

2
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

UTILIZACION DE LA TECNICA DE INHIBICION DE LA
HEMAGLUTINACION EN SALUD PUBLICA; PARA LA --
DETERMINACION DEL NIVEL DE INMUNIDAD CONTRA --
SARAMPION EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A N :

ANGEL ARELLANO PEREZ
JOSE CRUZ BUGARIN GONZALEZ

DIRECTOR DE TESIS :

DR. JUDITH MARTINEZ ZAMITIZ.

FALLA DE ORIGEN

FALLA DE ORIGEN

CUAUTITLAN IZCALLI., EDO DE MEX. 1989.





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE GENERAL

	Resumen	1
I	.- INTRODUCCION	2
II	.- GENERALIDADES	
	1.- Historia	4
	2.- Clasificación	11
	3.- Características	11
	4.- Respuesta inmune	17
	5.- Epidemiología	19
	6.- Patogénesis y Patología	20
	7.- Características clínicas	21
	8.- Complicaciones	23
	9.- Diagnóstico de laboratorio	24
	10.- Tratamiento	26
	11.- Prevención y control	27
III	.- OBJETIVOS	34
IV	.- MATERIALES Y METODOS	35
V	.- RESULTADOS	49
VI	.- DISCUSION	75
VII	.- CONCLUSIONES	82
VIII	.- APENDICES	83
IX	.- BIBLIOGRAFIA	87

R E S U M E N

R E S U M E N

Este trabajo formó parte de la Encuesta Nacional Seroepidemiológica (ENS) y comprendió el estudio de muestras de suero de niños mexicanos menores de 5 años de edad. En ellos se determinaron los niveles de anticuerpos contra el virus del sarampión. La investigación estuvo enfocada a conocer la inmunidad que tienen los niños contra sarampión derivada de la aplicación de la vacuna o de haber padecido la enfermedad; los lugares donde no se está aplicando la vacuna, los sitios donde no hay respuesta adecuada a la vacunación y cuál es la proporción de niños que llegan a los 5 años de edad sin anticuerpos contra sarampión, los cuales seguramente se acumularán y podrán sufrir la enfermedad en edad más avanzada.

En el laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico (I.N.D.R.E.), se procesaron 2073 sueros provenientes de 15 estados de la República Mexicana; todas las muestras fueron procesadas por la técnica de Inhibición de la Hemaglutinación (INA), con eritrocitos de mono Cercopithecus patas y antígeno donado por el Centers for Diseases Control (CDC) de Atlanta U.S.A.,

El porcentaje de inmunidad contra sarampión fué de 73.5% en el total de la población estudiada y de acuerdo a los títulos de anticuerpos obtenidos, indican que la mayoría de la población presentaron títulos bajos, que son compatibles con inmunidad asociada a vacunación en tanto que la minoría presenta títulos altos que son indicativos de una inmunidad asociada a enfermedad.

Los porcentajes de seropositividad y seronegatividad, se comportan de tal forma en relación con el grupo de edad, que se puede inferir que el grupo de 1 año de edad es cuando la población está más protegida contra el sarampión .

I N T R O D U C C I O N

I.- INTRODUCCION

El sarampión ha sido causa importante de enfermedad y muerte en México desde que existe registro histórico. Todos los humanos somos susceptibles al efecto patogénico del virus; sin embargo, en los últimos años se ha visto que la eficacia comprobada de la vacuna y de la inmunización intensiva contra sarampión en los niños, ha reducido notablemente los índices de morbilidad y mortalidad característicos de esta enfermedad en años anteriores; ante estos acontecimientos se ha propuesto a nivel mundial una posible erradicación del sarampión.

En nuestro país, se han obtenido logros importantes en cuanto al control de esta enfermedad; sin embargo, la idea de una posible erradicación en nuestro país inclusive en el mundo en un futuro próximo no es probable; algunas de las razones por las que la enfermedad no ha sido controlada en nuestro país, son las siguientes: cobertura in suficiente de la población objetivo, aplicación de la vacuna a grupos de edad donde la eficiencia y necesidad es menos urgente y vacunación con productos inactivados por manejo inadecuado o fallas en la red fría entre otras.

En México a partir de 1985, la Secretaría de Salud por medio de la Dirección General de Epidemiología (DGE), estableció un Sistema Nacional de Encuestas de Salud (SNES). Este sistema de encuestas es un conjunto articulado de acciones que tienden a recabar información sobre las condiciones de salud en la población mexicana, entre las que destaca por su importancia; la Encuesta Nacional Seroepidemiológica, dentro de la cual, se incluye el estudio de niveles de inmunidad contra sarampión en niños menores de 5 años de edad; para la selección

del padecimiento por investigar, se tomaron en cuenta varios factores; en primer lugar el tipo de anticuerpo inducido por la infección a estudiar y las características de las técnicas de laboratorio para medirlos, en este caso se eligió la técnica de (IHA) por ser un método sensible, específico y que por su bajo costo pudo ser practicada en un número elevado de muestras (32).

Es evidente la necesidad de conocer la difusión que ha tenido tanto el virus silvestre como la cepa vacunal del sarampión, así como la distribución y porcentaje de niños que tienen inmunidad contra esta enfermedad y aquellos que la han padecido. Una forma de conocer la magnitud real del problema es conociendo si en la población de menores de 5 años se puede definir el grupo de edad que concentra el mayor número de susceptibles contra sarampión y se defina así el momento ideal para la aplicación de la vacuna, también se puede conocer la proporción de la población a vacunar y los sitios donde es necesario la vacunación o reforzar las campañas de vacunación. De esta forma se podía ejercer un control más efectivo contra el sarampión (5, 24, 34).

Debido a la importancia que ha adquirido el sarampión en los últimos meses, por ser un problema serio de salud en nuestro país, éste trabajo se enfoca al estudio de una parte de esta virosis.

GENERALIDADES

II.- GENERALIDADES

1.- HISTORIA

La palabra sarampión proviene de los vocablos griegos xeros, que significa seco y ampelos, que significa vid; los dos forman la palabra xerampelinos que quiere decir, de color de hoja de vid seca.

Si el sarampión es una enfermedad viral cuyo reservorio es el hombre y que además requiere de una concentración poblacional de 300 000 o más habitantes para mantenerse en circulación continua entonces, ¿Cómo y cuándo apareció en la raza humana?

Como enfermedad endémica, el sarampión probablemente no existió hasta que se alcanzó la masa poblacional crítica, en las culturas mesopotámicas, hacia el año 2500 a. de C. (68).

La primera descripción clínica del sarampión la realizó el médico persa Rhasás, en el año 850 de nuestra era. (38).

A partir de la llegada de los españoles a México, se produjeron durante el siglo XVI, una serie de terribles catástrofes epidémicas que, con dolorosa repetición asolaron al país. Según el Códice Telleriano en 1538 en el año de siete conejos, se produjo un brote intenso de sarampión y si bien la mortandad fué menor a la epidemia de viruelas ocurrida once años atrás, no dejó por ello de producir grandes estragos en la población. Los indígenas llamaron a esta nueva enfermedad como - tepitónsahuatl -, que quiere decir pequeña lepra (43).

En México antes de la introducción de las vacunas, prácticamente todos los niños habían tenido sarampión antes de entrar a la escuela y con menor proporción se presentaba en niños que vivían en poblaciones aisladas. El cuadro y gráfica 1 ilustran su comportamiento epidemiológico en los últimos 38 años y la influencia que las inmunizaciones han tenido en su evolución (23).

a). Periodo prevacunal (1950-1972) : inicialmente entre 1950 y - 1958, su tendencia fué francamente ascendente, mostrando ciclos bianuales de variación amplia, en este lapso la morbilidad fluctuó entre 40.6 y 184.4 por 100 000 habitantes en 1956 y 1957 respectivamente.

Durante los siguientes años después de dos años continuos de de cen so, continuó siendo bianual y ascendente, pero mostrando ahora variaciones menos intensas, por lo que fluctuó solo entre 109.0 (1959)- y 177.4 (1964) casos por 100 000 habitantes, esta última la tasa más elevada registrada en las estadísticas nacionales.

En el periodo de 1965 y 1972 y debido posiblemente al agotamiento masivo de susceptibles y a las mejores condiciones de vida el pade ci m ie nto adoptó una tendencia descendente y misma variación ciclica - cayendo en 1971 hasta 69.6 casos por 100 000 habitantes. En 1970 se - introdujo la vacunación antisarampiñosa mediante una prueba piloto - en el medio rural en Puebla, a la cual siguieron otros leves ensayos en 1971 y 1972, sin producir repercusión general alguna, por lo que - en 1972 se elevó la incidencia a 112.4 casos por 100 000 habitantes - última de tan alto nivel en la niñez del país. Al finalizar este año se realizó la primera gran ca m p a ñ a de vacunación antisarampión, limitada al Distrito Federal.

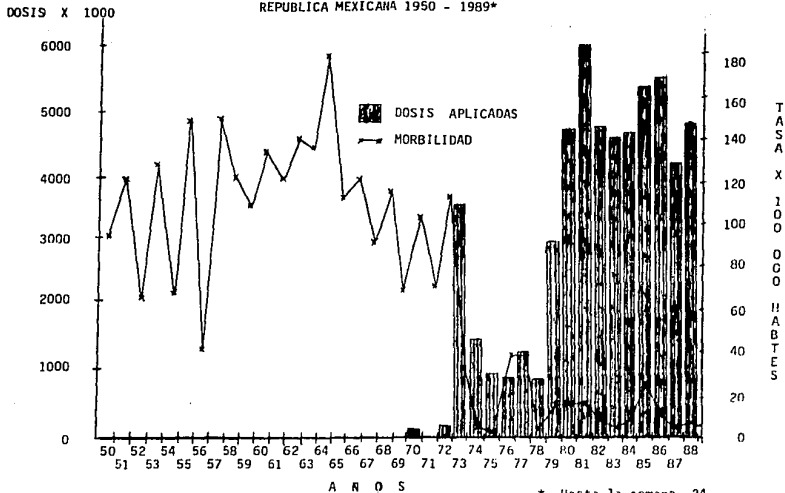
CUADRO 1

MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR SARAMPION
Y DOSIS APLICADAS DE VACUNA ANTISARAMPIONOSA
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
1950 - 1989*

