

PERSPECTIVAS EN MEDICINA

LA ANTIGENICIDAD DE CUATRO VACUNAS ANTIVIRALES

JUAN RUIZ-GÓMEZ *

Antes de que el hombre supiese de la existencia de los virus o bacterias, ya poseía algunos conocimientos de cómo inmunizar, por lo menos, contra una enfermedad viral, la viruela. Muchos siglos antes de Cristo, los chinos, hindúes y persas practicaron la variolización, la cual consistía en la infección premeditada de un individuo sano con material desecado o costras que provenían de pacientes con este padecimiento. Dado que en estos países la viruela era endémica y que la gente podía padecerla en algún momento de su vida, la variolización presentaba un gran atractivo, pues la mortalidad descendía hasta 2 ó 3 por ciento cuando se practicaba, en contraste con 20 a 30 por ciento que se registraba en los casos de viruela adquirida en forma natural.

A pesar de la antigüedad de ciertos conocimientos sobre la inmunización contra la viruela, no fue sino hasta el siglo XVIII cuando Edward Jenner llevó a cabo la aplica-

* Académico numerario. Laboratorio Nacional de Virología. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 1 Antecedentes de vacunación en casos de poliomiélitis parálítica *

Vacunación	1963-1967 ‡		1963-1970	
	Casos	%	Casos	%
Ninguna	108	50.9	179	39.7
Una dosis	44	20.8	101	22.3
Dos dosis	36	17.0	102	22.6
Tres dosis	20	9.4	64	14.1
Más de tres	4	1.9	6	1.3

* Con aislamiento viral.

‡ Gutiérrez, G.²

ción de la linfa proveniente de pústulas de las vacas que padecían *cowpox*, la cual confería protección contra la viruela. A este procedimiento se le llamó vacunación, nombre que se ha generalizado a la introducción de cualquier antígeno a un individuo con el objeto de estimular la síntesis de anticuerpos contra él mismo, los cuales lo protegerán contra la infección causada por otra cepa virulenta.

En México, como en muchos otros países, con un medio ambiente mal saneado, las enfermedades infecciosas continúan siendo uno de los principales problemas de salud pública, tanto por su frecuencia como por su gravedad. Así, en el año de 1968 murieron aproximadamente 10 011 niños por sarampión.¹

Por estos motivos, en el Laboratorio Nacional de Virología del Instituto Mexicano del Seguro Social se ha venido realizando una serie de encuestas serológicas en relación a diversos padecimientos virales, dando mayor preponderancia a aquellas enfermedades que pueden prevenirse. Con este enfoque, las encuestas serológicas tienen gran importancia, ya que al conocerse el estado de inmunidad de la población a los diferentes virus, se

podrían emplear en forma racional las nuevas vacunas y agentes terapéuticos.

En el laboratorio antes mencionado, ha sido estudiada la respuesta antigénica a cuatro vacunas antivirales. Tres de ellas contenían cepas atenuadas: la vacuna antipoliomiéltica trivalente tipo Sabin, la antisarampión y la antirrubéola. La cuarta, fue la vacuna antiinfluenza trivalente, que tenía cepas inactivadas.

Vacuna antipoliomiéltica tipo Sabin

En la República Mexicana, en épocas anteriores a la aplicación de la vacuna antipoliomiéltica se observaron elevadas tasas de morbilidad, que en algunos años llegaron a ser hasta de 7.3 casos por cada 100 000 habitantes. Al empezar las campañas de vacunación contra este padecimiento, ocurrió hasta el año de 1962 un rápido descenso en las tasas de morbilidad. A partir de esta fecha, hasta 1969, se observó una tendencia estacionaria, registrándose en 1964 la más baja morbilidad en nuestra historia. De 1966 a 1970, la tasa mostró una tendencia ascendente, llegando en este último año a obtenerse una morbilidad de 4.0 por cada 100 000 habitantes.²

En 1968 se publicaron los antecedentes de vacunación en 212 casos de poliomiéltis parálítica estudiados de 1963 a 1967, en los cuales se había aislado algún poliovirus. Se observó que no se había administrado ninguna dosis de la vacuna antipoliomiéltica a 50.9 por ciento de los pacientes, disminuyendo el porcentaje en razón inversa al número de dosis administradas.³ Al ampliar este estudio hasta 1970, se encontró que ha aumentado el porcentaje de pacientes con poliomiéltis en los grupos que han recibido dos o tres dosis de la vacuna (cuadro 1).

