido por la cuenta de CD4 y porcentaje ajustado a la edad) entre los 6 y los 11 meses, ya que se ha observado una mejor respuesta en este grupo de edad en comparación con los mayores de 12 meses (28), lo que le confiere una doble ventaja. La edad apropiada para la aplicación de la vacuna también dependerá del porcentaje de cobertura nacional e incidencia del sarampión en la región (65). En México, la SSA recomienda en la Norma Oficial Mexicana aplicar la vacuna de sarampión a “todos los menores de 5 años, a partir de los 9 meses, y a escolares bajo condiciones particulares de riesgo de epidemias (acumulación de susceptibles equivalente a una cohorte de nacimientos), o durante epidemias; asimismo, personas en riesgo epidemiológico y seropositivos al VIH que aún no desarrollan el cuadro clínico del SIDA” (66).

Los niños con infección por VIH presentan tasas de seroconversión menores después de la aplicación de la vacuna (23, 26-32) (entre 25 y 37% tienen respuesta a la aplicación de la primera dosis); poca utilidad de la dosis de refuerzo (seroconversión casi nula en los niños que no respondieron a la primera dosis) (33-37) y una mayor frecuencia de Fallas Secundarias a la vacuna (pérdida de anticuerpos contra Sarampión en promedio a los 30 meses) (38). En países con alta prevalencia de infección por VIH y sarampión endémico

existe la inquietud de que el VIH dificulte aun más el control del sarampión (23,27), al depender éste por completo de tasas de inmunidad muy altas. El uso de la Terapia Anti-Retroviral Altamente Efectiva (TARAE) en los niños mejora la respuesta, al menos a la revacunación, observándose tasas de seroconversión de 84% (56). Hasta ahora no se han reportado casos de efectos adversos graves asociados a la aplicación de la vacuna en niños con VIH y la frecuencia de efectos adversos es similar a la de los niños no infectados (28,60). Únicamente hay el reporte de un caso de un niño sin inmunocompromiso grave que desarrolló un cuadro clínico de sarampión autolimitado y sin complicaciones después de haber sido vacunado (59). Se ha asumido hasta ahora que la aplicación de la vacuna en los niños con VIH sin inmunocompromiso grave es segura.

En adultos con VIH no hay información suficiente para establecer las indicaciones precisas, así como la eficiencia y seguridad de la vacuna contra el sarampión. En cuanto a la seguridad de la vacuna, no se han reportado eventos adversos serios o inusuales secundarios a la vacunación de pacientes sin inmunocompromiso grave, excepto un caso que en 1996 se reportó al CDC. Se trató de un hombre VIH+ en estadio avanzado que murió por neumonitis de células gigantes 15 meses después de la aplicación de un refuerzo de la vacuna MMR, en el que se comprobó la infección por la misma cepa del virus de sarampión de la vacuna aplicada (57). Este caso llevó a la recomendación de no aplicar la vacuna a enfermos con síntomas o con CD4+ <200 (58).

La OMS y la ACIP recomiendan la vacunación de los pacientes VIH-seropositivos adultos, en individuos asintomáticos, potencialmente susceptibles de contagio, sin inmunodeficiencia grave (61-64). Sin embargo, sólo hay información limitada sobre la eficiencia de la respuesta a la vacuna en estos enfermos: en un estudio se vacunaron seis pacientes VIH+ de entre 25 y 30 años, sin niveles detectables de IgG contra sarampión, uno

de ellos con 90 células CD4+ y el resto con células CD4+ > 400. Se midió la respuesta a 3 y 12 meses y se encontró que dos pacientes no desarrollaron anticuerpos, tres tuvieron resultados equívocos a los 3 meses y uno (el paciente con 90 CD4+) seroconvirtió. En la evaluación al año, sólo dos pacientes habían conservado la respuesta serológica. Ninguno presentó reacciones adversas a la vacuna (55). Reconociendo las limitaciones de este estudio y en la ausencia de otros, las recomendaciones sobre la vacunación contra sarampión en adultos con VIH se han emitido extrapolando la información disponible por los estudios de vacunación en niños.

## JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes con infección por VIH el sarampión se presenta con manifestaciones atípicas, se asocia con mayor frecuencia a complicaciones graves y se ha reportado una mortalidad hasta de 50%, principalmente por neumonitis de células gigantes.

De los casos de sarampión que ocurrieron durante los brotes recientes en México, 67% ocurrieron en personas entre 15 y 29 años. Por lo anterior, la Secretaría de Salud recomendó ofrecer la vacuna MMR a todas las personas menores de 40 años de edad que no hubieran sido vacunados antes del año 2000.

La mayor parte de las personas que viven con VIH en México tienen menos de 40 años y se desconoce la prevalencia de inmunidad contra el sarampión en estos individuos. No existe información sobre la eficacia y seguridad de la vacuna en pacientes adultos con infección por VIH: se desconoce la frecuencia de efectos adversos en enfermos sin inmunocompromiso grave, la respuesta humoral y celular y la efectividad de la vacuna.

Actualmente no es posible establecer una política de prevención mediante inmunización contra el sarampión en personas adultas que viven con VIH en México.

## OBJETIVOS

### General

Determinar la seroprevalencia de sarampión en adultos mexicanos y evaluar la respuesta inmune y seguridad de la aplicación de la vacuna triple viral en adultos infectados por VIH en comparación con adultos sanos.

### Objetivos Específicos:

1. Conocer la prevalencia de inmunidad contra sarampión en un grupo de adultos mexicanos entre 18 y 40 años con y sin infección por el VIH-1.
2. Evaluar la seguridad de la aplicación de la vacuna triple viral (MMR) en pacientes con infección por VIH y  $>200$  CD4+/mL.
3. Evaluar la respuesta inmune contra sarampión con la aplicación de la vacuna triple viral (MMR) en adultos infectados por VIH y compararla con la de adultos sanos.

## HIPÓTESIS

1. La prevalencia de inmunidad contra sarampión en los adultos mexicanos es de alrededor de 90%.
2. La frecuencia de eventos adversos asociados a la aplicación de la vacuna MMR es menor a 10%, no se asocia a eventos adversos graves y es semejante en individuos con y sin infección por VIH.
3. La respuesta inmune contra sarampión después de 3 meses de la aplicación de la vacuna triple viral será menor (aprox. 30%) en los pacientes infectados con VIH-1 en comparación con los adultos sanos (>90%).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio.

Este estudio consta de dos fases (Fig. 1):

La primera fase es un estudio transversal para evaluar la seroprevalencia de sarampión en adultos con VIH que acuden a la Clínica de VIH/SIDA del INCMNSZ y en adultos sanos que acuden a donar sangre al Banco de Sangre del INCMNSZ.

La segunda fase es un estudio prospectivo, de intervención, para evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de la vacuna triple viral entre los adultos que resulten seronegativos a sarampión en la primera fase del estudio.

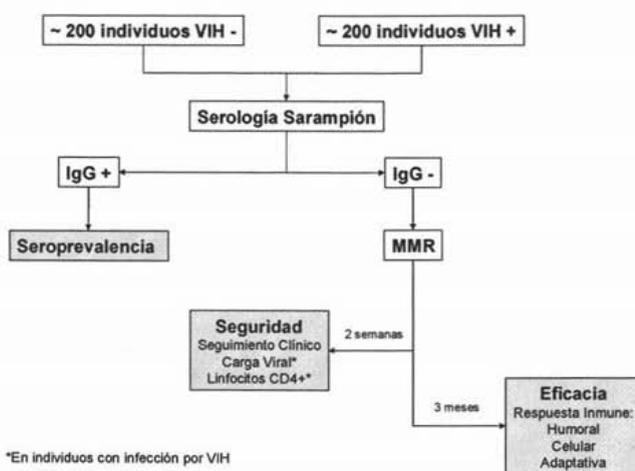


Figura 1. Diseño del estudio

### **Criterios de Inclusión**

En la fase transversal del estudio se incluirán sujetos que cumplan con los siguientes criterios:

1. Hombres y mujeres entre 18 y 40 años.
2. Personas sanas con ELISA para VIH negativo o personas con diagnóstico de infección por VIH.
3. Aceptación por escrito mediante firma de consentimiento informado.

En la fase prospectiva del estudio se incluirán los sujetos que hayan participado en la primera fase y que además cumplan con los siguientes criterios:

1. Ausencia de anticuerpos IgG séricos contra el sarampión.
2. Cuenta de células CD4+  $\geq 200$ /mL en aquellos con infección por VIH.
3. Que acepten aplicarse la vacuna triple viral (MMR).