ANOS	CASOS	TASA	DEFUNCION	TASA	DOSIS APLICADAS	POBLACION
1950	23,921	91.02	7,667	29.25		26,282,000
1951	32,221	119.16	11,375	42.07		27,039,000
1952	16,788	60.29	4,479	16.08		27,846,000
1953	36,515	127.23	8,709	30.34		28,701,000
1954	19,488	65.83	4,020	13.58		29,605,000
1955	44,859	146.80	9,716	31.80		30,557,000
1956	12,805	40.58	2,086	6.61		31,557,000
1957	48,373	148.35	9,116	27.96		32,607,000
1958	40,524	120.23	5,801	17.21		33,704,000
1959	38,019	109.09	6,060	17.39		34,851,000
1960	47,367	131.41	6,096	16.91		36,046,000
1961	44,464	119.31	5,951	15.97		37,268,000
1962	53,158	137.92	5,876	15.25		38,543,000
1963	53,864	135.10	7,387	18.53		39,871,000
1964	73,180	177.39	7,908	19.17		41,253,000
1965	43,654	102.26	7,896	18.50		42,689,000
1966	53,088	120.26	8,054	18.24		44,145,000
1967	41,691	91.29	6,225	13.63		45,671,000
1968	54,451	115.20	10,011	21.18		47,267,000
1969	34,243	69.98	6,995	14.30		48,933,000
1970	49,824	101.69	11,891	24.27	116,530	48,997,000
1971	35,400	69.64	7,107	13.98	19,346	50,829,474
1972	59,164	112.39	11,504	21.85	138,646	52,641,334
1973	17,967	32.95	2,609	4.78	3,624,132	54,528,617
1974	2,325	4.00	407	0.70	1,503,007	58,117,709
1975	1,530	2.54	334	0.56	937,203	60,145,258
1976	23,722	38.06	6,199	9.95	875,000	62,329,189
1977	24,035	37.21	5,266	8.15	1,300,000	64,594,402
1978	3,078	4.60	348	0.52	900,000	66,943,976
1979	10,691	15.41	1,926	2.78	3,040,944	69,381,104
1980	10,546	15.61	1,922	2.85	4,770,457	67,537,769
1981	11,136	16.05	824	1.19	5,784,462	69,391,812
1982	6,364	8.93	544	0.76	4,837,201	71,245,834
1983	3,368	4.61	318	0.44	4,642,964	73,099,868
1984	5,158	6.88			4,714,602	74,953,902
1985	19,460	25.34			5,333,478	76,807,936
1986	8,250	10.37			5,516,053	79,563,384
1987	3,156	3.89			4,228,192	81,163,256
1988	3908	4.72			4,788,448	82,734,464
1989*	3174	3.77				84,274,992

* Hasta la semana 24 (BOLETIN EPIDEMIOLOGIA No 26)
Fuente: Direccion General de Epidemiologia y
Direccion General de Medicina Preventiva /SSA.

GRAFICA 1
 RELACION DE MORBILIDAD POR SARAMPION
 CONTRA NO DE DOSIS DE VACUNA ANTISARAMPION APLICADAS
 REPUBLICA MEXICANA 1950 - 1989*



Fuente: Dirección General de Epidemiología

* Hasta la semana 24

b). Periodo vacunal. (Programa Nacional de Inmunizaciones 1973 - 1979). En 1973 se inicia la vacunación masiva antisarampión cuando se organizó un programa interinstitucional en el que se aplicaron 3' 624 132 dosis a niños de 6 meses a 4 años de edad, y en 1974, con motivo de la realización de la llamada " Campaña Nacional de Vacunación Simultánea ", se vacunó contra el sarampión a 1.5 millones de niños del mismo grupo. Los resultados fueron notables, abatiéndose de inmediato la incidencia de la enfermedad con coeficientes de 4.0 y 2.5 por - 100 000 habitantes para 1974 y 1975 respectivamente, esta última, la tasa más baja registrada hasta la fecha. El programa sufrió serias in consistencias en los años siguientes, lo que permitió el repunte de - la morbilidad en 1976 y 1977, cuyas tasas de 38.06 y 37.21 por 100 000 habitantes respectivamente fueron 3 a 5 veces menores que los anterior es al programa.

c). Periodo vacunal. (Introducción de las fases intensivas) . En 1980 se implementaron las " Fases Intensivas " como apoyo a las acciones permanentes, llevándose a cabo dos en este año; la primera en los meses de marzo, mayo y julio, y la segunda en noviembre. A partir de 1981 se consolidó la realización anual de estas fases, ubicandolas en el mes de octubre, época de menor incidencia de la enfermedad, con du ración de 5 días hábiles, estrategia que logró mantener estable la incidencia del sarampión y aún abatirla significativamente en 1982-1983, pero después se produjo un repunte acelerado que elevó la tasa a 25.3 por 100 000 habitantes en 1985 debido a la acumulación de susceptibles y bajas coberturas en el programa. En 1986 a la " Fase Intensiva " se produjeron cambios metodológicos importantes pues la vacunación se en focó fundamentalmente al grupo blanco de 1 y 2 años, se amplió a las

comunidades rurales con menos de 500 habitantes, y se impulsó considerablemente la participación comunitaria; derivados de experiencias del programa " Días Nacionales de Vacunación Antipoliomielítica " gracias a lo cual en 1987 se logró un decremento notorio de la incidencia, — (3.89 por 100 000 habitantes).

En 1988 la tasa fué de 4.69 por 100 000 habitantes con un total de 3 908 casos de sarampión.

Durante el presente año (hasta la semana No 24), se han notificado un total de 3,174 casos que representa una frecuencia mayor a la ocurrida en el mismo período de 1988 y que ya rebasó el canal endémico de este año (elaborado con cifras de 1984 - 1988) (15, 23, 24).

Otro factor importante a considerar, es la distribución del sarampión por grupo de edad (figura 2). Revisando la información de la Dirección General de Epidemiología (DGE), de 1980 a 1985, en relación a la frecuencia de presentación del sarampión de acuerdo al grupo de edad es la siguiente: de 1 a 4 años, de 5 a 14 años y por último los menores de un año, siendo mayor para el primer grupo en los años de 1980, 1981 y 1984, para el segundo grupo en general tiene menor frecuencia de presentación de 1980 a 1985. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), reporta los mismos hallazgos en relación a la frecuencia de presentación de la enfermedad por grupo de edad.

En 1989 la distribución de los casos ha sido en casi todo el territorio nacional. (Aguascalientes, Yucatán y Quintana Roo no han notificado casos). Los estados con mayor frecuencia son el Distrito Federal (624 casos), Coahuila (421 casos), Guanajuato (281 casos), Tamaulipas (218 casos), Hidalgo (210 casos), Sinaloa (197 casos), Oaxaca — (166 casos), Puebla (137 casos), San Luis Potosí (121 casos) y Veracruz (101 casos). (15).

Figura No. 2
 FRECUENCIA DE SARAMPION SEGUN GRUPOS
 DE EDAD EN LA REPUBLICA MEXICANA
 (1980 - 1985)

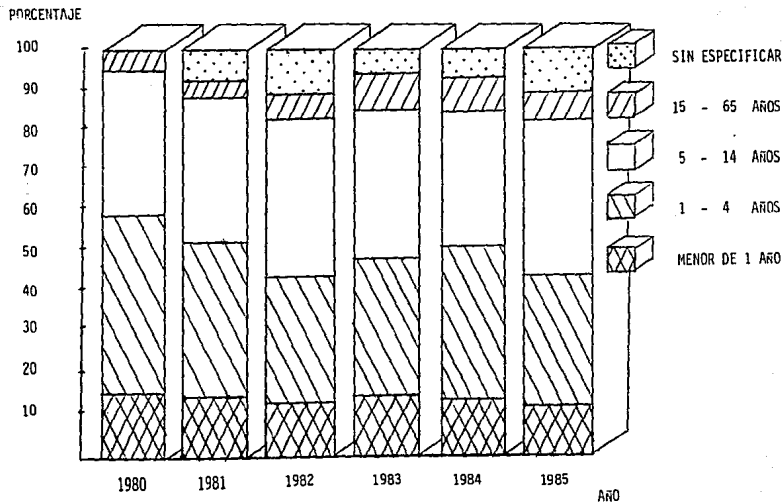
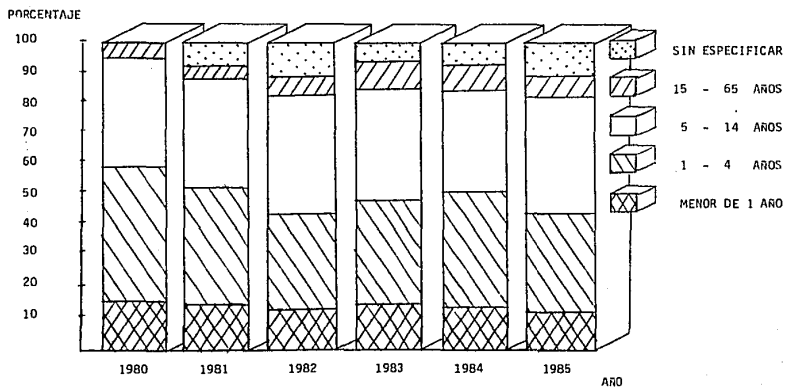


Figura No. 2
 FRECUENCIA DE SARAMPION SEGUN GRUPOS
 DE EDAD EN LA REPUBLICA MEXICANA
 (1980 - 1985)



2.- CLASIFICACION

El virus del sarampión se clasifica como miembro de los paramixovirus en el género de los morbillivirus (26). Otros miembros que se han introducido en este género son el virus de la peste bovina y del moquillo canino (4,63).

El virus del sarampión se ha identificado primero con anticuerpos policlonales para determinar la especie y con anticuerpos monoclonales se ha revelado la existencia de una variante de menor importancia en el epitope de la hemaglutinina (H) y las variaciones más marcadas del epitope son la proteína de la matriz (27,73).

El virus del sarampión guarda una relación antigénica con los virus del moquillo canino y de la peste bovina y no puede distinguirse de ellos por su morfología y su efecto citopático, pero los dos últimos virus se separan del virus del sarampión por no producir hemaglutinación (59).

3.- CARACTERISTICAS

a).- Propiedades Físicas

Estudios de ultracentrifugación y microscopía electrónica, demuestran que el virión es esférico y con un diámetro de 120-250 nm. La superficie del virión consiste en una envoltura de 10-20 nm de espesor y esta compuesta de proteínas y lípidos, tienen pequeñas proyecciones sobre la superficie. La envoltura encierra la nucleocápside helicoidal la cual contiene ácido ribonucleico (RNA). El diámetro es de 18 nm. (2,17,44,48).

El virus del sarampión es termolábil, es estable a un pH de 5,0 a 10,0 con un pH óptimo de 7,0; se inactiva después de la exposición con luz ultravioleta, luz visible y otras formas de radiación; el tratamiento de tween 80 seguido por éter disminuye la infectividad, pero mantiene la hemaglutinina. El tratamiento con formalina o beta propiolactona también reducen la infectividad pero conservan la antigenicidad (4,44,59).

El virus del sarampión puede ser conservado a -70°C en suspensión puede ser liofilizado y es estable conservándolo en refrigeración a -4°C , por aproximadamente 18 meses (44).

b).- Propiedades Químicas.

El genoma del virus es lineal y consiste en una sola especie de RNA con un coeficiente de sedimentación de 50S a 52S y un peso molecular (PM) de $4,5 \times 10^6$ daltons (Da) (2,4,8,17).

El virión contiene seis proteínas estructurales bien definidas, dos de las cuales son glicoproteínas (2,33,48,77); tres proteínas se acomplejan con el RNA viral y tres participan en la formación de la envoltura viral, estudios de electroforesis en geles de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio (SDS-PAGE), han revelado 6 polipéptidos, de los cuales la proteína interna dominante es la nucleoproteína (NP), tiene un PM de 60K y es fosforilada (76). La proteína larga (L) tiene un PM de 180-200K es interna y existe en pequeñas cantidades, se ha localizado en el núcleo de células infectadas (2,27). La proteína (P) es la polimerasa o fosfo proteína, tiene un PM de 72K y es expresada por un RNA que también codifica para la expresión de la proteína (C), la cual por medio de inmunofluorescencia se le ha localiza

do en el núcleo de células infectadas. Bellini sugiere que la proteína (C) por su localización, pueda tener alguna función dentro de la transcripción; la proteína (P) presenta degradación a enzimas proteolíticas (2,8,48).