Cuadro 2 Antecedentes de vacunación en 209 casos de poliomiélitis.* 1970

Vacunación	No. de casos	Porcentaje
Ninguna	51	24.4
Una dosis	49	23.4
Dos dosis	62	29.7
Tres dosis	44	21.1
Más de tres	3	1.4

* Con aislamiento viral.

En el año 1970 hubo en la República Mexicana una importante epidemia de poliomiélitis durante la cual se pudo aislar algún poliovirus en 209 pacientes con poliomiélitis paralítica. Al estudiar los antecedentes de vacunación en ellos, se observó que el porcentaje de pacientes que no había sido vacunado era casi igual al de aquellos que habían recibido una, dos o tres dosis ³ (cuadro 2).

Al conocer estos resultados, se llevó a cabo una encuesta serológica en niños menores de un año, para conocer qué porcentaje tenían anticuerpos contra cada una de las tres cepas de virus, en relación con el número de dosis de vacuna administrada. Se observó que el virus polio dos era el más antigénico, le seguía el tipo uno y por último el tipo tres (cuadro 3).

Cuadro 3 Porcentaje de casos con anticuerpos antipoliomielíticos en menores de un año, según número de dosis de vacuna * administradas

Dosis vacuna	Número de casos	Polio 1	Polio 2	Polio 3
Ninguna	14	14.3	28.6	7.1
Una	32	40.6	50.0	33.3
Dos	17	52.9	70.6	41.2
Tres	9	55.5	88.9	77.7

* Tipo Sabin.

Cuadro 4 Porcentaje de 325 casos con anticuerpos contra polio, según número de dosis de vacuna * administradas

Dosis vacuna	Número de casos	Polio 1	Polio 2	Polio 3
Ninguna	77	44.2	50.6	46.8
Una	78	52.6	57.7	39.7
Dos	70	57.1	75.7	55.7
Tres	100	60.0	71.0	59.0

* Tipo Sabin.

Un hecho importante fue, que después de 3 dosis del biológico, sólo 55.5 por ciento tenían anticuerpos contra el tipo uno.⁴

Al ampliar el estudio a 325 niños de menos de un año de edad hasta los 15 años, se encontró que, después de tres dosis de la vacuna, solamente 60.0 por ciento tenían anticuerpos contra polio uno, contra polio dos, 71.0 por ciento, y contra polio tres, 59.0 por ciento ⁴ (cuadro 4).

Vacuna antisarampión

Durante el año de 1970 se estudiaron 863 sueros de niños que habían ingresado al hospital por diversos padecimientos, de los cuales, 643 niños no habían recibido la vacuna antisarampión, encontrándose que 73.4 por ciento mostraban anticuerpos contra este virus. La positividad aumentó con la edad de los sujetos, siendo de 39.1 por ciento en los menores de cuatro meses, 46.7 por ciento en los de cinco a ocho meses, 58.1 por ciento en los de 9 a 12 meses, 70.1 por ciento en los de uno a cinco años, 89.8 por ciento en los de 6 a 10, y 88.6 por ciento en los de 11 a 15 años ⁵ (cuadro 5).