### **Criterios de Exclusión**

1. Embarazo.
2. Presencia de infecciones concomitantes graves.
3. Fiebre al momento de la vacunación.
4. Inmunocompromiso por quimioterapia, dosis altas de esteroides o radioterapia.
5. Neoplasias no controladas.
6. Alergia a la neomicina

### **Criterios de Eliminación**

1. Pérdida del seguimiento.

## **Procedimientos del Estudio**

### Fase Transversal.

Población de estudio: Se invitó a participar a personas con infección por VIH que acudieran a recibir atención a la Clínica de VIH/SIDA del INCMNSZ durante el período de reclutamiento y personas sanas que acudieran voluntariamente a donar sangre al Banco de Sangre del INCMNSZ. A los que aceptaron participar en el estudio, se les solicitó que expresarán su aceptación voluntaria por escrito en una Hoja de Consentimiento Informado previamente establecida y aprobada por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos. Se tomaron muestras de sangre para determinación de anticuerpos IgG contra sarampión y en el caso de los donadores de sangre, también determinación de anticuerpos IgG contra VIH con pruebas de ELISA comerciales. La prevalencia de inmunidad contra sarampión se calculó de acuerdo a la proporción de sujetos con presencia de anticuerpos.

### Fase Longitudinal

Se invitó a participar a todos los sujetos que en la Fase Transversal hubieran tenido ausencia de anticuerpos IgG contra sarampión. En el caso de los pacientes con infección por VIH, sólo participaron aquellos con cuenta de células CD4+ >200 /ml en una determinación realizada en los 3 meses previos a la aplicación de la vacuna. Se les aplicó una dosis de vacuna triple viral (sarampión, parotiditis y rubeola –MMR-)(Priorix, GlaxoSmith&Kline) y se les proporcionó un número telefónico para comunicarse en caso de presentar efectos adversos. Se realizaron visitas a los 15 días y a los 3 meses para evaluación de seguridad y eficacia.

*Evaluación de Seguridad.* A todos los individuos vacunados se instruyó acerca de las manifestaciones clínicas que pueden presentarse con la vacuna y se les proporcionó un número telefónico para que se pudieran comunicar con los investigadores en caso de presentar efectos adversos. Durante las visitas a las 2 semanas y 3 meses después se realizó una evaluación clínica, durante la cual se interrogó sobre la presencia de los efectos adversos más comúnmente reportados. En los pacientes con VIH se midió además carga viral y niveles de CD4+.

*Evaluación de Eficacia.* Para determinar la respuesta inmune celular y humoral a la aplicación de la vacuna se determinaron anticuerpos séricos y respuestas proliferativas a antígenos de sarampión en células mononucleares de sangre periférica antes de la vacuna y 3 meses después. Se evaluaron tres parámetros: Respuesta humoral, respuesta celular y respuesta adaptativa de acuerdo con las siguientes definiciones.

Respuesta humoral. Se consideró como respuesta humoral a un resultado positivo (presencia de anticuerpos IgG contra sarampión) 3 meses después de la aplicación de la vacuna; se definió ausencia de respuesta humoral a un resultado indeterminado o negativo.

Respuesta celular. Se consideró que existía respuesta celular cuando se encontró un Índice de Estimulación (IE)  $>3$  tres meses después de la aplicación de la vacuna y se definió como ausencia de respuesta celular a un IE  $<3$  en el mismo período.

Respuesta adaptativa. La presencia de respuesta humoral y/o respuesta celular en la evaluación 3 meses después de la vacuna.

## **Procedimientos de laboratorio**

***Anticuerpos IgG contra sarampión.*** Se tomó por venopunción una muestra de 8 a 10 ml de sangre en tubos lubricados con silicona. Se separó el plasma por centrifugación durante 10 min. a 3,000 rpm. y se almacenó a -70° C en alícuotas de 200ml., para después ser utilizadas en la determinación de anticuerpos contra sarampión. Se utilizó un método inmunoenzimático comercial (IgG Mealsee –VIDAS BioMerieux, Lyon) modificado del ELISA (ELFA). El reporte automatizado muestra tres resultados posibles de acuerdo a la lectura de Densidad Óptica: negativo <5.0, equívoco 5.1 a 6.9 y positivo >7.0. Se consideraron susceptibles a sarampión a los sujetos con resultado negativo o equívoco.

***Anticuerpos IgG contra VIH.*** Se determinó la presencia de anticuerpos IgG contra VIH mediante un método de ELISA comercial (OR222THO HIV1y2, Johnson & Johnson).

***Respuesta celular contra antígenos de sarampión.*** Se realizaron ensayos de proliferación de células mononucleares en sangre periférica (CMNSP) con una técnica previamente estandarizada en el Laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología Clínicas del Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la UNAM. Se tomaron entre 18 y 24 ml de sangre por venopunción en tubos con anticoagulante (Heparina de Litio). Las CMNSP se separaron de la sangre completa por medio de un gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque y se colocaron en placas de 96 micro pozos a concentraciones de  $3.0 \times 10^5$ /pozo en RPMI 1640 (Gibco, Gaithersburg, MD) y suero humano normal al 40% (Sigma, St. Louis, MO).

Se utilizó el antígeno de sarampión preparado de lisados de células Vero infectadas o un preparado de células Vero no infectado como control. Los antígenos se agregaron en concentraciones de 1:8, 1:16 y 1:32 en pozos por triplicado. La proliferación de CMNSP se midió después de 5 días de incubación añadiendo  $^3\text{[H]}$ -timidina (2.5  $\mu\text{Ci}$ /pozo) por 6-18

horas. Se cosecharon las células en papel filtro y se determinaron las cuentas por minuto (cpm). El índice de estimulación (IE) se calculó como la media de las cpm en los pozos estimulados con antígeno de sarampión divididos entre la media de cpm en los pozos control. Se utilizó fitohematoglutina (Difco, Detroit, MI) como control mitógeno positivo *Vacuna triple viral*. Se aplicó una dosis intramuscular (0.5ml) de vacuna MMR (Sarampión/Rubeola/Parotiditis) (Priorix, GlaxoSmith&Kline) que contiene una mezcla liofilizada de virus vivo atenuado de la cepa Schwarz.

*Niveles de linfocitos T CD4+*. Se tomaron 4 ml de sangre en tubos de recolección con K<sub>3</sub> EDTA y se procesaron por citometría de flujo con un paquete comercial con anticuerpos monoclonales (Controles TruCOUNT) de acuerdo a las especificaciones del fabricante (Becton&Dickinson).

*Carga viral para VIH*. Se utilizó un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ultrasensible (AMPLICOR® HIV-1 MONITOR Test, v1.5, Roche) para fragmentos de RNA viral.

*Tamaño de la muestra*. El cálculo del tamaño de muestra para determinar la prevalencia se basó en las tasas de cobertura de vacunación contra sarampión reportadas desde 1998 y en las frecuencias de seroconversión descritas en la población general. El cálculo del tamaño para la seroconversión se basó en reportes de pacientes pediátricos con infección por VIH después de la administración de la vacuna de sarampión. En la población general la frecuencia de seroconversión es de alrededor de 90% y es alrededor de 30% en los pacientes con infección por VIH. De esta forma utilizando la fórmula de proporciones, con un error  $\alpha$  de 0.05 a una cola, un poder de .80 y estimando un 20% de pérdidas, se habrían requerido 10 individuos seronegativos por grupo para evaluar las tasas de seroconversión.

Se estima que la seroprevalencia de sarampión en la población es de aproximadamente 95%, por lo que para encontrar 10 pacientes seronegativos se habría requerido evaluar aproximadamente 200 personas en cada grupo. Por otro lado, con 200 personas por grupo se podría determinar la verdadera prevalencia en las dos poblaciones con una precisión del 10% con un intervalo de confianza de 99%.

#### *Análisis estadístico.*

Se realizó un análisis descriptivo de las características de las poblaciones de estudio mediante el uso de porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Se comparó la seroprevalencia de sarampión así como la respuesta inmune a la aplicación de la vacuna en individuos sanos y aquellos con infección por VIH con el uso de  $\chi^2$ . Para comparar las variables continuas paramétricas se utilizó la prueba *t* de Student y U de Mann-Whitney en el caso de variables con distribución no normal. Se consideró como estadísticamente significativo a un valor de  $P < 0.05$ .