La actina ha sido identificada como un componente interno de la partícula viral, esta proteína es esencial para la unión entre la nucleocápside y la envoltura viral, tiene un PM de 43K (9).

Los componentes de la envoltura comprenden la proteína de membrana o matriz (M), tiene un PM de 36-37K después de realizar una electroforesis en (SDS-PAGE), este polipéptido ha sido identificado en el núcleo de células infectadas con el uso de antisueros monoespecíficos (61). La proteína (H) es la hemaglutinina o una glicoproteína de membrana responsable de el ataque en la célula huésped; tiene un PM de 79K. Carter en estudios con anticuerpos monoclonales demostró que esta molécula presenta tres áreas formadas con actividad para el polipéptido (H) (2,10,30,67,83). La otra glicoproteína es la (F), que es el componente de fusión celular y actividad hemolítica; es generado por la división dentro de las partes no glicosiladas F1 con un PM de 40K y la parte glicosilada F2 con un PM de aproximadamente 18-20 K; la proteína F regula la fusión de la membrana, la penetración viral, hemólisis y dentro de la célula infectada regula la difusión intercelular del virus (2,77).

Los receptores para los miembros de los morbillivirus difieren de otros paramixovirus, los viriones del sarampión carecen de actividad a la neuraminidasa y las cadenas de carbohidratos aparecen libres de ácido siálico (46).

c). Propiedades Biológicas.

La superficie del virión con su bicapa lipídica es cubierta con pequeñas proyecciones las cuales están compuestas de glicoproteínas - asociadas con la superficie de la envoltura viral que contiene proteínas no glicosiladas; esta evidencia sugiere que estas proteínas juegan un papel en el mantenimiento de la estructura y la integridad de la membrana viral y en el sitio de reconocimiento de la nucleocápside durante el ensamble viral (48,75).

Las partículas del virus del sarampión contienen un RNA interdependiente de RNA polimerasa, esta enzima realiza en un solo sitio el ataque al RNA del virión (48). El orden de la transcripción del RNA ha sido descrita por Dowling y col; estos investigadores establecen que - el orden es de 3' - N, P, G, M, F, H, L - 5', para la secuencia de nucleótidos (16). Bellini establece que la expresión de la proteína P, es por medio de un RNAm simple que codifica tanto para P como para G y a ambas se les asigna funciones en la transcripción del virus (8).

La actividad hemolítica y hemaglutinante del virus solo se manifiesta cuando el virus interactúa con eritrocitos de mono de varias especies como son: rhesus, cynomolgus, cynocephalus, patas; y los títulos de anticuerpos más altos son usando eritrocitos de mono verde africano (Cercopithecus aethiops), utilizando una temperatura de 37°C.- Algunas preparaciones de virus de sarampión contienen una hemaglutinina dependiente de sales (9, 27).

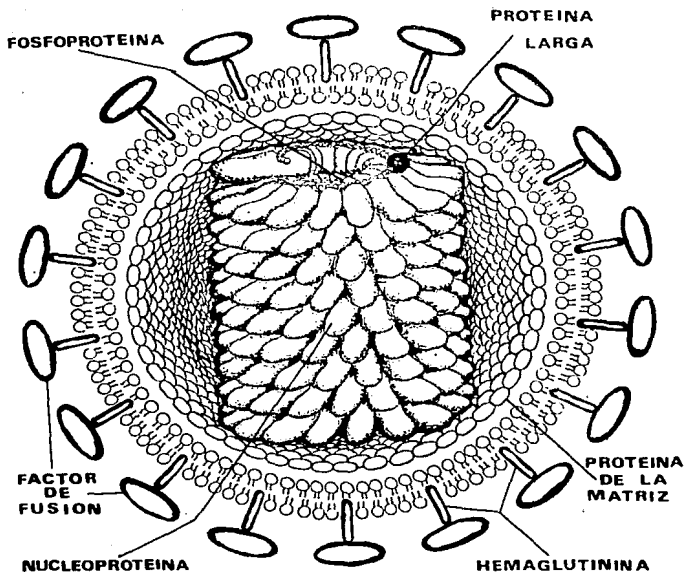


Fig. no.
Representación esquemática del virus del sarampión.

TABLA No. 2

COMPONENTES ESTRUCTURALES DEL VIRUS DEL SARAMPION

COMPONENTE	PESO MOLECULAR (K) X 1000	LOCALIZACION EN EL VIRION	FUNCION
NP NUCLEOPROTEINA	60	PROTEINA INTERNA DOMINANTE	PROTEJA EL RNA VIRAL
P FOSFOPROTEINA	72	INTERNA ASOCIADA CON LA - NUCLEOPROTEINA.	PARTICIPA EN LA TRANS- CRIPCION.
L PROTEINA LARGA (POLIMERASA)	180 - 200	INTERNA ASOCIADA CON LA - NUCLEOPROTEINA.	PARTICIPA EN LA TRANS- CRIPCION.
M PROTEINA EN- LA MATRIZ.	36 - 37	FUERA DE LA ENVOLTURA DEL VIRION.	ENSAMBLE DEL VIRION.
H HEMAGLUTININA	79	ENVOLTURA TRANSMEMBRANAL.	ADSORCION A CELULAS NUCLEADAS Y ERITROCITO- S.
F FACTOR DE - FUSION.	41(F ₁) y 18-20(F ₂)	ENVOLTURA TRANSMEMBRANAL.	MEDIA LA FUSION DE LA MEMBRANA, PENETRACION- DEL VIRUS A LA CELULA.

4.- RESPUESTA INMUNE.

Los anticuerpos maternos contra el sarampión transmitidos a través de la placenta a los niños, descienden rápidamente hacia los siete a nueve meses de edad, a partir de este momento, la mayoría de los niños son altamente susceptibles al padecimiento (1,17,18), esto es frecuente en países en vías de desarrollo, en tanto que en los países desarrollados el tiempo en que prevalecen los anticuerpos maternos es mayor (78). Se ha planteado que la desnutrición en los niños en países en vías de desarrollo puede ser el factor que propicie una degradación metabólica de los anticuerpos maternos en el lactante; como un mecanismo complementario que le permitiría a los lactantes conservar selectivamente sus propias reservas de proteínas (13).

Una inmunización temprana contra el sarampión a niños de 12 meses de edad en adelante, confiere una protección duradera en casi la mayoría de los niños vacunados (42).

La formación de anticuerpos después de una exposición al virus de sarampión, induce la formación de anticuerpos a corto plazo, 2 semanas aproximadamente y alcanza un máximo a las 4-5 semanas (22,26,47). La clase de anticuerpos corresponden inicialmente a las IgM e inmediatamente después a las IgG (41).

En repetidas ocasiones, se ha demostrado que la vacunación con virus de sarampión vivo y atenuado, estimula la producción de anticuerpos en las poblaciones desnutridas (49,78). Sin embargo los niveles de inmunoglobulinas parecen estar más influenciados por la magnitud de la infección que prevalece en una comunidad, que por la desnutrición (47).

Se conoce que el mecanismo inmunológico primario en el sarampión es de tipo celular, siendo una enfermedad en la cual existe una mani -

festación severa de hipersensibilidad tardía, sobre todo en la aparición del exantema; la producción de anticuerpos es un efecto secundario en este caso.

Los anticuerpos del sarampión tienen la capacidad de neutralizar al virus y controlar la viremia, aunque no siempre se presenta el mecanismo principal de inmunidad en la enfermedad. Los anticuerpos aparecen pocos días después de la replicación vírica y del inicio de la enfermedad, o días después de la vacunación y tienen gran valor diagnóstico y epidemiológico ya que esto permite una evaluación de la efectividad de las vacunas (47).

Cuando el sarampión se presenta en niños con deficiencias inmunológicas en células T, generalmente mueren, debido a complicaciones como neumonía de células gigantes, sin haber presentado nada de exantema (22,47); por esta razón se señala que el aumento de morbilidad y mortalidad que acompaña a la infección sarampionosa natural en las poblaciones desnutridas, puede estar relacionada con deficiencias en los mecanismos de inmunidad celular más que por la producción de anticuerpos (49).

En la infección sarampionosa por contacto con el virus silvestre o por el virus vacunal, mantiene en el suero del paciente altos niveles de IgG por muchos años, pudiéndose reforzar los niveles de anticuerpos cuando los títulos descienden (22,42,45).

Por otra parte, se han presentado brotes de sarampión en varias escuelas y localidades, en pacientes que han sido inmunizados previamente (39,45,51,52,60,80,82). Esto sugiere que los títulos protectores de anticuerpos contra sarampión, producidos por la vacuna, no siempre son lo suficientemente favorables para no permitir una reinfección (55).

5.- EPIDEMIOLOGIA.

La enfermedad presenta una forma endémico epidémica en las poblaciones con más de 300 000 habitantes. En México la mayoría de los casos se presentan a fines de invierno y a principios de primavera de cada 2-3 años y una elevación aún mayor cada 10-15 años.

En la práctica las epidemias de sarampión aparecen cuando se tiene un mínimo de 40% de susceptibles. En un brote de sarampión, los casos primarios ocurren en niños de 3-5 años y los casos secundarios en niños de 1-2 años, debido a que por lo general el primer grupo señalado asiste a lugares más concurridos y es el que inicia el contagio -- (41,42).

Por su alta contagiosidad basta el contacto de pocos minutos para contraer la enfermedad, muy probablemente por aerosoles procedentes de las secreciones nasofaríngeas de los enfermos cuando tosen, estornudan o hablan.

En general el sarampión se presenta en todas partes del mundo excepto, en zonas muy aisladas, Existe gran contraste entre las diferentes regiones del mundo donde se presenta la enfermedad, ya que el cuadro epidemiológico, la edad media en que se presenta la infección y la mortalidad, han variado en forma considerable en los diferentes países

En relación al grupo de edad, se conoce que la incidencia es mayor en los menores de 5 años, disminuyendo en los siguientes grupos -- (13,17,22,37).

6.- PATOGENESIS Y PATOLOGIA.

El virus entra por el aparato respiratorio a través de la mucosa nasofaríngea, aunque se propone que la vía de entrada es por la mucosa conjuntival. Se disemina tanto en la boca como en la faringe donde se lleva a cabo su multiplicación en los ganglios linfáticos regionales. Siguiendo a esta multiplicación del virus en el tracto respiratorio — ocurre la primera viremia durante la cual el virus alcanza el sistema retículo endotelial y las vísceras, apareciendo células gigantes en los días 3-5 en hígado, bazo, amígdalas, adenoides, apéndice, placas de peyer, nódulos linfáticos y pulmones (22).

Después de la multiplicación del virus (aproximadamente al 6/o día), sigue una fase intensa de viremia secundaria, debido a la necrosis de las células infectadas del sistema retículo endotelial (41,44).

Al 7/o día aparecen las lesiones en la piel. El período de incubación se acorta por 2-3 días si el virus entra por la vía parenteral.

El primer signo del sarampión es una marcada leucopenia resultante de la invasión y destrucción de linfocitos que sirven como vehículo de transporte al virus (36).

En el 11/o día se presentan los prodromos (fiebre, malestar general, tos y catarro oculo nasal) (42).