De los 198 sueros de niños que habían recibido vacuna antisarampión, el porcentaje total de casos positivos fue de 84.8, variando de acuerdo con la edad: 55.5

Cuadro 5 Anticuerpos séricos sarampionosos * en niños de la ciudad de México

Grupos de edad	Número de casos	Porcentaje total de positivos
< 4 meses	64	39.1
5 a 8 meses	45	46.7
9 a 12 meses	31	58.1
1 a 5 años	214	70.1
6 a 10 años	157	89.8
11 a 15 años	132	88.6
Total	643	73.4

* Inhibidores de la hemoaglutinación.

por ciento en los menores de un año, 81.0 por ciento en los de uno a cinco años, 94.8 por ciento en los de 6 a 10 años, y 86.4 por ciento en los de 11 a 15 años ⁵ (cuadro 6).

Vacuna antirubeola

Se llevó a cabo una encuesta serológica en el Hospital de Pediatría, para conocer el porcentaje de individuos que tenían anticuerpos contra el virus de la rubeola. Se estudió el suero de 850 niños de la consulta externa y de diversas salas del nosocomio antes mencionado, con edades entre los 12 días y los 17 años; así como el de 167 mujeres adultas que trabajaban en dicho hospital. El 95.8 por ciento de los niños menores de 30 días tuvo anticuerpos con título mínimo de 1:8. Dicho porcentaje descendió posteriormente hasta llegar a 29.3 por ciento en el grupo de 9 a 12 meses de edad, para después aumentar en los grupos de edades mayores; 34.7 por ciento en el de 1 a 5 años; 68.5 por ciento en el de 6 a 10; 88.0 por ciento en el de 11 a 15; 85.7 por ciento en el de 16 a 17, y 95.8 por ciento en las mujeres adultas, proporción idéntica a la

Cuadro 6 Títulos de anticuerpos séricos inhibidores de la hemoaglutinación en 198 niños con antecedentes de vacunación antisarampionosa

Grupos de edad (años)	Número de casos	Porcentaje negativos
< 1	9	55.5
1 a 5	95	81.0
6 a 10	57	94.8
11 a 15	37	86.4
Total	198	84.8

obtenida en los recién nacidos ⁶ (cuadro 7).

Simultáneamente a la encuesta serológica se estudió la respuesta antigénica a la vacuna contra la rubeola HPV 77, DK 12. Se aplicó el biológico a 133 niños que no tenían anticuerpos contra este virus, cuyas edades estuvieron comprendidas entre 9 meses y 10 años.

Al mes de haberse aplicado la vacuna, 129 (96.6 por ciento) presentaron eleva-

Cuadro 7 Rubeola, encuesta serológica en la ciudad de México, 1968

Grupos de edad	Número de casos estudiados	Número de casos positivos *	%
0 a 30 días	24	23	95.8
1 a 4 meses	54	40	74.2
5 a 8 meses	58	16	27.6
9 a 12 meses	41	12	29.3
1 a 5 años	222	77	34.7
6 a 10 años	257	176	68.5
11 a 15 años	159	140	88.0
16 a 17 años	35	30	85.7
Mujeres adultas ‡	167	160	95.8
Total	1 017	674	66.3

* Con título de anticuerpos inhibidores de la hemoaglutinación mínimo de 1:8.

‡ Enfermeras, químicas, trabajadoras sociales y médicas de 18 a 50 años de edad.

Cuadro 8 Estudio de la vacuna antirrupeola HPV 77 DK 12, distribución de los títulos de anticuerpos (AIH) en 133 sujetos vacunados

Tiempo después de la inoculación	Título de anticuerpos (recíproco)										Promedio geométrico
	< 8	8	16	32	64	128	256	512	1 024	2 048	
1 mes	4	0	3	10	30	35	35	16	0	0	119
2 meses	0	0	0	0	10	47	47	21	5	1	208

ción en el título de anticuerpos. Se encontraron títulos de 1:16 hasta 1:152, con promedio geométrico de 1:119. A los dos meses de la vacunación había 100 por ciento de seroconversión y los títulos variaron desde 1:32 hasta 1:2 048, con un promedio geométrico de 1:208⁷ (cuadro 8).