*Consideraciones éticas.* El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las "buenas prácticas clínicas" (GCP) y todas las disposiciones regulatorias pertinentes, incluyendo, donde fuese aplicable, la versión de 1996 de la Declaración de Helsinki. El protocolo y la forma de consentimiento informado fueron revisados y aprobados por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Dichos comités están constituidos con todas las disposiciones regulatorias pertinentes.

## RESULTADOS

### *Características Generales de la Población*

Se incluyeron en total 379 adultos, 160 (42.22%) con infección por VIH y 219 (57.78%) sujetos sanos, 284 (74.7%) hombres y 92 mujeres (24.27%); la edad promedio fue 29.8 años ( $\pm 6.40$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas

Estado VIH	VIH + (n=160)	VIH - (n=219)	p
Edad años ( $\pm$ DE)	32.3 (5.0)	28 (6.7)	0.001 <sub>1</sub>
Género			
Hombres n (%)	131 (88.5%)	147 (66%)	<.0001 <sub>2</sub>
Anticuerpos vs Sarampión			
IgG G (+) n (%)	122 (76.2%)	175 (79.9%)	.393 <sub>2</sub>

<sup>1</sup> t Student, <sup>2</sup> X<sup>2</sup>

En el grupo de pacientes con infección por VIH la edad promedio fue 4 años mayor, la mayor parte fueron hombres (88.5%) y 95.1% se encontraban recibiendo Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARAA). El promedio de linfocitos CD4+ antes de iniciar TARAA fue 196.72 ( $\pm 128.4$ ) células/mm<sup>3</sup>; al momento del ingreso al estudio los pacientes tuvieron una mediana de 349 cél/mm<sup>3</sup> (41-1258 cél/mm<sup>3</sup>).

### ***Seroprevalencia.***

En 297 (78.36%) individuos se encontró IgG + contra sarampión (Tabla 2).

Se encontraron anticuerpos IgG contra sarampión en 175/219 (79.9%) personas sin infección por VIH, y en 122/160 (76.2%) de individuos con infección por VIH ( $p=0.3$ ) (Tablas 1 y 2).

**Tabla 2.** Prevalencia de anticuerpos IgG antisarampión en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana y población general de adultos.

<b>Grupo</b>	<b>No.</b>	<b>Seropositivos n (%)</b>
VIH negativos	219	175 (79.9%)
VIH positivos	160	122 (76.2%)
Total	379	297 (78%)

El promedio de edad, el nadir de linfocitos CD4+, los niveles de linfocitos CD4+ al momento del estudio, así como el porcentaje de pacientes con  $< 50$  CD4/ml fueron semejantes entre pacientes con y sin anticuerpos detectables contra sarampión (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características de los pacientes con infección por VIH en relación a la serología contra sarampión

	<b>Serología de sarampión</b>		$P^1$
	IgG+	IgG-	
Edad en años promedio ( $\pm$ DE)	32.8 (5.09)	30.1 (4.69)	0.17
Linfocitos CD4+/mL promedio ( $\pm$ DE)	403.8 (241.9)	374.1 (231.7)	0.96
Nadir CD4+ (cel/mL) promedio ( $\pm$ DE)	195.83 (125.97)	199.6 (138.27)	0.73
Nadir CD4+ $<50$ (cel/mL) N (%)	14/142 (9.8%)	6/142 (4.2%)	0.87 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>t de Student, <sup>2</sup> $\chi^2$

### *Vacunación contra sarampión*

En la fase transversal se encontraron un total de 82 personas susceptibles a sarampión: 38 individuos con infección por VIH y 44 individuos sanos (Tablas 2 y 3)

#### Individuos con Infección por VIH

En el grupo de individuos con infección por el VIH se excluyeron a 9 personas por los siguientes motivos: 5 (13.57%) pacientes tenían una cuenta de CD4+ < 200cél/ml, 3 (7.89%) no aceptaron vacunarse, 1 (2.63%) se encontraba recibiendo dosis altas de esteroides y 3 pacientes no fueron localizados.

Se aplicó la vacuna a 26 pacientes, la mayoría (23, 88%) fueron hombres, con un promedio de edad de 30 años ( $\pm 5.1$ ); 22 (84%) de ellos se encontraban recibiendo TARAA por un tiempo promedio de 40 meses ( $\pm 29$ ). La cuenta promedio de linfocitos T CD4+ fue de 496.81 cél/ml ( $\pm 179.80$ ) (Figura 2, Tabla 4).

**Tabla 4.** Características demográficas de las personas a quienes se les aplicó la vacuna MMR.

<b>Característica</b>	<b>VIH+ n=26</b>	<b>VIH – n=25</b>	<b>Total n=51</b>	<b>P</b>
Género				
Hombres n (%)	23 (88%)	17 (68%)	40 (78.4)	0.09 <sup>2</sup>
Edad en años				
Promedio ( $\pm$ DE)	30.8 (5.1)	25.5 (4.7)	28 (5.5)	0.002 <sup>1</sup>
Peso (kg) Med (mín-máx)	69 (52-116)	77 (50-96)	70 (50-116)	0.26 <sup>3</sup>
Niveles de CD4+ (cél/mL) promedio ( $\pm$ DE)	496.81 (179.8)	-	-	-
TARAA n (%)	22/24 (84.6%)	-	-	-
CV indetectable n (%)	17/22 (77.2%)	-	-	-

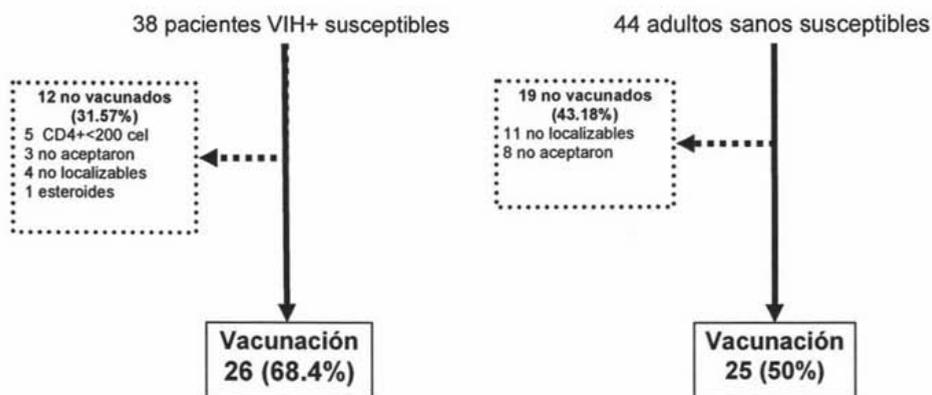
TARAA: Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo; DE: Desviación Estándar <sup>1</sup>t de Student, <sup>2</sup> $\chi^2$ , <sup>3</sup>U de Mann-Whitney

### Individuos Sanos

De los 44 individuos sanos en los que se documentó susceptibilidad a sarampión, 8 (18%) no aceptaron aplicarse la vacuna y 11 (25%) no fueron localizados.

Se aplicó la vacuna a 25 sujetos sanos; 4 de ellos no tuvieron seguimiento a 3 meses. Las características demográficas de estos pacientes se observan en la Tabla 4.

En total se aplicaron 51 vacunas: 26 a individuos con infección por VIH y 25 a personas sanas; 78% fueron hombres, la edad fue 30.8 años en individuos con VIH vs. 25.5 en los controles sanos ( $p=0.002$ ).



**Figura 2.** Población vacunada con MMR.

*Evaluación de la seguridad:* En el grupo de pacientes con infección por VIH, una persona (3.84%) presentó fiebre y exantema el día 10 post-vacunación. La fiebre fue tratada con paracetamol y ambos síntomas desaparecieron el día 12. En otro paciente que se encontraba asintomático, la carga viral de VIH aumentó transitoriamente de <50 en el período previo a

la aplicación de la vacuna a 105 copias/ml el día 15; en la muestra tomada a los 3 meses se encontró nuevamente indetectable.

En el grupo de individuos sanos no se reportaron efectos adversos en el período estudiado.

*Evaluación de la eficacia:*

Respuesta Adaptativa

El 86% de los 46 sujetos evaluados desarrollaron respuesta inmune adaptativa 84.6% de los pacientes con infección por VIH y 85% de los individuos sanos ( $p=0.27$ ) (Tabla 5).

Entre los 22 individuos con infección por VIH que desarrollaron respuesta adaptativa, 9 (34%) tuvieron únicamente respuesta humoral, un paciente (3.78%) sólo respuesta celular y en 12 pacientes (46%) se documentó tanto respuesta humoral como celular.