El virus del sarampión puede multiplicarse en los linfocitos humanos de donde se ha aislado (29,31,36); lo que lleva a pensar que estas células desempeñan un papel importante en la diseminación en el cuerpo y en la patogénesis de la enfermedad (17,44).

Durante el período prodrómico, el virus se encuentra en la sangre por todo el cuerpo principalmente en aparato respiratorio, en las secreciones nasofaríngeas y traqueobronquiales y en las secreciones —

conjuntivales, así como también en la orina. Persiste en la sangre y - en las secreciones nasofaríngeas por dos días después de que aparece - el exantema. Puede ocurrir la transmisión transplacentaria del virus - (17,44).

Con la multiplicación generalizada secundaria del virus, se intensifican los síntomas prodromicos y aparece la erupción roja maculopapular típica del sarampión (17).

7.- CARACTERISTICAS CLINICAS

El periodo de incubación del sarampión es de 10 días a 11 días - aproximadamente hasta el comienzo de la fiebre y de 14 días hasta que aparece la erupción; la evolución clínica del sarampión se divide en - dos etapas que son las siguientes: (ver fig No 4).

Fase proeruptiva : El sarampión se inicia con una fase llamada - prodromica (en relación con el exantema), y está caracterizada por fiebre elevada con remisiones intermedias, malestar general, catarro ocular y tos seca; conjuntivitis en los casos graves con zonas hemorrágicas en el párpado inferior (37,42,64). Durante este periodo aparece en la mucosa bucal lesiones características (manchas de Koplik) - que se presentan en el 50-80% de los casos y consisten en pequeños puntos blancos de 1-2 mm rodeados de eritema en la parte interna de las mejillas a la altura del segundo molar, estas lesiones aumentan rápidamente hasta llegar a ser confluentes. El virus está presente en secreciones nasofaríngeas y traqueobronquiales en este periodo y por uno o dos días después de aparecido el exantema. La variación de esta fase prodromica varía de 4-6 días al término de esta, pasa a la fase eruptiva.

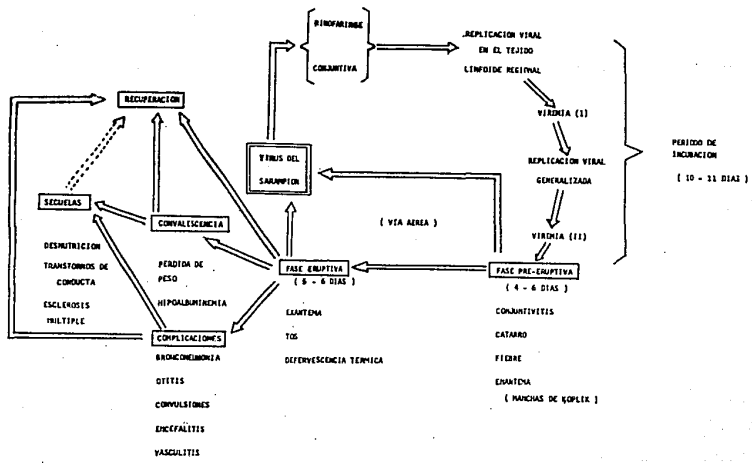


Fig. No 4 EVOLUCION CLINICA DEL SARAMPION

Fase eruptiva ; El exantema característico es macular o maculopapular que tiende a ser confluyente, primero aparece en la cabeza detrás de los pabellones auriculares, se extiende a la frente y cara y a continuación en el tronco y extremidades inferiores; los primeros órganos afectados son los capilares en donde hay proliferación de células epiteliales y el exantema se vuelve vesicular, en una semana a 10 días se vuelve pardusco y va seguido de descamación (42).

8.- COMPLICACIONES

Una consecuencia inevitable del sarampión es el deterioro del estado nutricional, traducido por el balance nitrogenado negativo en los niños afectados (78). La gravedad más intensa del sarampión ocurre en los países en desarrollo, donde una gran proporción de niños sufre de deficiencias nutricionales y por ende cuentan con un sistema inmunológico deprimido como resultado de la desnutrición; es posible que estas deficiencias producen una infección a edad más temprana en los niños, desarrollando un sarampión grave, por las complicaciones que aparecen en estos casos (50).

La bronconeumonía y la otitis media con o sin sobreinfección bacteriana son complicaciones frecuentes en esta enfermedad (17). Las complicaciones puramente virales incluyen al orup (laringotraqueobronquitis) y bronquitis. La complicación más temida del sarampión es la encefalomielitis que se desarrolla en menos de 1 de 1000 casos, con una mortalidad de 15%, es frecuente que deje secuelas permanentes incluyen de epilepsia y cambios en la personalidad (22).

Es frecuente que en algunos casos de sarampión aparezca diarrea --

moderada y que la tos persista por una semana, la inmunización antiesarampionosa es una posible medida para combatir la diarrea, ya que en los casos de sarampión complicados con diarrea la tasa de mortalidad es elevada (21).

Actualmente se reconoce que la infección persistente en el sistema nervioso central, con virus de sarampión es la causa de Encefalitis Esclerosante Subaguda (PES) (7,69,72). La PES es una complicación tardía del sarampión agudo y ocurre en promedio de 8-10 años después de la infección (7,33), generalmente tiende a ser mortal (6,7,11,33).

Después de la introducción de la vacuna contra sarampión se empezó a observar un nuevo síndrome clínico en los niños que tenían antecedentes de haber recibido la vacuna; el síndrome llamado sarampión atípico fué asociado a la infección sarampionosa viral y se caracteriza por fiebre, neumonía y una erupción extraña (manchas y frágiles hemorragias en la piel) no aparece el Koplik. En la actualidad se observa sarampión atípico en adultos jóvenes (37,44).

9.- DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Los rasgos epidemiológicos y clínicos del sarampión suelen ser tan característicos que la confirmación del diagnóstico por el laboratorio en muchos casos es omitida. Los tipos de muestra para el diagnóstico de sarampión son las siguientes :

- a).- Espécimen virológico :
- Sangre (leucocitos)
 - Secreciones faríngeas
 - Secreciones conjuntivales
 - Orina (sedimento)

- b).- Espécimen para serología: - Suero (tomado en fase aguda)
- Suero (tomado en fase de convalescencia)
- LCR (líquido cefalorraquídeo).

Durante la fase prodrómica de la enfermedad puede establecerse un diagnóstico provisional rápido y sencillo que consiste en la examinación directa del material clínico por medio de una tinción con HE (Hematoxilina-Eosina), para demostrar células gigantes características de sarampión; otro método rápido para la identificación del virus es por medio de la inmunofluorescencia, en aspirados nasofaríngeos se demuestra la presencia o ausencia de antígeno intracelular.

Los sistemas empleados para el aislamiento viral en el diagnóstico de sarampión son: cultivos primarios de riñón humano, riñón de mono; en los últimos años en el Instituto Nacional de Virología se han utilizado células diploides de pulmón de embrión humano (MRC-5), WISTAR, -- HELF y HELA. Los cultivos inoculados son observados por 30 días para observar la aparición del efecto citopático (ECP), generalmente el ECP se desarrolla entre 5-10 días después de la inoculación del material infectado, los cultivos aparentemente negativos pueden ser sometidos a pases dos semanas después de la inoculación para establecer un diagnóstico definitivo (44).

En el Departamento de Virología del I.N.D.R.E., la técnica empleada para determinar la presencia y cantidad de anticuerpos antisarampión en muestras serológicas, es la prueba de IHA, esto debido, a la rapidez con la que se reportan los resultados así como su bajo costo y reproducibilidad, lo que permite manejar un número elevado de muestras; a continuación se muestran otros procedimientos diagnósticos empleados en serología (53,55).

11.- PREVENCIÓN Y CONTROL

a).- Vacunas.

La primera vacuna de sarampión fué desarrollada por Ender's y colaboradores, a partir del virus aislado de un niño enfermo llamado -- David Edmonston; después de 24 pases por cultivo de células renales -- humanas, el virus produjo un sarampión no atenuado en monos Macaca -- cynomolgus inoculados. El cultivo se cambió a células amnióticas humanas donde después de 28 pases el virus, siguió con la misma virulencia cuando se inoculó en los monos (40,56,41).

El sistema de cultivo que permitió la atenuación fué el cultivo -- de embrión de pollo (6 pases) y posteriormente 13 pases en cultivo de fibroblastos de embrión de pollo (77).

A finales de los decenios de 1950; Katz y Ender's consiguieron -- atenuar un poco más esta cepa de sarampión, los virus obtenidos después de 14 y 24 pases en cultivos celulares fibroblásticos de embrión de pollo, se designaron como las cepas Edmonston A y B respectivamente. De ellas se han derivado innumerables cepas con las cuales, otros investigadores obtuvieron nuevas cepas con una atenuación mayor del -- virus vacunal a través de numerosos pases en fibroblastos de embrión -- de pollo (Schwartz); pero también utilizando otros sustratos como células renales de perro (Moraten); o empleando células células diploides humanas (Edmonston-Zagreb) (40,41,58).

La cepa Schwartz obtenida en 1961 y aprobada en 1965 deriva de la cepa Edmonston A, después de 85 pases en cultivos celulares de fibro -- blastos de embrión de pollo, 66 de los cuales fueron a 32° C, en lugar -- de 36-37° C como se había hecho antes.

En nuestro país el Programa Nacional de Inmunización contra el sarampión se inició en 1973; la inmunización activa se realizó con la vacuna antisarampiónica de virus activos atenuados (cepa Schwarz); la vacuna que se aplica actualmente es liofilizada con virus vivos y sobreatenuados de sarampión. La elaboración de la vacuna se lleva a cabo en fibroblastos de esbrión de pollo y se produce en el Instituto Nacional de Virología (INV) de la Secretaría de Salud; cada dosis contiene no menos de 1.000 dosis infectante en cultivo de tejidos 50% por cada 0.5 ml (1.000 DICT₅₀/0.5 ml) de virus vacunales titulados, teniendo la cepa Ender's como referencia.

La dosificación comprende una inyección de 0.5 ml de la vacuna reconstituida y es aplicada por vía subcutánea con jeringa y aguja desechables; se aplica a niños de 12-15 meses de edad, la vacuna confiere inmunidad duradera a la mayoría de los individuos, por lo que se considera que no es necesaria la revacunación.

Las vacunas para ser liberadas del laboratorio, deben pasar por pruebas de control de calidad interno realizadas en el INV, en tanto que el control externo se realiza en U.S.A.; al producto se le comprueban las condiciones de pureza por medio de la inoculación en medios de cultivo recomendados por la OMS, que permiten asegurar la ausencia de microorganismos aerobios y anaerobios, también se comprueba sistemáticamente que la vacuna, cultivos celulares y otros materiales utilizados para su elaboración, estén exentos de Mycobacterium tuberculosis humano, bovino y aviar - (14).

En 1975 se consiguió la cepa de virus Eimonston-Zagreb del Instituto de Inmunología Zagreb de Yugoslavia para su producción en México, utilizando para ello células diploides de pulmón de esbrión humano (MRC-5) (26,69).