Al comparar los títulos de anticuerpos inhibidores de la hemoaglutinación en los sueros obtenidos al mes y a los dos meses, postvacunación, se observó que 108 (81.2 por ciento) tenían en ambos sueros el mismo título, o bien, que éste se había elevado; de estos 108 casos 43 exhibieron el mismo título en ambos sueros. De los 25 casos que mostraron un título menor en el segundo suero en relación con el primero, sólo en cuatro el título fue menor en dos diluciones.⁷

La elevación en el título de anticuerpos en los diferentes grupos de edad no mostró diferencias significativas; no obstante, se obtuvo el más alto título a los dos meses después de la vacunación en los niños de 5 a 10 años de edad (1:229).⁷

Vacuna antiinfluenza

En 1968 hizo su primera aparición en la ciudad de México el virus de la influenza A2/Hong Kong. Después de la epidemia, se colectaron 1 358 sueros de in-

dividuos desde 6 meses hasta 45 años de edad, estudiándose el título de anticuerpos inhibidores de la hemoaglutinación contra la cepa influenza A2/Hong Kong Aichi/2/68. De los sueros estudiados, 947 (69.7 por ciento) tenían anticuerpos a títulos de 1:8 o mayores. El más alto porcentaje se encontró entre los 6 y los 15 años; sin embargo, en ninguno de los grupos fue menor de 60 por ciento. En los meses de diciembre de 1969 y enero de 1970 se observó una epidemia debida a la misma cepa de virus, por lo cual se estudiaron 941 nuevos sueros, de individuos de menos de un año hasta 15 años de edad, de los cuales 95.4 por ciento tenían anticuerpos contra esta cepa de virus.⁸ En términos generales, después del primer año de edad, no hubo diferencias

Cuadro 9 Porcentaje de individuos con anticuerpos * contra el virus de la influenza A2/Hong Kong/ Aichi/2/68, 1969

Grupos de edad (años)	Número de casos	Porcentaje de positivos
< 1	15	73.3
1 a 5	364	93.6
6 a 10	369	97.1
11 a 15	193	97.4
Total	941	95.4

* Inhibidores de la hemoaglutinación.

Cuadro 10 Porcentaje de individuos que presentaron elevación en el título de AIH después de la aplicación de una vacuna trivalente contra la influenza.* Relación con el título previo de anticuerpos

Porcentaje de individuos que mostró elevación de anticuerpos para las cepas indicadas						
Títulos previos	Hong Kong		Japonesa		Grandes Lagos	
	Doble	Cuádruplo o más	Doble	Cuádruplo o más	Doble	Cuádruplo o más
<4	—	100.0	5.4	89.1	16.9	62.4
4	25.0	68.8	23.1	70.8	16.9	74.6
8	41.5	37.0	38.5	45.7	43.2	45.0
16	39.4	15.5	40.8	21.1	43.8	14.0
32	25.4	4.9	30.0	12.5	20.0	10.0
64	16.7	—	19.2	—	11.1	—
128	3.3	—	8.3	—	—	—
256	—	—	—	—	—	—
512	—	—	—	—	—	—

* *Berigrip*.

entre el porcentaje de positividad en los diversos grupos de edad; sin embargo, los niños de 11 a 15 años mostraron anticuerpos en 97.4 por ciento de los casos estudiados, como puede observarse en el cuadro 9.

Simultáneamente a esta encuesta serológica se estudió la respuesta antigénica a una vacuna trivalente contra la influenza. Dicho biológico contenía la cepa A2/Singapur, A2/Hong Kong y B/Lee. Se obtuvo sangre de 459 sujetos antes de la aplicación de la vacuna y una segunda muestra un mes más tarde para conocer la respuesta de anticuerpos a estos antígenos.⁹

El porcentaje de individuos que, después de la vacunación, mostraron elevación al cuádruplo o más en el título de anticuerpos a cada una de las cepas de virus estudiadas, estuvo en relación directa con el título de anticuerpos previo a la inmunización.