En el grupo de sujetos sanos, 18/21 pacientes presentaron respuesta inmune adaptativa 3 meses después de la aplicación de la vacuna; 10 (47.6%) individuos tuvieron sólo respuesta humoral, y 8 (38%) respuesta humoral y celular.

**Tabla 5. Patrones de respuesta inmune a sarampión 3 meses después de la vacuna MMR.**

<b>Inmunidad</b>	<b>VIH + N=26 n (%)</b>	<b>VIH – N= 21 n (%)</b>	<b>p*</b>
Humoral	21 (80)	18 (85.7)	0.7
Celular	13 (50)	10(47.6)	0.5
Humoral + Celular	12 (46.6)	8 (38.1)	0.5
Adaptativa <sup>§</sup>	22 (84.6)	18 (85.7)	0.6

<sup>§</sup>Inmunidad adaptativa: respuesta humoral y/o celular \*  $\chi^2$ .

Respuesta Humoral: De los 51 pacientes que fueron vacunados, 4 fueron excluidos por pérdida del seguimiento, todos pertenecientes al grupo de controles sanos.

La tasa de seroconversión global fue de 82.9%. De los 26 pacientes con infección por VIH que fueron vacunados, seroconvirtieron 21 (80.76%). En el grupo de personas sanas la tasa de seroconversión fue de 85.71% (18/21) ( $p=0.71$ ).

Respuesta Celular:

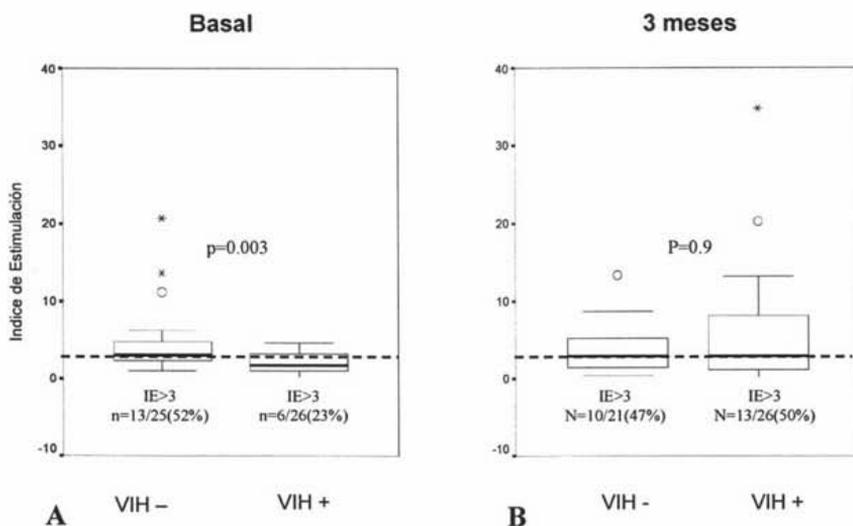
Evaluación Basal: Antes de la aplicación de la vacuna, 37.3% (19/51) de los participantes tuvieron un IE >3: 6 (23.1%) de los pacientes con infección por el VIH y 13 (52%) de los individuos sanos ( $p=0.04$ ).

La mediana del IE basal entre los sujetos con VIH fue de 1.6 (0.04-4.6) y entre las personas sanas 3.08 (0.96-20.7) ( $p=0.003$ ) (Figura 3a).

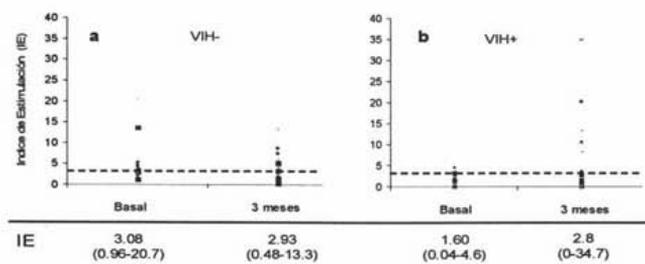
Evaluación a los tres meses post-vacunación: El porcentaje de pacientes con respuesta proliferativa a antígenos de sarampión fue de 50% (13/26) entre los pacientes con infección por VIH y de 47.6% entre las 21 personas sanas evaluadas después de 3 meses de la aplicación de la vacuna ( $p=0.9$ ).

Las medianas del IE en el grupo de individuos sanos fue 2.93 (0.48-13.3) y de 2.8 (0-34.7) en los pacientes con infección por VIH (Fig. 3b).

Los cambios en las respuestas proliferativas después de la aplicación de la vacuna MMR en ambos grupos se muestran en la Figura 4.



**Figura 3. Respuestas proliferativas** ante antígenos del sarampión en ambos grupos antes (A) y 3 meses después (B) de la aplicación de la vacuna MMR. La línea punteada indica el punto de corte para considerarla positiva (>3).



**Figura 4. Respuesta celular a la vacuna de sarampión.** La figura muestra las respuestas proliferativas ante antígenos de sarampión antes y 3 meses después de la aplicación de la vacuna MMR en pacientes sanos (a) y con infección por VIH (b). IE: Índice de Estimulación mediana (intervalo).

Evaluación de acuerdo a la presencia de índices de proliferación prevacunación: (Tabla 6)

Se evaluó la respuesta proliferativa basalmente en 43 personas (84%), 21 (84%) sanos y 22 (84%) con infección por VIH. Se encontró que 19 de éstos (37.3%) presentaron un índice de estimulación  $\geq 3$ , 13/21 (61%) sanos y 6/22 (27.7 %) con VIH. Se analizó la respuesta celular de acuerdo a el estado de memoria celular basal. Se dividió a la muestra en dos grupos: personas con índices de estimulación basales significativos ( $IE \geq 3$ ) y se comparó con las personas con índices de estimulación basales no significativos ( $< 3$ ). Después se analizó la muestra por subgrupos de pacientes con y sin infección por VIH. Se comparó la diferencia entre el índice de estimulación basal y el índice de estimulación post-vacunación. Se encontraron diferencias en el análisis del total de individuos evaluados. Esta diferencia se mantuvo en el grupo de personas sanas, pero no en el grupo de personas con infección por VIH.

Tabla 6. Respuesta celular de acuerdo a los índices de estimulación (IE) basales.

	Total			VIH -			VIH +		
	IE basal $\leq 3$ Mediana (intervalo)	IE basal $\geq 3$ Mediana (intervalo)	$P^1$	IE basal $\leq 3$ Mediana (intervalo)	IE basal $\geq 3$ Mediana (intervalo)	$P^1$	IE basal $\leq 3$ Mediana (intervalo)	IE basal $\geq 3$ Mediana (intervalo)	$P^1$
<b>Basal</b>	1.59 (0.4-2.95)	3.77 (3.08-20.70)	<0.001	2.26 (1.53-2.93)	4.75 (3.08-20.70)	<0.001	1.16 (0.4-2.95)	3.53 (3.26-4.51)	<0.001
<b>3 meses</b>	2.76 (0-34.74)	3.00 (48-13.3)	0.776	2.99 (1.26-8.64)	2.93 (48-13.3)	0.557	2.20 (0-34.74)	3.34 (83-13.21)	0.30
<b><math>\Delta</math> IE (IE 3 m - IE basal)</b>	.53 (-1.44-33.76)	-1.82 (-10.30-9.94)	0.04	0.53 (-1.09-10)	-3.47 (-10.30-4.54)	0.006	0.52 (-1.44-33.76)	-0.59 (-2.75-9.94)	0.40

1. U de Mann-Withney,  $\Delta$  IE Mediana de las diferencias entre el IE a los 3 meses y el IE basal de cada paciente.

## DISCUSIÓN

Este estudio se propuso evaluar la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra sarampión en personas adultas, incluyendo la población contagiada por el VIH y en una segunda fase evaluar la seguridad y eficacia de la aplicación de la vacuna Triple Viral (parotiditis-sarampión-rubeola, MMR) en los adultos con infección por VIH. Nuestros resultados mostraron una prevalencia global de anticuerpos contra sarampión de 78%. Esta prevalencia fue similar al dividir nuestra muestra en personas con infección por VIH y adultos VIH seronegativos. También observamos que la aplicación de la vacuna MMR es tan segura en sujetos con infección por VIH que tienen cuentas de linfocitos CD4+  $\geq 200$  células/ml., como en sujetos sanos. En los pacientes que recibieron la vacuna la tasa global de seroconversión fue de 82.9% y no hubo diferencias significativas entre las personas sanas y las infectadas por VIH+.