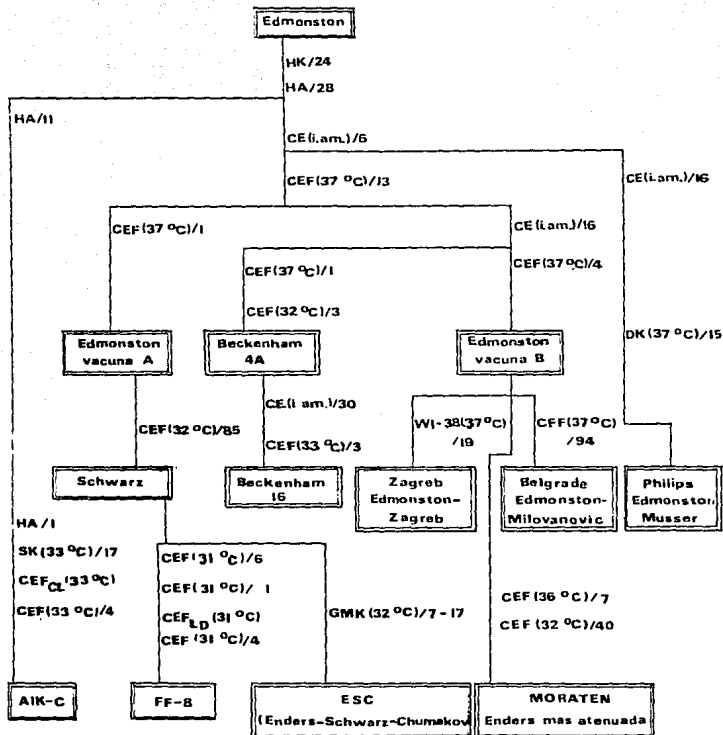


FIGURA No.

CEPAS DE VIRUS DE SARAMPION DERIVADAS DE LA CEPA EDMONSTON

Los métodos de cultivo, la temperatura de crecimiento y el número de pases utilizados en la preparación de los virus atenuados se indican encima del nombre de cada cepa de virus vacunal. Abreviaturas: HK= cultivo de células renales humanas; HA= cultivos de células amnióticas humanas; SK= cultivo de células renales de oveja; CE(i.am.)= embrión de pollo (cavidad intramniótica); CEF= cultivo fibroblástico de células de embrión de pollo; DK= cultivo celular de riñón de pato; WI-38= células diploides humanas; GMK= cultivos celulares renales de mono; CL= reproducción clónica; y LD= dilución limitante.

La cepa vacunal Edmonston-Zagreb fué utilizada por Ratkovlatkovic en Yugoslavia como vacuna en aerosol, que fué aplicada en niños de 12 a 17 meses de edad, como un método diferente para la administración de la vacuna antisarampionosa (79). En México esta cepa fué utilizada por Sabin, Flores Arechiga y Fernández de Castro como vacuna en aerosol - (68).

Después de una etapa de investigación y desarrollo tecnológico en 1978, se inició la producción regular de la vacuna Edmonston-Zagreb en el INV.

Actualmente, está en proceso un estudio cuyos objetivos son comparar la inmunogenicidad de la vacuna antisarampionosa Edmonston-Zagreb (producida en México y en Yugoslavia) con la Schwarz, aplicadas con tres potencias diferentes a niños de seis y nueve meses de edad en la ciudad de México y también se pretende comparar las reacciones adversas agudas de ambas vacunas; los resultados de este estudio esclarecerán dudas no resueltas en cuanto a la seroconversión temprana, y contribuirá a elevar la calidad de vida en los receptores de la vacuna - (68).

b).- Estudios de Seroconversión.

Los estudios de sarampión hechos en el mundo han revelado que en general, los niños menores de siete meses son susceptibles al padecimiento (1,70). Los anticuerpos maternos contra sarampión que se transmiten a través de la placenta proporcionan a los lactantes protección contra esta enfermedad en los primeros meses de vida y aproximadamente durante ese mismo periodo, esos anticuerpos también impiden el desarrollo de inmunidad contra sarampión después de la vacunación (3, 20, 26)

La única alternativa para controlar el sarampión, es la de insu-
nar anualmente a todos los niños entre los 12 y 23 meses de edad. Se --
aconseja administrar una segunda dosis cuando fueron vacunados con --
la administración de gammaglobulina o fueron vacunados antes de esta --
edad (65,81)

Para cada vacuna empleada actualmente en la inmunización del sa--
rapión se tienen datos en cuanto a la seroconversión que se lleva a --
cabo en los diferentes países donde se aplica.

De esta forma, Albrecht y colaboradores en U. S. A., han hallado --
hasta un 79% de seroconversión en niños de 12 meses de edad vacunados
contra sarampión, medidos por la técnica de Inhibición de la Hemaglutinación, mientras que con la técnica de neutralización esta cifra se --
elevó a 82% (3).

Por lo que respecta a la cepa Schwarz, Weibel ha descrito una fre-
cuencia de seroconversión a esta vacuna del 96% en niños meses de 6 --
meses a 13 años de edad; sin embargo la OMS ha reportado hasta 100% de
éxito con la aplicación de la vacuna Schwarz en niños con una media de
edad de 18 meses, estudiados en Canadá, Checoslovaquia, Suiza, Yugoes-
lavia y Nigeria.

En cuatro países de Centro y Sudamérica aplicando vacuna antisar--
rapión de la cepa MORAFEN (Mora Attenuated Ender's), se encontra --
ron cifras de seroconversión hasta de 80% en los niños vacunados entre
los 7 y 8 meses de edad y hasta del 90% si la vacuna se aplicara entre
los 9 y 11 meses de edad.

Galero, Alonso y De Mocha obtuvieron en uno de los primeros estu-
dios de seroconversión de la vacuna Edmonston B efectuados en nuestro
país, cifras de 63,5% de seroconversión exitosa en los lactantes vacu-
nados a los seis meses de edad, 72% de éxito en los niños de 7 meses y

de 95% en los niños de 8 meses de edad (13).

En la aplicación de la vacuna Edmonston-Zagreb por vía subcutánea en los niños de seis a nueve meses, las tasas de seroconversión fueron mayores de 95% (25). En cuanto a la vacuna Schwarz aplicada en Guanajuato y Oaxaca se observó que la tasa de seroconversión era menor de 75% en niños de 8 a 10 meses de edad (13).

Algunos países han aplicado la vacuna de sarampión junto con la inmunización de otra enfermedad. Tal es el caso de Austria donde se administró la vacuna de sarampión junto con la de las paperas y se aplicó a niños de 9 meses a 4 años, se obtuvieron índices de seroconversión de 96% (58).

Los estudios de seroconversión de vacunas antisarampionosas en el mundo han revelado en general frecuencias de seroconversión inferiores al 65% en menores de siete meses; sin embargo a pesar de los logros obtenidos en este tipo de estudios, se debe tomar en cuenta las reacciones adversas agudas que se producen al aplicar algún tipo de vacuna y de esta forma hacer una evaluación integral en los estudios de vacunas antisarampionosas (40).

c).- Inmunidad

Con la atenuación del virus del sarampión (56), se condujo a la elaboración de cepas para la vacunación con virus vivo atenuado; sin embargo en las primeras vacunas, los niños que las recibían mostraban fiebre superior a 39.5°C en la mitad de los casos y en un 30-40% de los casos aparecía el exantema además del ataque al estado general del paciente (41).

Se acepta que en una epidemia por lo menos 14% de los niños vacun

nados sufren un segundo contacto con el virus del sarampión y se produce una infección subclínica que eleva sus títulos de anticuerpos sin provocarles enfermedad (41).

Algunos autores plantean que la utilización de gammaglobulina junto con la vacuna de sarampión reduce en gran parte los efectos o reacciones adversas que pudieran surgir por efecto de la misma vacuna — (19,60). Así mismo reduce la posibilidad de que se produzca una encefalitis por sarampión; sin embargo, se ha observado, que la inmunidad que se desarrolla cuando es aplicada la gammaglobulina junto con la vacuna de sarampión, no es tan duradera.

En niños seronegativos, la vacunación con virus vivo atenuado, — produce anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en un título de 1:16 en el 12/o día y alcanza un máximo de 1:500 — 1:1000 al término — del primer mes.

En el caso de los niños previamente vacunados, con un nivel basal de 1:16, la administración de una segunda dosis de vacuna eleva los titulos a 1:64 al término del 7/o día; al cabo de un mes, los valores alcanzados por los anticuerpos son muy similares, entre 1:256 y 1:512 ya sea que se trate de sarampión natural, vacunados con la cepa Edmonston B, vacunados con Edmonston B más gammaglobulina o vacunados con la cepa Schwarz. Después de un año la disminución es mas marcada en la vacuna atenuada con gammaglobulina cepa Schwarz que el sarampión natural y la cepa Edmonston B (41).

Krugman realizó un estudio en niños que habían contraído el sarampión natural y niños inmunizados con vacuna antisarampionosa viva, y — encontró que la inmunidad contra sarampión persiste después de la inmunización, como después de la infección con sarampión natural y estable oió que las personas con un nivel bajo en el título de anticuerpos —

están tan bien protegidas contra la enfermedad como las que presentan títulos elevados (40).

La incidencia observada de la enfermedad durante este año en nuestro país, ha propiciado que se adelante para el mes de septiembre de 1989, el programa de Fases Intensivas de Vacunación contra Sarampión - (FIAVAS), esta actividad por sí misma no es suficiente para el control de la enfermedad, pero sí ayuda a disminuir en gran medida el problema de sarampión en nuestro país. Entre las metas principales para el control de la enfermedad en este año, podemos mencionar las siguientes:

- Prevenir el incremento de la incidencia del sarampión en el ciclo primavera-verano de 1990, por medio de la aplicación de 2'340 758. dosis de vacuna antisarampión.

- Elevar la cobertura de vacunación por arriba del 90% en la población de 1 y 2 años en todo el país, en los que el sarampión es más grave y disminuir mediante una protección comunitaria efectiva la incidencia en menores de 1 año que están expuestos al riesgo de infección.

- Contribuir a que en 1989 no se rebase la tasa de morbilidad de 4.69 por 100 000 habitantes registrada en 1988 y establecer las bases para un decremento más acentuado en 1990 y años siguientes.

Finalmente la efectividad de este control, se llevará a cabo midiendo el impacto de la fase sobre tasas de morbilidad y mortalidad del padecimiento en tiempo y lugar.

OBJETIVOS

III.- O B J E T I V O S

- 1.- DETERMINAR MEDIANTE LA TECNICA DE INHIBICION DE LA HEMA GLUTINACION, LA FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD CONTRA EL SARAMPION EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD.

- 2.- ESTABLECER QUE GRUPO DE NIÑOS POR AÑO DE EDAD CONCENTRA LA MAYOR PROPORCION DE SERONEGATIVOS FRENTE AL SARAMPION.

- 3.- CONOCER LA SITUACION QUE GUARDAN RESPECTO AL SARAMPION LOS NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD, EN RELACION A LA ENTIDAD FEDERATIVA DE ORIGEN.

- 4.- SEÑALAR EL RIESGO DE CONTRAER LA ENFERMEDAD, QUE PUEDA TENER EL GRUPO DE MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD, EN BASE AL ANALISIS DE LA FRECUENCIA DE NIVELES PROTECTORES DE — ANTICUERPOS.