Con la cepa Hong Kong, que es la que ha producido últimamente grandes epidemias, 100 por ciento de los sujetos que no tenían anticuerpos contra este virus respondieron a la vacunación; de los que tenían títulos de 1:4 solamente reaccionaron 68 por ciento; 37 por ciento de los que tenían títulos de 1:8, 15.5 por ciento de los de 1:16 y 4.9 por ciento de los de 1:32. De los que tenían títulos previos de 1:64 o más ninguno respondió al estímulo antigénico. Sin embargo, en los que tenían títulos de 1:64 ó 1:128 aun hubo elevación al doble en un bajo porcentaje de ellos⁹ (cuadro 10).

Para conocer la persistencia de estos anticuerpos durante un año después de la vacunación, se estudiaron los sueros obtenidos a diferentes tiempos después de la aplicación del biológico. Se observó que, siete días más tarde, ya algunos de los individuos mostraban pequeñas elevaciones, para adquirir el máximo título a los 14 días; a partir de este momento empezaron a descender, hasta que un año después de la aplicación del inóculo casi se tenía el mismo promedio que antes de que se recibiera la vacuna. Aproximadamente a los seis meses todavía el promedio geométrico de los títulos era al doble que antes que se inmunizaran contra la influenza¹⁰ (cuadro 11).

Comentarios

Se tenía como norma, ya que varios trabajos así lo habían demostrado,¹¹⁻¹³ que

Cuadro 11 Persistencia de anticuerpos antiinfluenza (Hong Kong/A2) después de vacunación

Dilución	Número de casos							
	1er. suero prevacuación	2o. suero 7 días	3er. suero 14 días	4o. suero 28 días	5o. suero 60 días	6o. suero 180 días	7o. suero 240 días	8o. suero 360 días
< 10	12	2	0	0	1	1	6	10
10	22	22	7	7	13	17	16	17
20	20	25	19	28	26	26	23	19
40	14	14	21	19	17	16	19	18
80	5	10	16	15	14	11	8	12
160	8	8	9	11	11	10	9	5
320	4	4	8	8	5	2	2	2
640	0	2	3	3	2	0	1	0
1 280	2	2	4	1	1	2	1	1
Total	87	87	87	92	90	85	85	84
Promedio geométrico	25.9	27.4	62.9	52.4	42.9	39.1	30.8	26.5

individuos que radicaban en países con un clima tropical similar al nuestro, y recibían la vacuna antipoliomielítica de virus vivo, respondían con títulos bajos de anticuerpos y que además, prevalecía un mayor porcentaje de seronegativos al ser comparados con niños de países con clima templado. Este fenómeno se observó también en nuestro estudio, ya que solamente 60 por ciento de los niños que habían recibido tres dosis de la vacuna antipoliomielítica tuvieron anticuerpos contra la cepa tipo uno. Sin embargo, Lamb y Feldman¹⁴ demostraron recientemente que el clima no influye sobre estos resultados, pues el porcentaje de niños seropositivos en Syracuse, N. Y., después de la vacunación antipoliomielítica, es muy similar al encontrado en nuestra investigación.

Una explicación que se podría dar al alto porcentaje de seronegativos es que los anticuerpos contra la poliomiélitis se

podrían perder rápidamente; empero, Cesario y colaboradores¹⁵ demostraron la persistencia de anticuerpos para polio 3, cuatro años después de la vacunación, en 88 por ciento de los niños que habían recibido primero la vacuna inactivada y más tarde la atenuada. Por otro lado, Orstavik y Flugsrud¹⁶ mostraron que el título de anticuerpos para polio 3 se había negativizado en aproximadamente 50 por ciento de los casos estudiados después de haberse aplicado la vacuna; en cambio, para los tipos 1 y 2 se mantuvo estable durante ese mismo tiempo.