En la primera parte del estudio, se encontró una prevalencia de anticuerpos IgG contra sarampión más baja (cerca de 80%) de lo esperado. Considerando la cobertura de vacunación reportada en 1997 para niños entre 1 y 5 años de edad, la seroprevalencia esperada es de alrededor del 95%. Este fenómeno puede explicarse por la manera en que se ha ido inmunizando a la población mexicana: en 1971 se introdujeron programas piloto de vacunación en algunos estados de la república, aplicándose la vacuna a niños menores de un año (43, 44). En 1973 se introdujo la vacuna al esquema rutinario, pero orientado a grupos específicos de población obteniendo una cobertura baja (alrededor del 50%) hasta 1989 (43,45). Después de la pandemia iniciada en 1989 y durante los años subsecuentes se intensificaron las actividades de vacunación con el objetivo de eliminar el sarampión endémico: se implementaron campañas de vacunación masiva, aplicación rutinaria de dos dosis y una vigilancia epidemiológica constante y la primera dosis empezó a aplicarse a

niños de un año o más (43). En 1992 se controló la epidemia y el número de casos declinó progresivamente y entre 1996 y 2000 no se reportaron nuevos casos, reportándose una tasa de cobertura de 97% en 1997 para niños entre 1 y 5 años (43, 46). Este año se declaró eliminado el Sarampión en México. La inmunización parcial de la población por las bajas tasas de cobertura ocurridas entre 1971 y 1992, “creó” una “bolsa” de personas susceptibles que actualmente tienen entre 13 y 35 años y que como población están parcialmente inmunizados ya que algunos sufrieron la infección, otros recibieron una o ninguna dosis de la vacuna, pero la disminución de la incidencia con las tasas bajas de inmunización, impidió que se infectaran. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que el 70% de los casos en el brote del 2004 ocurrió entre sujetos entre 15 y 39 años (47).

Este hecho, también explica la prevalencia similar entre sujetos con y sin VIH en este estudio, que sugiere que la inmunidad contra sarampión entre la población de sujetos infectados por el VIH fue adquirida de la misma manera que las personas de su mismo grupo de edad sin infección por VIH, esto fue antes del contagio del VIH. En tres estudios previos en los que se evaluó la seroprevalencia de sarampión en grupos de adultos con infección por VIH en distintas regiones en E.U. (53-55), se encontraron seroprevalencias similares a las de la población general regional, sin encontrar relación en ninguno de éstos con el grado de inmunosupresión o el tiempo de diagnóstico del VIH. Zolopa y cols. en un estudio prospectivo (54), siguieron durante un promedio de 4 años a un grupo de 145 adultos con VIH. Durante este periodo la seroprevalencia contra sarampión se mantuvo estable y solo en dos personas bajaron los títulos de los anticuerpos significativamente, a pesar de que durante el estudio aumentó el número de casos de SIDA (0.7% a 9.7%), el número de casos asintomáticos disminuyó (95.2% a 38.6%) y la mediana de células CD4+ bajó de 582/ml a 315/ml, lo que sugiere que la inmunidad humoral adquirida antes de la

infección por el VIH, ya sea por vacunación o infección del virus silvestre, no disminuye a pesar de la progresión de la enfermedad.

El hallazgo en la diferencia de edad entre el grupo de personas con y sin VIH (Tabla 1), a pesar de ser estadísticamente significativa, no tiene implicación alguna en cuanto a los objetivos del estudio, ya que en ambos casos, el promedio se ubica dentro del grupo de riesgo ya discutido. La diferencia en la distribución por género refleja las características de la población de los pacientes en nuestra clínica de VIH y que corresponden a la concentración de la epidemia en México entre los hombres que tienen sexo con hombres.

En el grupo de personas vacunadas también observamos una diferencia en el promedio de edad entre las personas sanas y los infectados por VIH. Esta diferencia no es importante, por los motivos antes mencionados y porque además la respuesta a la vacunación contra el sarampión no debería ser distinta por esta diferencia de edades y de hecho no la hubo.

El segundo objetivo del estudio fue determinar la seguridad de la aplicación de la vacuna MMR que contiene virus vivos atenuados en esta población de personas inmunosuprimidas: observamos que al igual que en niños VIH+ asintomáticos y/o sin inmunocompromiso grave, la vacuna de virus vivos atenuados del sarampión es segura (12,28-30,38). La frecuencia de efectos adversos es similar a la frecuencia de reacciones adversas leves (5%) reportadas históricamente en los niños sanos (5). No hay estudios previos sobre efectos adversos de la vacunación contra sarampión en adultos sanos ni en adultos inmunocomprometidos. Solo un paciente tuvo elevación de la carga viral de manera transitoria, con una recuperación adecuada a los tres meses y sin impacto en la cuenta de CD4+. Este fenómeno se ha descrito con la aplicación de otras vacunas en niños con VIH, particularmente con Influenza (entre el 9.1% y 40%) (69), sin que se haya descrito una

repercusión clínica o inmunológica importante atribuible a esta elevación en la carga viral transitoria.

El hallazgo de mayor importancia en este estudio, es la respuesta a la vacuna que fue similar entre los sujetos con infección por VIH y el grupo de adultos sanos. La tasa de seroconversión entre los pacientes de la Clínica de VIH/SIDA fue más alta de lo esperado. El cálculo de la tasa de seroconversión fue basado en los estudios de vacunación en niños con VIH. En esta población se han observado tasas bajas de seroconversión después de la aplicación de una primera dosis de vacuna: Krasinski y cols. (26) reportaron en uno de los primeros estudios en 1989, la seroconversión de 2 de 8 niños con infección por VIH vacunados (25%) en NY y Oxtoby y cols., utilizando una vacuna de cepa Schwarz obtuvieron una respuesta de 36% en un grupo de 37 niños sintomáticos vacunados en Zaire. El mismo grupo observó una respuesta mayor (77%) entre los niños asintomáticos vacunados. En un tercer estudio que incluyó 35 niños entre 12 y 194 meses, se observó una tasa de seroconversión de 37%. La edad de la aplicación de la vacuna en estos estudios es variable y no se especifica que cepa fue usada para la vacuna (23, 26), lo que podría tener un impacto en la tasa de respuesta, ya que se han observado diferencias en la inmunogenicidad entre las cepas Edmonston-Zagreb y Schwarz (70) y en la edad de aplicación de la vacuna. En dos estudios en niños con VIH en los que se utilizó una vacuna con altas concentraciones de cepas Edmonston-Zagreb (28,29) aplicada a los 6 meses para vacunar a 43 y 49 niños respectivamente, se lograron tasas de seroconversión de 76.5% y 88%, en comparación a 98% y 85% en grupos de niños sanos que utilizaron como controles; esta diferencia no alcanzó significancia estadística. En este estudio utilizamos una vacuna que contiene la cepa Schwarz. En los estudios mencionados el determinante más importante de seroconversión fue la ausencia de anticuerpos maternos contra

sarampión, aunque también se observó que una cuenta de CD4+ baja se asocia a una menor respuesta (28). En otro estudio con 81 niños con VIH, se observó que los niños vacunados antes del año de edad tenían una mejor respuesta al compararlos con niños mayores, pero una menor tasa de seroconversión que la reportada en niños sanos (52%). Esto se atribuyó a que los niños con VIH de mayor edad se encontraban en un estadio más avanzado de inmunocompromiso y que por lo tanto, al aplicar la vacuna a una edad menor la respuesta inmune esta mejor conservada. La variabilidad en las tasas de seroconversión entre los diferentes estudios podría estar asociada a la heterogeneidad en el grado de inmunosupresión, edad y tipo de vacunas utilizadas.

El impacto del uso de TARAA solo se ha evaluado en un estudio, en el que se observó que en niños bajo tratamiento se lograron tasas más altas de seroconversión (83%) con la aplicación de una segunda dosis de vacuna (56). En estudios previos se ha observado una muy pobre a nula respuesta a la revacunación contra Sarampión en niños con infección por VIH, particularmente en niños cuya primera dosis fue aplicada después del año de edad y son estudios realizados antes de la era HAART (26,27,30).