MATERIALES Y METODOS

IV.- MATERIALES Y METODOS

1.- MATERIAL BIOLÓGICO.

a).- Sueros de niños menores de 5 años de edad, que son una sub muestra de la Encuesta Nacional Seroepidemiológica; la muestra ha sido capturada en viales que han sido congelados a -120°C y han permanecido en el Banco de Sueros del I.N.D.R.E. hasta el momento de ser remitidos al laboratorio de Virología del mismo instituto para su procesamiento.

b).- Eritrocitos de mono Cercopithecus patas que son donados por el Instituto Nacional de Virología.

c).- Antígeno de sarampión (Behringwerke A.G., Química Hoechst de México S.A.) Volumen: 2 ml, lote 402025, título 1:128.

d).- Antígeno de sarampión (Whittaker M.A., Bioproducts) volumen: 5 ml, lote 42536V, título 1:80; este antígeno fue donado por el Center for Diseases Control (CDC) de Atlanta U.S.A., para el laboratorio de Virología del I.N.D.R.E.

e).- Suero control positivo comercial (Behringwerke A.G., Química Hoechst de México S.A.) lote 15526.

f).- Suero control negativo comercial (Behringwerke A.G., Química Hoechst de México S.A.) lote B402355B.

g).- Albúmina bovina fracción V.

2.- MATERIAL DE LABORATORIO

a.- Surtido de vidriería.

b.- Pipétas estériles de 1, 2, 5 y 10 ml.

c.- Vasos de precipitado de 100, 150 y 250 ml.

d.- Matraces aforados de 200, 500 y 1000 ml.

e.- Matraces volumétricos de 500, 1000 y 2000 ml.

f.- Viales de polipropileno de 1.5 y 2.0 ml.

g.- Tubos de ensayo de 13 X 100.

h.- Tubos graduados de centrifuga.

i.- Equipo de microtitulaci6n:

- Placas de microtitulaci6n de poliestireno de 96 pozos fondo en "U".

- Micropipetas calibradas 'linbro' de 25 y 50 microlitros.

- Micropipetas 'Finnpipette' ajustable de 50-200 microlitros

- Micropipetas 'Pipette-Titertek' de 12 canales para microtitulaci6n, con volumen variable de 25-200 microlitros y de - volumen fijo de 25 microlitros.

- Puntillas 'Finntip 60' con un rango de volumen de 1-250 microlitros.

j.- Frascos de varios tamaños

k.- Bulbos y perillas de seguridad.

l.- Pintas.

3.- APARATOS

- a).- Baño de vapor 'Chicago Surgical and Electrical C.O.'
- b).- Microcentrifugas 'Eppendorf' 5415.
- c).- Agitador magnético 'Corning' PG35
- d).- Centrifuga refrigerada 'Dawson-IEC, CO DPR 6000'
- e).- Incubadoras a 37°C 'Thelec Mod 6M'
- f).- Agitador de placas 'Minishaker' horizontal 'Dinatech Products'
- g).- Espejo para lectura de microtitulación 'Cooke Products'
- h).- Agitador mecánico para tubos 'Dinatech Products'
- i).- Congeladores a -20°C y -70°C 'BRHEEM, BEVCO, ultra Low Mod. -
ULT-1185 BLT'
- j).- Equipo de filtración 'Millipore' de 250 ml con filtro de --
0,22 um.
- k).- Flujo laminar vertical 'VEGO S.A. Mod. FL-135'
- l).- Bomba de vacío 'Gelman Mod. 13152'

4.- SOLUCIONES Y REACTIVOS

(Ver preparación en el apéndice I)

PRUEBA DE INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION CON EQUIPO
DE MICROTITULACION

(FUNDAMENTO)

En términos generales, la prueba de inhibición de la hemaglutinación (IHA), se basa, en el hecho de que los anticuerpos antisarampión, pueden inhibir la hemaglutinación mediada por virus, bloqueando en la superficie del virión a los antígenos responsables de este fenómeno.- La prueba de IHA, es muy sensible y mide solamente a aquellos anticuerpos que se unen directamente a la hemaglutinina viral y posible- mente también a aquellos que se unen a otros antígenos tan estrecha- mente ligados a la hemaglutinina; de tal forma que el anticuerpo pue- de inhibir la hemaglutinación por impedimento estérico.

Por otra parte, en la hemaglutinación (HA), el antígeno se une - al eritrocito de mono, el cual es el único animal susceptible para el virus del sarampión, además en el eritrocito se encuentran los recep- tores celulares, los cuales tienen afinidad por el antígeno viral, - por lo que en esta unión se forman puentes entre el antígeno y los - eritrocitos para constituir una red, ocasionando de este modo la hema- glutinación (22,62).

A.- PREPARACION DE LOS ERITROCITOS

1.- Obtención.

- Los eritrocitos fueron obtenidos de mono Cercopithecus patas, se sangró al mono con una jeringa que contenía una pequeña cantidad de solución de Alsever's, se quitó la aguja y la sangre se colocó en un frasco que contenía suficiente solución de Alsever's. Para obtener una proporción de un volumen de sangre, se utilizaron cuatro volúmenes de solución de Alsever's. La sangre se almacenó a 4°C durante no más de dos semanas después del día de su obtención.

2.- Lavado.

a).- La suspensión de eritrocitos se filtró a través de dos capas de gasas estériles, dentro de un tubo de centrifuga graduado con tapón de rosca.

b).- Los tubos se centrifugaron a 1500 rpm / 15 min. Se eliminó el sobrenadante y las células se resuspendieron en solución amortiguadora de fosfato salino (PBS) pH = 7.2.

c).- Los eritrocitos se lavaron tres veces con solución de Alsever's y después del tercer lavado, se eliminó el sobrenadante y se calculó el volumen del paquete celular de cada tubo, para esto se prepararon suspensiones al 4% y 50% en PBS. Si la suspensión no se utiliza el día de la prueba, puede ser almacenada a 4°C en PBS pH= 7.2 y se centrifuga cuando se necesite. La suspensión al 4% puede almacenarse a 4°C durante 5 días.

3.- Estandarización de la suspensión de eritrocitos.

- Se preparó una suspensión de eritrocitos en PBS al 0.4% más —
1% de albúmina bovina fracción V, el día de la prueba.

B.- TRATAMIENTO DE LOS SUEROS PARA LA PRUEBA DE IHA.

1.- Se colocaron 0.05 ml de suero problema en un tubo vial de pp
lipropileno de fondo cónico.

2.- Se adicionó 0.05 ml de PBS a cada tubo.

3.- Se inactivaron los sueros diluidos a 56°C / 30 min.

4.- Se enfriaron los tubos a 4°C durante 15 min.

5.- Con una micropipeta de volumen variable (50-250 ul), se adio-
cionó 0.1 ml de suspensión de eritrocitos de mono al 50%. Se agitó -
cuidadosamente para mesclar los eritrocitos en el suero diluido.

6.- Se incubaron los tubos a 4°C / 1 hr agitando ocasionalmente.
También se pueden incubar a 4°C durante toda la noche para obtener u
jores resultados.

7.- Se centrifugaron a 4°C / 15 min a 1500 rpm.

8.- Se decantó el sobrenadante y se guardó para la prueba; el —
suero queda preparado con una dilución de 1:4, los eritrocitos sedi-
mentados se desechan.

C.- PRUEBA DE HEMAGLUTINACION (Titulación del antígeno).

Objetivo: Determinar la dilución del antígeno que contiene una - unidad hemaglutinante (1 UHA). Una unidad hemaglutinante se encuentra en la más alta dilución que causa hemaglutinación completa. El método se realizó por triplicado. (Figura No 6)

1.- Se preparó una dilución 1:5 del antígeno comercial y se mezcló 0.2 ml del antígeno con 0.8 ml de PBS - Albúmina 1%. Para su estabilización se colocó a 4°C / 1 hr.

2.- En una placa de microtitulación de poliestireno de 96 pozos de fondo en ' U ', se adicionó 0.025 ml de diluyente (PBS - Albúmina - 1%) a los pozos del 2 al 12.

3.- Se adicionó 0.05 ml del antígeno diluido 1:5 al primer pozo.

4.- Utilizando pipetas dilutoras de volumen fijo (0.025 ml) y empesando en el primer pozo, se hicieron diluciones seriadas dobles, - hasta el último pozo y obtener una dilución de 1:10240.

5.- Se adicionó 0.025 ml de diluyente a cada pozo del antígeno - diluido.

6.- Se adicionó 0.05 ml de diluyente a tres pozos adicionales para control de eritrocitos.

7.- Se adicionaron 0.05 ml de la suspensión de eritrocitos al - 0.4% a cada pozo con antígeno diluido y a los tres pozos que contenían sólo diluyente.

8.- La placa se colocó en un agitador de placas, para mezclar la suspensión y eliminar burbujas.

9.- Se cubrió la placa y se incubó a 37°C / 1 hr.

10.- Se colocó la placa a temperatura ambiente. Después de 15 — min se tomó la lectura y se registraron los patrones de hemaglutinación de la manera siguiente:

Aglutinación completa	s	+
Aglutinación parcial	s	+ 6 +/-
No aglutinación	s	- 6 0

11.- Se determinó el título del antígeno, por medio de la más alta dilución del antígeno que causó hemaglutinación completa. Los títulos por triplicado no deben diferir por más de una dilución doble, — (si se observa una diferencia mayor, la titulación debe repetirse).— El título obtenido debe concordar por lo menos en dos de las tres titulaciones.

12.- Se calculó la dilución del antígeno para usar en la prueba 4UHA.

D.- PRUEBA DE INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION PARA SARAMPION.

1).- Para cada muestra de suero, se marcó una hilera de 8 pozos en las placas de microtitulación, para usar 7 pozos para las diluciones del suero diluido 1:4 en el primer pozo hasta 1:256 en el pozo No 7, el pozo 8 sirve para control de cada suero (figura 7).

2).- Se adicionó 0.025 ml de diluyente a todos los pozos excepto al primer pozo de cada hilera.

3).- Se colocaron 0.05 ml de cada suero tratado (diluido 1:4) — en el primer pozo y 0.025 ml en el último pozo (control de suero).

4).- Utilizando una pipeta diluitora de volumen fijo (0.025 ml) se prepararon diluciones seriadas dobles de los pozos 1 al 7.

5).- Se adicionó 0.025 ml de la dilución del antígeno que contiene 4UHA a cada pozo excepto al control de suero.

6).- Se incubó a temperatura ambiente / 1 hr.

7).- Se adicionaron 0.05 ml de suspensión de eritrocitos de mono al 0.4% a cada pozo. Se colocó la placa en un agitador de placas para distribuir los eritrocitos y se examinó la placa para eliminar burbujas atrapadas.

8).- Se incubó nuevamente a 37°C / 1 hr.

9).- Se colocó la placa a temperatura ambiente / 15 min. Después de este tiempo se tomó la lectura cuando los controles han sedimentado (botones compactos con sobrenadante claro). El título de anticuerpos séricos es la más alta dilución que inhibe completamente la hemaglutinación.

E.- CONTROLES PARA LA PRUEBA DE IHA.

1).- Control de suero problema.

- Se realizó un control para cada suero problema, como se describió anteriormente en la prueba de IHA.