Que un alto porcentaje de estos niños no tengan anticuerpos séricos contra determinado tipo de poliovirus no indica que no sean inmunes, ya que pudieran tener coproanticuerpos, en cuyo caso es casi seguro que estén inmunes contra la cepa virulenta. En nuestro estudio, muchos niños que habían recibido tres dosis de la vacuna presentaron poliomiélitis pa-

ralítica. Así mismo, al paso de los años, el número de casos de poliomielitis parálítica en los grupos de niños que han recibido dos y tres dosis ha aumentado, lo que hace pensar que este problema no sea debido a deficiente administración de la vacuna o a mala respuesta al biológico, sino a que en la actualidad, hay un mayor número de niños que han recibido tres o más dosis de estos antígenos.

Mucho se ha especulado sobre la posibilidad de que una de las fallas de la vacuna antipoliomielítica sea debida a la presencia de enterovirus en el aparato gastrointestinal al momento de la administración del biológico. Actualmente hay varias publicaciones que demuestran que el porcentaje de individuos con anticuerpos después de recibir la vacuna era igual entre los que tenían algún virus en el aparato entérico que aquellos que no lo tenían.

Cada vez hay una mayor conciencia de todos estos problemas a los cuales se les trata de buscar una solución. Así, en la II Reunión de Salud Pública, se acordó realizar un programa de varios puntos para erradicar o por lo menos disminuir la tasa de poliomielitis en nuestro país. Los puntos principales de este programa fueron los siguientes:

Llevar a cabo durante los meses de invierno las campañas de vacunación, ya que en esta época no hay tantos enterovirus en el medio ambiente los cuales pudieran interferir con las cepas vacunales; un manejo apropiado del biológico, es decir, que vaya congelado, o por lo menos refrigerado, hasta el último rincón de la República; practicar frecuentes encuestas serológicas en las diversas ciudades para conocer el estado de inmunidad de la población; y vacunar en forma masiva en

aquellos sitios donde hubiese muchos susceptibles.

Sabemos que en México un alto porcentaje de los niños menores de nueve meses ya han padecido sarampión;⁵ esto nos coloca en una situación crítica, ya que es muy conocido el hecho de que en niños de corta edad, y en especial en lactantes, las complicaciones por este padecimiento son muy frecuentes y pueden causar la muerte o dejar secuelas graves. La situación epidemiológica antes descrita obliga a aceptar por una parte la necesidad de prevenir el sarampión antes de los nueve meses, en tanto que por otra, tal como ha sido comunicado por varios autores, cuando la vacuna se aplica antes de dicha edad, frecuentemente no hay producción de anticuerpos o ésta es pequeña y transitoria.^{17, 18}

Lo idóneo en una campaña de vacunación contra el sarampión es la aplicación del antígeno en niños de nueve meses a un año de edad, es decir, cuando han desaparecido los anticuerpos transferidos a través de la placenta. Ahora bien, en ocasiones es preciso vacunar antes de esta edad, sobre todo en épocas de epidemia; en tal caso todos estos niños tendrán que ser revacunados un año más tarde, y con mayor razón si además del antígeno antisarampionoso se les hubiese administrado globulina gamma hiperinmune contra el sarampión.

Ultimamente han aparecido en la literatura médica numerosos artículos acerca de las reinfecciones subclínicas en individuos inmunizados con alguna de las cepas de la vacuna antirubeola.^{19, 20} La pregunta que se plantea de inmediato es ¿una mujer embarazada que ha recibido la vacuna antirubeola, al estar en contacto con una cepa virulenta puede tener un pro-

ducto con el síndrome de rubeola congénita? Suponemos que esto no sucede si esta persona tiene anticuerpos humorales a buen título contra este virus. Se ha observado que la reinfección es menos frecuente en aquellos individuos que han padecido la rubeola natural o bien que han recibido la cepa RA 27/3 por vía nasal.²¹

Hay que tomar en cuenta que tanto en la infección natural como con la vacuna RA 27/3, la puerta de entrada del virus es la rinofaringe, en la cual se producen anticuerpos de la estirpe IgA. Esta inmunidad local no permite la implantación de las cepas virulentas; por lo tanto, en estos individuos no se observa la reinfección.