De acuerdo a lo anterior, suponemos que la mejor respuesta observada en este estudio puede atribuirse a varios factores: uno es el uso de TARAA, veintitrés pacientes se encontraban bajo TARAA al aplicarles la vacuna. Otro factor es el estado inmune de los pacientes, el promedio de linfocitos T CD4+ al aplicar la vacuna (496cel/mL) supone una diferencia a los sujetos vacunados en reportes previos y refleja en buena medida la proporción de personas bajo tratamiento y la buena respuesta a este. También debemos considerar que una proporción de nuestros sujetos podrían haber recibido una o dos dosis de vacuna contra sarampión durante su infancia, y que en alguna medida estamos observando en realidad respuesta a la revacunación. Es imposible determinar mediante anamnesis a que

cantidad de sujetos en ambos grupos les aplicamos su primera dosis y a cuales se les aplicó una segunda o tercera dosis, pero la presencia de respuesta celular en alrededor de la mitad de los pacientes traduce una exposición a los antígenos previa y es claro que estas personas pertenecen a alguno de los grupo mencionados. No encontramos ninguna relación con factores como la edad, género y cuenta de CD4+ y una buena respuesta a la vacuna. Solamente hay un reporte publicado sobre la efectividad de la vacunación contra sarampión en adultos con VIH (55); en éste Wallace y cols. vacunaron a 5 pacientes con mas de 350 linfocitos T CD4+ y uno con 140 CD4+ cél/ml, ninguno tenía anticuerpos contra sarampión determinados por método de ELISA. Al ser evaluados a los 3 meses, se encontró que solo uno tenía títulos positivos y tres en títulos indeterminados, dos pacientes no mostraron ninguna respuesta; una diferencia notable en comparación a nuestro estudio.

Este estudio es el primero que evalúa la respuesta celular a la vacuna contra sarampión en sujetos con VIH. Los hallazgos que más llaman la atención son la diferencia entre los Índices de Estimulación antes de la aplicación de la vacuna y por otro lado, la tendencia a presentar una respuesta proliferativa mas intensa en el grupo de personas con VIH. Esto lleva a igualar la proporción de IE significativa después de 3 meses de la vacuna en ambos grupos.

Un hallazgo interesante fue la presencia de respuesta celular proliferativa significativa ( $\geq 3$ ) en la mitad de los individuos sin infección sin VIH, antes de la aplicación de la vacuna (71-73). Este hallazgo es similar a lo observado en otros estudios que han evaluado la presencia de inmunidad celular definida bajo los mismos parámetros, en los que se han incluido sujetos de diversas edades, con una historia bien documentada de vacunación: Bautista López, *et.al.* en un grupo de 87 niños canadienses entre 5 y 14 años de edad, que habían recibido la vacuna al año de edad y no habían sufrido sarampión, encontraron que el 64%

presentaban un  $IE > 3$ , a diferencia de los niños menores de 5 años que no habían sido vacunados, los cuales solo presentaban un IE significativo ( $> 3$ ) en 1.5%. Al aplicar la primera dosis de la vacuna en los niños menores, se observó una respuesta celular significativa a las 2 semanas en el 61% de los sesenta niños vacunados. Este porcentaje se mantuvo en la evaluación a 6 meses y se encontró también en el grupo de niños de 5 a 8 años (64%) y de 9 a 13 (61%), que no fueron vacunados en el estudio (72). Por otro lado, Ovsyannikova y cols. en el Grupo de Investigación en Vacunas de la Clínica Mayo (74) encontraron en un grupo de 15 personas sanas de entre 15 y 25 años (vacunadas en promedio a los 15 meses) respuestas proliferativas significativas en el 53% de los sujetos, la mayoría entre las personas con títulos de anticuerpos IgG altos (5/5). Huang encontró resultados discretamente menores (75) en Taiwán (33%) en personas en las que se había documentado la aplicación de una dosis de MMR al año de edad, pero realizaron los ensayos de proliferación celular utilizando MMR como antígeno, en lugar de antígenos de sarampión. Los datos anteriores hacen pensar que la respuesta celular se obtiene después de la primera exposición al los antígenos virales y esta se mantiene a largo plazo independientemente de la reexposición o no a nuevos antígenos de sarampión. La diferencia en la intensidad de la respuesta celular entre todas las personas con un índice de estimulación basal no significativo y aquellas con índices basales significativos concuerda con los hallazgos previos. Esta diferencia no se mantuvo en las personas con infección por VIH, lo que podría contribuir a que la respuesta inmune a la vacunación en este grupo de inmunocomprometidos sea menor si la exposición al antígeno sucede después de la infección por el VIH.

La presencia de inmunidad celular significativa antes de esta vacunación en el 50% del grupo de personas sanas en este estudio, es un dato mas que apoya la teoría de que se trata

de una población al menos parcialmente inmunizada y esta proporción podría atribuirse a la aplicación de una dosis de vacuna contra sarampión en la infancia o la infección del virus salvaje ya que aparentemente no hay diferencia entre la prevalencia de índices de estimulación significativos entre los pacientes vacunados y los infectados por el virus silvestre (74-76). También se han encontrado algunas evidencias de que la respuesta celular proliferativa contribuye a mantener la inmunidad contra sarampión a largo plazo, mediada por linfocitos T CD8+ y en menor medida por linfocitos CD4+, ya que se ha observado su capacidad proliferativa en períodos hasta de 34 años después de la vacunación (76) y a diferencia de los títulos de anticuerpos que disminuyen progresivamente con el transcurso de los años, la proporción de personas con IE significativos tiende a mantenerse constante (74-76). Estos estudios de proliferación concuerdan con los estudios epidemiológicos de Huang previamente mencionados. En contraste, nuestro grupo de personas con VIH presentaron un  $IE \geq 3$  solo en 23.1% de los casos.

Para explicar la diferencia en la respuesta celular antes de la aplicación de la vacuna entre los sujetos sanos y los pacientes infectados por el VIH+ planteo dos hipótesis: la primera posibilidad es que en los pacientes con infección por VIH, que suponemos tienen la misma exposición previa a los antígenos de sarampión (vacunales o silvestres) que en las personas sanas; la infección por el VIH hayan dañado la capacidad proliferativa de las células T (1) como se ha observado en ensayos *in vitro*. La segunda hipótesis es que la capacidad de producir una respuesta proliferativa adecuada este conservada, pero que la respuesta celular proliferativa específica se pierda prematuramente, de manera similar a la disminución mas pronunciada en los títulos de anticuerpos en niños vacunados con VIH. Me inclino a pensar que la segunda hipótesis concuerda mejor con nuestros resultados y con hallazgos previos porque no encontramos una relación entre el nadir en la cuenta de linfocitos T CD4+ y de

los IE bajos y porque además, los pacientes con VIH presentaron una adecuada respuesta proliferativa post-vacunación en el seguimiento a 3 meses. Para confirmar esta hipótesis, será necesario realizar ensayos de proliferación celular en un período de tiempo más prolongado en ambos grupos y además, establecer los IE en pacientes infectados por el VIH que si presentaban anticuerpos contra sarampión.

Es complicado explicar la respuesta proliferativa mas intensa en el grupo con VIH que en los sujetos sanos. La respuesta celular observada en nuestros pacientes con VIH tiene mas parecido a la respuesta que reporta Bautista-López ante la vacunación en niños previamente no expuestos y a otro estudio realizado en México (71) al revacunar a un grupo de 7 adultos que aunque mostraban anticuerpos neutralizantes por PRN, no presentaron repuesta celular proliferativa prevacunación (71). El 100% tuvo un  $IE > 3$  postvacunación y la diferencia entre los promedios de la los Índices de Proliferación pre y postvacunación fue similar a nuestro grupo de adultos con VIH. Sin embargo estos tres estudios no son comparables y la especulación de que nuestros pacientes con VIH estén presentando una respuesta celular similar a la exposición primaria al antígeno tendría que ser confirmada en otro estudio. Llama la atención que la respuesta celular postvacunacion en las personas sanas haya tendido a ser menor que en los pacientes con VIH, lo que explica que la proporción de sujetos con respuestas proliferativas significativas no haya variado después de la vacunación. En el estudio de Taiwán, se analizó un grupo de 76 personas sanas en un rango de edad tan amplio (1 a 80 años) que les permitió analizar la diferencia en los Índices de Estimulación entre grupos de personas que, al igual que en México fueron inmunizadas de distintas maneras. Ellos observaron que no había diferencias entre el grupo de personas que habían sido contagiados y los que habían recibido distintos esquemas de vacunación (una, dos o tres dosis) en el promedio del IE ni en la proporción de personas con  $IE > 3$  que habían

sido contagiados. Estas cifras eran similares a la de los niños que recientemente habían recibido la primera dosis de la vacuna, lo que permite inferir que la respuesta celular se desarrolla ante el primer reto antigénico y que este no se ve modificado ante estímulos posteriores, a diferencia de la respuesta humoral.