2).- Retrotitulación del antígeno.

a).- Se adiciono 0.025 ml de diluyente en los pozos del 2 al 5 en tres hileras consecutivas de las placas de microtitulación.

b).- Se adicionó 0.05 ml de la dilución del antígeno que contenía 4 UHA, al primer pozo de cada hilera.

c).- Utilizando pipetas dilutoras de volumen fijo (0.025 ml), - se diluyó el antígeno del primer al quinto pozo.

d).- Se adicionó 0.025 ml de diluyente a cada pozo.

e).- Se incubó a temperatura ambiente / 1 hr junto con la prueba.

f).- Se adicionó 0.050 ml de la suspensión de eritrocitos al — 0.4% a cada pozo.

g).- Se incubó a 37°C / 1 hr junto con la prueba.

h).- Se colocó a temperatura ambiente por 15 min y se tomaron las lecturas de aglutinación.

i).- Una aglutinación completa en los pozos 1, 2 y 3 indicaron - que si se utilizaron 4 UHA del antígeno en la prueba. Si se utilizan menos de 4 UHA o más de 8 UHA, la prueba debe considerarse como inválida.

3).- Suero control positivo.

- En la prueba de IHA, se incluyó un suero conocido que contenía anticuerpos IHA, éste es tratado y probado en forma idéntica a los — sueros de la prueba. Si el título obtenido en la prueba no se encuentra dentro del promedio de los títulos obtenidos en las pruebas anteriores + / - una dilución doble, la prueba debe considerarse como inválida.

4).- Suero control negativo.

- En la prueba se incluyó un suero conocido que no tuviera anticuerpos IHA, éste es tratado y probado en forma idéntica a los sueros

de la prueba de IHA. Si el suero no muestra hemaglutinación, la prueba debe considerarse como inválida.

5).- Plasma de mono.

El plasma de mono se recolectó de la primera lavada de cada envase de sangre y es probado y tratado en forma idéntica a los sueros problema. Si el plasma de mono no muestra hemaglutinación se rechaza el lote de sangre para la prueba.

6).- Control celular (eritrocitos de mono)

a).- Se adicionaron 0.05 ml de diluyente a 5 pozos

b).- Se adicionaron 0.05 ml de la suspensión de eritrocitos al 0.4% a los 5 pozos.

c).- Se incubó a 37°C / 1 hr junto con la prueba de IHA.

d).- Se registraron los patrones de aglutinación. No debe ocurrir hemaglutinación en estos pozos.

F.- IMAGENES DE HEMAGLUTINACION Y DE INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION.

Las titulaciones de los sueros problema, se realizaron a diluciones seriadas dobles a partir de la dilución 1:4 y se tomó como criterio de seropositividad un título mínimo inhibitorio de 1:4 y como criterio de seronegatividad un título menor a 1:4.

Las imágenes en las placas de microtitulación fue la siguientes:



1



2



3

1).- Cuando no hay hemaglutinación, o cuando hay inhibición de la hemaglutinación por anticuerpos IHA; se presenta la imagen descrita en la cavidad No 1; en ella los eritrocitos han sedimentado en el fondo formando un punto. Esta imagen se toma como el punto final de la titulación de un suero en la prueba de IHA.

2).- La hemaglutinación parcial da el aspecto que se presenta en la cavidad No 2, se observa un anillo de eritrocitos aglutinados alrededor de un centro de eritrocitos parcialmente sedimentados. Este 'positivo' con anillo no se toma como punto final ni en la hemaglutinación (HA), ni en la prueba de (IHA).

3).- La hemaglutinación completa se presenta cuando los eritrocitos forman un encaje uniformemente distribuido, como se ve en la cavidad No 3, esta imagen es el punto final en la titulación de la hemaglutinación por un virus.

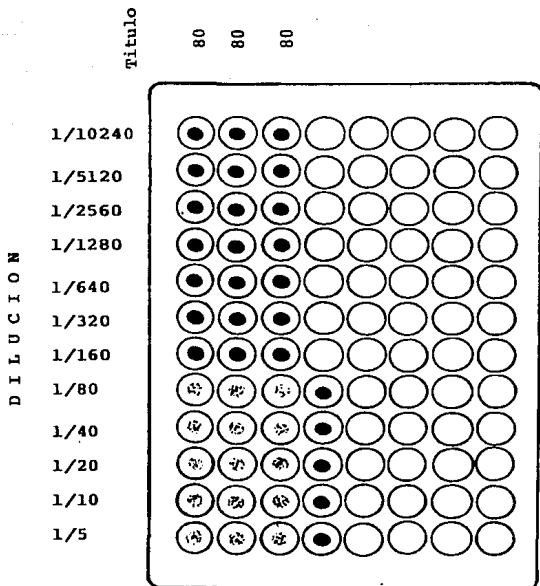


FIGURA No. 6
REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA PRUEBA DE
HEMAGLUTINACION PARA SARAMPION

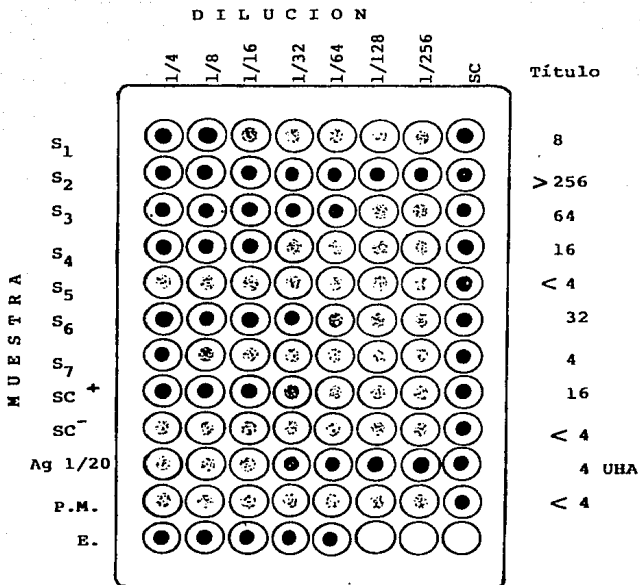


FIGURA No. 7
 REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA PRUEBA DE
 INHIBICION DE HEMAGLUTINACION PARA SARAMPION

RESULTADOS

V.- RESULTADOS

A partir del primer semestre de 1988, se inició el procesamiento de muestras que participaron en la Encuesta Nacional Serioepidemiológica (ENS); el grupo de estudio incluyó 2073 niños menores de 5 años — de edad, 1073 sueros provinieron de niños y 1000 de niñas (ver tabla No 3).

El número de muestras recibidas de cada uno de los estados de la República Mexicana incluidos en este estudio; así como el nivel de inmunidad expresada en porcentaje esta representada en la tabla No 4; — en esta tabla puede observarse que los estados de la zona norte presentaron un nivel de inmunidad mayor que los estados de la zona sur. Los estados de Durango, Baja California Sur y Sonora, tienen los porcentajes mas altos en el nivel de inmunidad y los porcentajes mas bajos corresponden a Coahuila, Tamaulipas y Quintana Roo.

Los resultados de la frecuencia de individuos seropositivos y — seronegativos contra sarampión según edad y sexo, de acuerdo a las entidades federativas de origen, se representan en las tablas No 5 a — No 19; en estas tablas, también aparecen los resultados del título de anticuerpos según edad y sexo y porcentajes globales por estado. En — la tabla No 20 se presentan los mismos resultados pero de la zona norte; en la tabla No 21 corresponde a los datos de la zona sur y en la tabla No 22 se presentan los resultados globales de los 15 estados de la República Mexicana que se incluyeron en este estudio.

TABLA No. 3
POBLACION INFANTIL ESTUDIADA EN 15 ESTADOS
DE LA REPUBLICA MEXICANA
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO
(1988 - 1989)

EDAD AÑOS	HOMBRES		MUJERES		TOTALES ESTUDIADOS
	No.	%	No.	%	
1	161	15.00	128	12.80	289
2	255	23.77	232	23.20	487
3	300	27.96	291	29.10	591
4	357	33.27	349	34.90	706
	1073		1000		2073
	X= 268		X= 250		

TABLA No. 4
 NIVEL DE INMUNIDAD CONTRA SARAMPION
 EN 15 ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA
 (1988 - 1989)

ENTIDAD	No. MUESTRAS RECIBIDAS	No. SEROPOS.	% (X) INMUNIDAD	D.E.
NUEVO LEON	176	126	69.45	14.42
SONORA	153	131	81.77	10.47
SINALOA	138	107	72.49	15.60
B. CALIFORNIA NTE.	90	57	61.10	16.47
TAMAULIPAS	116	69	58.12	11.67
COAHUILA	121	75	56.84	10.00
CHIHUAHUA	140	110	77.54	9.08
B. CALIFORNIA SUR	123	106	85.54	5.77
DURANGO	135	121	86.56	10.34
ZACATECAS	193	142	72.40	4.90
QUINTANA ROO	122	47	34.02	15.33
YUCATAN	160	132	70.71	8.74
CAMPECHE	121	90	70.76	15.34
CHIAPAS	153	114	72.80	10.90
OAXACA	132	97	69.99	19.49

+ Técnica de inhibición de la hemaglutinación.

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPOSITIVOS Y SERONEGATIVOS
CONTRA SARAMPION SEGUN EDAD Y SEXO
EN TRES ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA.

Tabla No. 5

TUXTLA GUTIERRA

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPOSITIVOS		SERONEGATIVOS		Porcentaje			
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% IND	No. IND	% IND	No. IND	POS	NEG	
1	M	14	2	1	-	2	14.3	7	50.0	7	50.0	78	46.25	53.75
	F	10	2	1	-	2	20.0	6	60.0	4	40.0			
2	M	15	5	5	1	2	14.3	9	60.0	4	26.7	33	42.86	57.14
	F	24	5	2	2	2	20.8	9	42.9	13	57.1			
3	M	24	6	10	2	3	12.5	15	62.5	6	25.0	57	41.96	58.04
	F	23	2	10	2	4	18	77.3	5	21.7				
4	M	29	10	7	2	2	13	44.8	17	58.1	54	60.75	39.25	
	F	16	2	12	1	15	36	72.7	10	27.3				
TOTAL	M	81	26	23	5	22	59	72.7	23	27.3	173	71.39	28.61	
	F	95	18	23	5	28	67	70.5	28	29.5				
Σ		176	44	26	24	40	126	71.6	50	28.4		71.39	28.61	
Σ		100	26.14	31.82	13.64	22.41						71.39	28.61	

Tabla No. 6

SONDORA

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPOSITIVOS		SERONEGATIVOS		Porcentaje			
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% IND	No. IND	% IND	No. IND	POS	NEG	
1	M	17	2	1	-	3	17.6	5	29.4	7	40.6	16	36.8	63.2
	F	5	1	-	-	1	20.0	1	20.0	4	80.0			
2	M	19	3	3	2	4	21.1	11	57.9	4	21.0	36	37.77	62.23
	F	17	3	10	-	3	13	76.47	4	23.53				
3	M	20	6	6	7	1	19	95.0%	1	5.0%	14	93.75	6.25	
	F	28	6	16	4	2	26	92.9%	2	7.1%				
4	M	35	8	20	2	2	23	65.7%	12	34.3%	54	48.89	51.11	
	F	19	2	11	2	4	15	72.9%	4	27.1%				
TOTAL	M	84	23	25	14	12	72	85.7%	12	14.3%	153	85.62	14.38	
	F	69	14	29	6	10	59	85.5%	10	14.5%				
Σ		153	37	24	22	22	131	85.62	22	14.38		85.62	14.38	