El título de anticuerpos contra rubeola muy frecuentemente se negativiza, sobre todo en individuos vacunados, en ausencia de reinfecciones.²¹

La vacuna antirubeólica usada en el presente estudio fue un magnífico antígeno, ya que 100 por ciento de los niños que la recibieron tuvieron seroconversión.⁷ Sin embargo, nos oponemos a que se realicen campañas de vacunación a nivel nacional contra este padecimiento, ya que como fue demostrado por Ordóñez,²² entre 95 y 98 por ciento de las mujeres del Distrito Federal en edad de concebir están inmunes. Además, tampoco aceptamos la aplicación del antígeno en la práctica privada, ya que esto acarrearía en primer lugar, un gasto inútil, ya que la gran mayoría de las niñas estarán inmunes a la edad de concebir. Además, nuestras campañas de vacunación son muy deficientes y por este motivo la cobertura sería muy escasa. En segundo lugar, al disminuir con la vacunación el número de susceptibles, las cepas virulentas no se di-

fundirán tan ampliamente como lo están haciendo, acarreando con esto que muchas mujeres jóvenes no estuviesen inmunes durante el embarazo y, en un futuro, tener epidemias de rubeola y por ende muchos niños con malformaciones congénitas ocasionadas por infección rubeólica adquirida durante la vida intrauterina.

Ante estos conocimientos, es preferible dar a las niñas la oportunidad de adquirir el padecimiento en forma natural, la cual confiere una inmunidad más sólida y duradera, y vacunar solamente a las adolescentes susceptibles.

Las vacunas contra la influenza, a pesar de su indiscutible utilidad, no han obtenido hasta hoy la aceptación que les corresponde, debido en primer lugar a su poca antigenicidad y a que ésta descende rápidamente, por lo cual hay que revacunar periódicamente, y en segundo lugar, a un problema que no es propio de la vacuna, o sea las frecuentes mutaciones que experimenta el virus de la influenza y que dan origen a nuevas cepas antigénicamente diferentes a las ya conocidas. Nosotros, tal como lo hace el Comité del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América,²³ recomendamos la aplicación de ella a personas de edad avanzada o de cualquier edad que tenga alguna enfermedad crónica debilitante, tal como padecimientos cardiovasculares, especialmente estenosis mitral, arteriosclerosis e hipertensión, primordialmente con insuficiencia cardíaca; en padecimientos broncopulmonares crónicos como asma, bronquitis, fibrosis quística, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y tuberculosis pulmonar avanzada, así como en diabéticos, embarazadas y niños pequeños desnutridos.