No hay reportes de otros grupos en los que se asocie una discordancia tan importante entre la inmunidad celular en ausencia de anticuerpos, así que es probable que el ensayo utilizado tenga poca sensibilidad para detectarlos a concentraciones bajas. Chen y Markowitz (77) lograron establecer el punto de corte de titulaciones protectoras de anticuerpos neutralizantes en  $> 1:120$ , al estudiar un brote entre estudiantes universitarios utilizando la técnica de reducción en placa (PRN). El problema es que no se ha establecido un punto de corte que pueda considerarse como efectivamente protector de la infección en la prueba de ELISA (77,78). El empleo de los métodos de ELISA es adecuada para estudios de seroprevalencia por la rapidez y sencillez de su aplicación y es probable que la protección contra la infección dependa de factores heterogéneos como subclases de IgG, factores genéticos y/o ambientales, incluyendo la naturaleza de la respuesta celular (76), lo que limita los hallazgos de este estudio y hace necesario que determinemos nuevamente el estado inmune contra sarampión utilizando esta técnica.

Es importante hacer notar que a pesar de que la frecuencia de efectos adversos reportados es similar a lo ocurrido en estudios en niños sanos y que los estudios en niños con VIH parecen indicar que la aplicación de esta vacuna de virus vivos atenuados es segura, el tamaño de la muestra hace difícil extrapolar esta información a poblaciones abiertas, particularmente porque el grupo estudiado es una población que está recibiendo atención y vigilancia estrecha y fue seleccionada entre un grupo de pacientes sin inmunocompromiso grave, parámetros que podrían ser difíciles de monitorizar al aplicarse en grandes

poblaciones. A pesar de las consideraciones previas y a favor de la seguridad del uso de la vacuna, esta el ejemplo del programa de eliminación del sarampión establecido en los países sudafricanos desde 1996 (67). Se habían aplicado hasta el año 2000, 24 millones de dosis de vacuna contra Sarampión en una población de alta endemicidad del VIH, en la que se calcula que el 10% de los recién nacidos se infectarán por el VIH sin que haya aumentado el número de reportes de casos de efectos adversos graves por la vacuna, lo que hace pensar que los reportes de mortalidad asociada a la vacuna se trata de casos anecdóticos.

También es importante considerar que el tiempo de seguimiento es corto, ya que se ha observado que la vida media de los anticuerpos post-vacunales, es significativamente más corta entre los niños VIH positivos, por lo que será necesario continuar el seguimiento de este grupo de pacientes para determinar la vida media de los anticuerpos desarrollados. En el único estudio de vacunación en adultos, de 6 pacientes vacunados, solo en uno se detectaron anticuerpos un año después de la vacuna (55) y en un estudio de vacunación contra sarampión en niños con VIH (68), se observó que a diferencia de la vacunación en niños sanos que confiere inmunidad por hasta 21 años (es el período de tiempo de estudio más largo) en más del 95% de los casos (71), la mediana en tiempo de duración de anticuerpos después de la vacuna fue de 30 meses.

## CONCLUSIONES

La aplicación de una dosis de vacuna de virus vivos atenuados de Sarampión de la cepa Schwarz es segura en adultos y en adultos con infección por VIH con conteo de linfocitos CD4+ mayor a 200cel/ml. y la frecuencia de efectos adversos leves es similar a la reportada en niños sanos.

La vacuna contra sarampión en adultos con VIH sin inmunocompromiso grave es tan efectiva como en las personas sanas del mismo grupo de edad y mas efectiva que lo reportado en niños, de acuerdo a la frecuencia de seroconversión.

Es necesario realizar estudios de seguimiento a largo plazo para determinar el tiempo de duración de la respuesta humoral y celular. Los estudios a largo plazo podrían contribuir a entender la naturaleza de la respuesta celular inmune al sarampión en sujetos sanos con y sin VIH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. MANDELL, G., Bennett J., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. USA 2005, Ed. Elsevier. pp. 2031-2046.
2. RICHMAN, D., Whitley R., Hayden F. Clinical Virology. 1<sup>st</sup> ed. USA1997, Ed. Churchill-Livingstone. pp. 821-861.
3. Cunha B. Smallpox and measles: historical aspects and clinical differentiation. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18: 79-100.
4. Hilleman M. Current overview of the pathogenesis and prophylaxis of measles with focus on practical implications. *Vaccine* 2002; 20: 651-665.
5. Perry R & Halsey N. The Clinical Significance of Measles: A Review. *J Inf Dis* 2004;189: S4-s16.
6. Public Sector Vaccination. *MMWR* 1992; 41:522
7. Gremillion DH, Crawford GE. Measles Pneumonia in Young Adults: An analysis of 106 cases. *Am J Med* 1981; 71:539-542
8. Cassanova-Cardiel LJ, Hermida-Escobedo C. Sarampión en el adulto joven. Características clínicas en 201 casos. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 93-998.
9. WHO. Measles. Progress towards global control and regional elimination, 1990-1998. *WER* 1998; 73: 388-396.
10. De Quadros CA, Izurieta H, Venczel L & Carrasco P. Measles eradication in the Americas: Progress to Date. *JID* 2004;189 (Suppl 1): s227s235.
11. Hinman A, Orenstein W & Papania N. Evolution of Measles Elimination Strategies in the United States. *CID* 2004; 189 (suppl 1): s17-s22.
12. Moss W, Cutts F & Griffin D. Implications of the Human Immunodeficiency Virus Epidemic for Control and Eradication of Measles. *CID* 1999; 29:106-112.
13. Hutchins S, Bellini W, *et al.* Population Immunity to Measles in the United States, 1999. *JID* 2004; 189 (Suppl 1): s91-s97.
14. Rager-Zisman B, Bazarsky E, Skibin A, *et al.* Then effect of measles-mumps-rubella (MMR) immunization on the immune responses of previously immunized primary school children. *Vaccine* 2003; 21: 2580-2588.
15. Ruz GJ, Sánchez BY, Álvarez RP y Arrayales F. Respuesta a la vacuna antisarampionosa al ser aplicada en diferentes edades. *Salud Pública Mex* 1978;10: 339-342.
16. Fernández-de Castro J, Kumate-Rodríguez J, Sepúlveda J, *et al.* La vacunación antisarampionosa en México por el método de aerosol. *Salud Pública Mex* 1997; 39: 53-60.
17. Peabody RG, Gay NJ, Hesketh LM, *et al.* Immunogenicity of second dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine and implications for serosurveillance. *Vaccine* 2002; 20: 1134-1140.
18. Valdespino-Gómez JL, Zárate Aquin ML, Domínguez Brito E, *et al.* Inmunidad natural pasiva antisarampión en lactantes de la ciudad de México. *Salud Pública Mex* 1985; 27: 524-531.
19. Santos JI, Nakamura MA, Veras Godoy M, *et al.* Measles in Mexico, 1941-2001: Interruption of Endemic Transmisión and Lessons Learned. *JID* 2004; 189 (Suppl 1):243-250.
20. Orenstein WA, Papania M & Wharton M. Measles elimination in the United States. *JID* 2004; 189 (Suppl 1)S1-S3.
21. Ehresmann KR, Crouch N, Henry PM, *et al.* An Outbreak of Measles among Unvaccinated Young Adults and Measles Seroprevalence Study: Implications for Measles Outbreak Control in Adult Populations. *JID* 2004; 189 (Suppl 1):s104-s107.
22. Lee M, Chien L, Yueh Y, Lu C. Measles seroepidemiology and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan 1995-1997. *Vaccine* 2001; 19: 4644-4651.