REFERENCIAS

1. Nuevos datos bioestadísticos y demográficos de la República Mexicana. México, I.M.S.S., 1969.
2. Gutiérrez, G.; Sánchez, R.; Álvarez, M. T.; Ruiz-Gómez, J.; Sánchez-Rebolledo, J. M., y Mercado, A.: *Neurovirosis*. En: *Jornada pediátrica* 1968. México, Hospital de Pediatría, C.M.N., I.M.S.S. 1968, p. 307.
3. Ruiz-Gómez, J.: Datos no publicados.
4. Ruiz-Gómez, J.; Gutiérrez, G.; Álvarez, M. T., y Bustamante, M. E.: *Estado actual de la poliomieltitis en México*. GAC. MÉD. MÉX. 102:629, 1971.
5. Gutiérrez, G.; Ruiz-Gómez, J.; Bustamante, M. E., y Álvarez, M. T.: *Encuesta serológica en niños de la ciudad de México. IV. Investigación de anticuerpos contra sarampión*. GAC. MÉD. MÉX. 100:1170, 1970.
6. Gutiérrez, G.; Ruiz-Gómez, J.; Velasco-Cándano, L., y Brüggemann, C.: *Investigación de anticuerpos antirubeola en población infantil y en mujeres adultas en la ciudad de México*. Arch. Invest. Méd. (Méx.). 1:63, 1970.
7. Ruiz-Gómez, J.; Gutiérrez, G., y Velasco-Cándano, L.: *Evaluación de la vacuna contra la rubeola HPV 77 DK 12, en la ciudad de México. Posible transmisión de la cepa vacunal*. Arch. Invest. Méd. (Méx.). 2:95, 1971.
8. Ruiz-Gómez, J.; Álvarez, M. T., y Labardini, L.: *Influenza en la ciudad de México*. GAC. MÉD. MÉX. 101:45, 1971.
9. Ruiz-Gómez, J.: *Investigación epidemiológica sobre el brote de influenza 1969-1970 y el poder antigénico de la vacuna anti-influenza. III. Investigación sobre la vacuna contra influenza*. GAC. MÉD. MÉX. 101:37, 1971.
10. Ruiz-Gómez, J.; Correa, M. E., y Serrano, N.: *Evaluación de una vacuna trivalente inactivada contra la influenza. Elevación de los anticuerpos, inhibidores de la hemoaglutinación y persistencia de los mismos después de la vacunación*. Neumol. Cir. Tórax. Méx. 32: 307, 1971.
11. Lee, L. H.; Wenner, H. A., y Rosen, L.: *Prevention of poliomyelitis in Singapore by live vaccine*. Brit. Med. J. 1:1077, 1964.
12. Poliomyelitis Commission. Western Region Ministry of Health Nigeria: *Poliomyelitis vaccination in Ibadan, Nigeria, during 1964 with oral vaccine*. Bull. WHO 34:865, 1966.
13. John, T. J., y Jayabal, P.: *Oral polio vaccination of children in the tropics. I. The poor seroconversion rates and the absence of viral interference*. Amer. J. Epidemiol. 96:263, 1972.
14. Lamb, G. A., y Feldman, H. A.: *Rubella vaccine responses and other viral antibodies in Syracuse children*. Amer. J. Dis. Child. 122:117, 1971.
15. Cesario, T. C.; Jones, V.; Poland, J. D., y Chin, T. D. Y.: *Persistence of poliovirus neutralizing antibodies four years after immunization with live attenuated vaccine*. Amer. J. Epidemiol. 90:157, 1969.
16. Orstavik, I., y Flugstad, L. B.: *Poliovirus antibody status three years after vaccination with trivalent oral vaccine*. Acta Paediat. Scand. 59:536, 1970.
17. Magnus, H.: *Measles vaccines. Present status*. Med. Clin. N. Amer. 51:599, 1967.
18. Calero, C.; Alonso, P., y de Mucha, J.: *Nota sobre los resultados de la investigación realizada para conocer la efectividad de la vacuna antisarampión de virus vivos atenuados, cepa Edmonston B, para producir anticuerpos en niños de 6, 7 y 8 meses de edad*. Rev. Méd. ISSSTE 3:515, 1968.
19. Horstmann, D. M.; Liebhafner, H.; Le Bouvier, G. L.; Rosenberg, M. D., y Halstead, S.: *Rubella: Reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic*. New Engl. J. Med. 283:771, 1970.
20. Chang, T. W.; Desrosiers, S., y Weinstein, L.: *Clinical and serologic studies of an outbreak of rubella in a vaccinated population*. New Engl. J. Med. 283:246, 1970.
21. Farquhar, J. D.: *Follow-up on rubella vaccinations and experience with subclinical reinfection*. J. Pediat. 81:460, 1972.
22. Ordóñez, B. R.: *Frecuencia de la rubeola en México. Investigación epidemiológica*. GAC. MÉD. MÉX. 99:1164, 1969.
23. Committee on immunizing practices, U. S.: *Influenza vaccines. Recommendation on immunizing practices*. Ann. Int. Med. 69:683, 1968.