23. Moss W, Monze M, Ryon J, *et.al.* Prospective Study of Measles in Hospitalized, Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and HIV-Uninfected Children in Zambia. *CID* 2002; 35:189-186.
24. Friedman S. Measles in New York City. *JAMA*1991; 266 (9): 1220.
25. Kaplan L, Daum R, *et.al.* Severe Measles in Immunocompromised Patients. *JAMA* 1992; 267 (9):1237-1241.
26. Krasinski K, Borkowsky W. Measles and Measles Immunity in Children Infected With Human Immunodeficiency Virus. *JAMA* 1989; 261 (17): 2512-2516.
27. Moss WJ, Clements J & Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull WHO* 2003; 81(1)61-70
28. Cutts FT, Mandala K, *et.al.* Immunogenicity of High-Titer Edmonston-Zagreb Measles Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children in Kinshasa, Zaire. *JID* 1993; 167: 1418-1421.
29. Lepage P, Dabis F, *et.al.* Safety and Immunogenicity of High-Dose Edmonston-Zagreb Measles Vaccine in Children with HIV-1 Infection. A Cohort Study in Kigali, Rwanda. *AJDC* 1992; 146: 550-555.
30. Hilgartner M, Maeder M, *et.al.* Response to Measles, Mumps, and Rubella Revaccination Among HIV-Positive and HIV-Negative Children and Adolescents With Hemophilia. *Am J Hematol* 2001; 66: 92-98.
31. Embree JE, Datta P, Stackiw W, *et.al.* Increased risk of Early measles in Infants of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Seropositive Mothers. *JID* 1992; 165:262-267.
32. Diaz T, Nunez JC, Rullan JV, *et.al.* Risk factors associated with severe measles in Puerto Rico. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11: 836-840.
33. Oshitani H, Suzuki H, Mpabalwani ME, *et.al.* Measles case fatality by sex, vaccination status and HIV-1 antibody in Zambian children. *Lancet* 1996; 348:415.
34. Sension MG, Quin TC, Markowitz LE, *et.al.* Measles in Hospitalized African Children with Human Immunodeficiency Virus. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1271-1272.
35. Brena AE, Cooper ER, Cabral HJ. Antibody response to measles and rubella vaccine by children with HIV infection. *J AIDS* 1993; 6(10): 1125-1129.
36. Frenkel LM, Nielson K, *et.al.* A search for persistent measles, mumps and rubella vaccine virus in children with Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(1):57-60
37. Brunell PA, Vimal V, Sando M, *et.a.* Abnormalities of measles antibody response in Human Immunodeficiency Virus-Type 1 (HIV-1) Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Human retrovirol* 1995; 10 (55): 540-548.
38. Arpadi S, Markowitz L, Baugham A, *et.al.* Measles Antibody in Vaccinated Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Children. *Pediatrics* 1996; 97(5): 653-657.
39. Schultze JM, Burkham S, *et.al.* Immunization status of children born to HIV-infected mothers in two Texas cities. *South med J* 2000; 93(1): 48-32.
40. WHO. Reducing Global measles Mortality. Resolution of the World Health Assembly. WHA 56.20, item 14.7. 56<sup>th</sup> World Health Assembly, may 28, 2003. 10<sup>th</sup> Plenary meeting A56/VR/10. [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA56/ea56r20.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA56/ea56r20.pdf)
41. WHO Media Centre. Fact Sheet No. 286.
42. Measles Technical Working Group, Department of vaccines & Biologicals WHO. Report of a meeting, 2002. [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)
43. Santos JI, Nakamura MA, Vera Godoy M, Álvarez Lucas y tapia Conyer M. Measles in México, 1941-2001 : Interruption of Endemic Transmission and Lessons Learned. *Journal Infect Dis* 2004 ; 189 : s253-2250.

44. Ferreira- Guerrero E, Montesano R y Ruiz-Matus C. Panorama epidemiológico del sarampión en México. *Gac Med Mex* 1995 ; 132 : 97-100.
45. Sepúlveda J, tapia-Conyer R, Valdespino JL, et.al. , Seroepidemiología del sarampión en México. *Sal Pub Mex* 1992 ; 34 : 184-156.
46. Santos Preciado JI, Veras-Godoy ME, Flores del Campo G. Indicadores de Atención de la Salud del Niño *Gac Med Mex* 2000; 49: 1048-1059.
47. Comunicado de Prensa No. 137, SSA México, 29 de junio de 2004. [http : //www.salud.gob.mx/ssa\\_noticias/datos/2004-06-29\\_922.html](http://www.salud.gob.mx/ssa_noticias/datos/2004-06-29_922.html)
48. Base de datos de la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
49. Public Sector Vaccination. *MMWR* 1992; 41:522.
50. Gremillion DH, Crawford GE. Measles Pneumonia in Young Adults: An analysis of 106 cases. *Am J Med* 1981; 71:539-542.
51. Cassanova-Cardiel LJ, Hermida-Escobedo C. Sarampión en el adulto joven. Características clínicas en 201 casos. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 93-998
52. WHO. WER, 1995. Vol.70,No.1, 389-394
53. Beverly ES, Harris A, Benson CA, et.al.. Prevalence of Measles Antibodies in Asymptomatic Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *JID* 1991 164:973-75.
54. Zolopa AR, Kemper CA, Shiboski S, et.al. Progressive Immunodeficiency Due to Infection with Human Immunodeficiency Virus Does Not Lead to Waning Immunity to measles in a Cohort of Homosexual Men. *CID* 1994; 18:636-8.
55. Wallace MR, Hooper D, Graves SJ & Malone J. Measles seroprevalence and vaccine response in HIV-infected adults. *Vaccine* 1994; 12 (13):1222-1224.
56. Melvin A & Mohan K. Response to Immunization with Measles, Tetanus, and *Haemophilus influenzae* type b Vaccines in Children Who Have Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection and are Treated with Highly Active Antirretroviral Therapy. *Pediatrics* 2003; 111(6): e641-e644.
57. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection. *MMWR* 1996; 45:603-606
58. Angel J, Walpita P, Lerch R, et.al. Vaccine-Associated Measles Pneumonitis in an Adult with AIDS. *Ann Int Med* 1998;129(2): 104-106.
59. *Vaccine* 2001; 19: 3816-3819
60. Lepage, P. et. Al.. Kigali, Rwanda. *CID* 2001; 32: 1090
61. Hiroshi, H., Suzuki, H. Measles case fatality rate by sex, vaccination status and HIV antibody in Zambian children. *Lancet* 1996; 348:115
62. WHO. Joint WHO/UNICEF statement on early immunization for HIV-infected children. Global Programme on AIDS and Expanded Program on Immunization. *WER* 1989;
63. WHO; *WER* 2004; 79 (14): 129-144.
64. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002 / 51(RR02);1-36
65. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS. Measles Immunization in HIV-Infected Children. *Pediatrics* 1999; 103(5):1057
66. Norma Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999, Para la atención a la salud del niño
67. Biellik R, Madema S, Taole A, et.al. First 5 years of measles elimination in southern Africa:1996-2000. *Lancet* 2002; 359:1564-1568.
68. Helfand RF, Moss WJ, Harpaz R, et.al. Evaluating the impact of the HIV pandemic on measles control and elimination. *Bull WHO* 2005; 83 (5):329-337.

69. de Carvalho AP, Dutra LC & Tonelli E. Influenza vaccination in HIV infected children: immunologic and viral load changes. *J Pediatrics* 2003; 79(1): 29-40.
70. Hussey G, Goddard E, Hughes J, et al. The Effect of Edmonston-Zagreb and Schwarz Measles Vaccines on Immune Responses in Infants. *J Infect Dis* 1996; 173:1320-1326.
71. Wong-Chew RM, Beeler J, Audet S & Santos JI. Cellular and Humoral Immune Responses to Measles in Immune Adults Re-Immunized With measles Vaccine. *J Med Virol* 2003; 70: 276-280.
72. Bautista-López N, Ward B, Mills E, et al. Development and durability of measles antigen-specific lymphoproliferative response after MMR vaccination. *Vaccine* 2000; 18:1393-1401.
73. Gans HA, Yasukawa L, Alderson A, et al. Humoral and Cell-Mediated Immune Responses to an Early 2-Dose Measles Vaccination Regimen in the United States. *J Infect Dis* 2004; 190: 83-90.
74. Ovsyannikova IG, Dhiman N, Jacobson R, et al. Frequency of Measles Virus-Specific CD4+ and CD8+ T Cells in Subjects Seronegative or Highly Seropositive for Measles Vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 411-416.
75. Huang CL, Yang YH, Wang LH, et al. Humoral and cellular immune response after measles vaccination in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 169-175.
76. Nanche D, Garenne M, Rae C, et al. Decrease in Measles Virus-Specific CD T Cell Memory in Vaccinated Subjects. *J Infect Dis* 2004; 190: 1387-1395.
77. Chen R, Markowitz L, Albrecht P, et al. Measles Antibody: Reevaluation of Protective Titers. *J Infect Dis* 1990; 162: 1036-1042.
78. van de Hof S, van Gageldonk-Lafeber AB, et al. Comparison of measles virus-specific antibody titres as measured by enzyme-linked immunosorbent assay and virus neutralization assay. *Vaccine* 2003; 21: 4210-4214.
79. CONASIDA. El SIDA en México. Casos de SIDA por sexo y edad. <http://www.salud.gob.mx/conasida>