Tabla No. 7

SINALOA

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPOSITIVOS		SERONEGATIVOS		Porcentaje				
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% IND	No. IND	% IND	No. IND	POS	NEG		
1	M	7	-	4	-	3	2	28.57	2	28.57	3	42.86	17	47.06	52.94
	F	10	1	3	-	4	4	40.00	6	60.00					
2	M	20	5	9	-	7	12	60.00	7	35.00	33	57.58	42.42		
	F	13	2	9	-	2	11	84.62	2	15.38					
3	M	24	7	11	1	5	19	79.17	5	20.83	41	62.93	37.07		
	F	17	5	7	3	2	15	88.24	2	11.76					
4	M	29	2	10	-	3	22	75.00	7	25.00	47	67.23	32.77		
	F	22	8	10	1	3	19	86.36	3	13.64					
TOTAL	M	76	15	25	1	18	58	76.32	18	23.68	138	77.54	22.46		
	F	62	16	29	4	13	49	78.03	13	21.97					
Σ		138	31	21	5	31	107	77.54	31	22.46		77.54	22.46		

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPositIVOS Y SERONEGATIVOS
 CONTRA SARAMPION SEGUN EDAD Y SEXO
 EN TRES ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

Tabla No. 8

BAJA CALIFORNIA NORTE

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG.	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS		TOTALES		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	%	No. IND	%	No. IND	% POS	NEG
1	M	7	1	3	-	2	3	33.33	6	86.66	18	33.33	66.67
	F	9	1	-	-	6	3	33.33	6	66.66			
2	M	14	7	7	-	5	3	42.86	5	35.71	23	65.22	34.78
	F	9	2	4	-	3	6	66.66	3	33.33			
3	M	13	-	9	-	5	5	61.54	5	38.46	20	70.00	30.00
	F	7	2	4	-	1	6	85.71	1	14.29			
4	M	14	1	8	-	5	5	54.29	5	35.71	29	75.86	24.14
	F	15	3	10	-	2	13	86.67	2	13.33			
TOTAL	M	50	3	26	-	21	29	57.00	27	42.00	90	63.33	36.67
	F	43	7	21	-	12	78	70.00	12	30.00			
		90	10	47	-	33	57	63.33	33	36.67			
		100	11.11	52.22	-	36.67					X	61.10	38.90
											O	16.47	16.47

Tabla No. 9

QUERÉTARO

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG.	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS		TOTALES		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	%	No. IND	%	No. IND	% POS	NEG
1	M	9	3	-	-	6	3	33.33	6	66.66	21	39.13	60.87
	F	11	2	3	1	8	6	42.86	9	57.14			
2	M	14	2	5	1	6	8	57.14	6	42.86	23	60.87	39.13
	F	9	3	1	2	3	6	66.67	3	33.33			
3	M	16	7	4	1	4	17	75.00	4	25.00	31	70.96	29.04
	F	15	5	5	-	5	10	66.67	5	33.33			
4	M	22	6	6	-	10	12	54.55	10	45.45	39	61.53	38.47
	F	17	8	4	-	5	12	70.59	5	29.41			
TOTAL	M	61	18	15	2	26	35	57.38	25	42.62	116	59.48	40.52
	F	55	18	13	3	21	34	61.82	21	38.18			
		116	16	28	5	47	69	59.48	47	40.52			
		100	21.01	24.14	4.31	40.52					X	58.12	41.88
											O	11.67	11.67

Tabla No. 10

COAHUILA

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG.	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS		TOTALES		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	%	No. IND	%	No. IND	% POS	NEG
1	M	7	1	-	-	2	1	33.33	2	66.67	5	40.00	60.00
	F	2	1	-	-	1	1	50.00	1	50.00			
2	M	13	7	1	-	5	8	61.54	5	38.46	29	58.62	41.38
	F	16	5	3	1	7	7	57.69	7	42.31			
3	M	21	13	3	7	4	18	81.82	4	18.18	45	64.44	35.56
	F	23	5	6	-	12	11	47.83	12	52.17			
4	M	22	3	5	-	7	15	64.18	7	31.52	42	64.29	35.71
	F	20	7	6	-	8	12	70.00	5	40.00			
TOTAL	M	60	30	9	2	18	42	70.00	12	30.00	121	61.98	38.01
	F	41	18	15	1	24	33	54.10	28	45.90			
		101	48	24	3	42	75	74.25	26	25.75			
		100	39.62	19.81	2.97	39.61					X	58.84	41.16
											O	10.00	10.00

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPositIVOS Y SERONEGATIVOS
CONTRA SARAMPION SEGUN EDAD Y SEXO
EN TRES ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

Tabla No. 11

CHIHUAHUA

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS	TOTALES			
			1:4	1:16	1:64		No. IND	%		No. IND	% POS	% NEG	
1	M	3	-	3	-	5	3	37.50	5	42.50	21	56.66	33.34
	F	13	6	3	2	2	11	69.23	2	12.50			
2	M	22	5	3	3	6	16	72.73	5	22.27	42	73.86	26.14
	F	27	4	7	4	5	15	55.56	5	26.67			
3	M	31	4	13	1	3	18	58.11	3	14.29	36	61.60	38.40
	F	32	5	7	3	-	15	100.00	-	-			
4	M	34	5	4	1	6	10	52.94	4	37.50	41	76.05	23.95
	F	26	9	7	6	3	22	69.00	3	12.00			
TOTAL	M	27	14	28	5	20	47	70.15	20	29.85	110	78.57	21.43
	F	73	24	24	15	10	63	69.78	20	14.23			
		100	38	52	22	30	110	74.07	30	25.93			
		100	27.14	37.14	14.29	23.81					x	77.54	22.46
											σ	7.00	9.00

Tabla No. 12

BAJA CALIFORNIA SUR

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS	TOTALES			
			1:4	1:16	1:64		No. IND	%		No. IND	% POS	% NEG	
1	M	13	2	5	2	2	9	61.51	2	18.91	18	77.77	22.23
	F	7	3	2	-	2	5	71.43	2	28.57			
2	M	22	5	14	1	2	20	90.91	2	9.09	31	91.55	8.45
	F	7	4	5	-	-	9	100.00	-	-			
3	M	17	3	4	2	3	14	82.35	3	17.65	32	87.50	12.50
	F	15	7	6	1	1	14	93.33	1	6.67			
4	M	19	6	3	2	3	16	84.21	3	15.79	42	83.33	16.67
	F	23	5	12	2	4	19	84.62	4	17.39			
TOTAL	M	69	16	36	7	10	59	85.51	10	14.49	123	86.17	13.82
	F	54	19	25	3	7	47	87.04	7	12.96			
		123	35	61	10	17	106	86.17	17	13.82			
		100	28.46	49.59	8.13	13.82					x	86.54	13.46
											σ	5.97	5.57

Tabla No. 13

DURANGO

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS	TOTALES			
			1:4	1:16	1:64		No. IND	%		No. IND	% POS	% NEG	
1	M	3	2	-	1	4	4	70.00	4	50.00	16	64.75	31.25
	F	8	3	3	1	1	7	47.50	1	12.50			
2	M	17	5	4	7	1	16	94.11	1	5.88	30	93.33	6.67
	F	13	4	4	4	1	12	72.31	1	7.69			
3	M	21	3	11	5	1	20	45.24	1	4.76	43	90.69	9.31
	F	22	6	9	4	3	19	65.36	3	13.64			
4	M	23	7	7	7	2	21	91.30	2	8.69	46	93.47	6.53
	F	23	5	11	5	1	22	95.65	1	4.34			
TOTAL	M	69	17	23	21	8	61	85.41	8	11.59	135	89.63	10.37
	F	66	18	27	15	6	60	90.91	6	9.09			
		135	35	50	36	14	121	89.63	14	10.37			
		100	28.92	41.32	29.75	10.37					x	86.56	13.44
											σ	10.34	10.34

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPositIVOS Y SERONEGATIVOS
 CONTRA SARAMPIÓN SEGUN EDAD Y SEXO
 EN TRES ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

*TABLA No. 14

QUINTANA ROO

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS		T O T A L E S		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% IND	No. IND	% IND	No. IND	POS	NEG
1	M	18	3	2	-	2	12	66.66	6	33.34	31	64.51	35.49
	F	13	5	2	-	5	38	62.53	5	30.47			
2	M	17	10	3	1	4	13	74.17	4	23.67	40	70.00	27.50
	F	23	13	-	1	7	18	55.56	7	20.40			
3	M	16	14	3	1	6	20	76.37	4	26.09	58	77.58	22.42
	F	32	19	3	2	7	25	78.13	7	21.87			
4	M	16	14	2	2	4	22	55.00	3	19.00	54	75.00	25.00
	F	39	18	2	1	13	26	56.46	13	33.34			
TOTAL	M	86	47	15	4	19	67	77.91	19	22.09	103	73.58	26.42
	F	107	52	14	5	32	75	70.26	32	29.91			
											X	72.40	27.60
											σ	4.90	4.90

*TABLA No. 15

YUCATAN

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS		T O T A L E S		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% IND	No. IND	% IND	No. IND	POS	NEG
1	M	11	2	-	-	2	18.18	3	81.82	16	12.50	87.50	
	F	5	-	-	5	-	5	100.00	0				0.00
2	M	19	7	2	-	10	7	47.37	10	52.63	32	28.13	71.87
	F	13	-	-	13	-	13	100.00	0	0.00			
3	M	17	7	-	-	10	7	31.18	10	58.52	31	41.94	58.06
	F	14	4	2	-	6	6	32.66	8	57.14			
4	M	19	10	1	-	11	11	57.89	8	42.11	43	53.49	46.51
	F	24	11	1	-	12	12	50.00	12	50.00			
TOTAL	M	66	36	3	-	37	29	43.94	37	53.06	122	38.53	61.47
	F	56	15	3	-	38	18	32.14	38	67.86			
											X	31.02	68.98
											σ	15.33	15.33

*TABLA No. 16

YUCATAN

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS		T O T A L E S		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% IND	No. IND	% IND	No. IND	POS	NEG
1	M	3	2	2	-	2	6	75.00	2	25.00	17	64.71	35.29
	F	3	2	2	1	4	5	55.55	4	44.45			
2	M	18	7	10	3	3	15	81.33	3	16.67	35	65.71	14.29
	F	17	4	6	5	2	15	68.23	2	11.77			
3	M	24	3	12	5	3	20	83.33	4	16.67	52	82.69	17.31
	F	23	6	11	6	5	23	52.14	2	17.86			
4	M	18	6	18	12	4	34	79.27	4	10.53	56	85.71	14.29
	F	18	5	5	1	4	14	77.77	4	22.23			
TOTAL	M	84	14	43	19	13	75	95.23	13	14.77	160	88.50	17.50
	F	77	17	27	13	15	57	79.17	15	20.83			
											X	70.71	29.29
											σ	8.74	8.74

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPositIVOS Y SERONEGATIVOS
CONTRA SARAMPION SEGUN EDAD Y SEXO
EN TRES ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

* ISLA No. 17

C A M P E C H E

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS		T O T A L E S		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% POS	No. IND	% NEG	No. IND	% POS	% NEG
1	M	10	3	2	-	4	5	40.00	4	40.00			
	F	7	-	1	-	4	3	42.86	1	57.14	17	47.06	52.94
2	M	18	3	7	2	4	14	77.78	4	22.22			
	F	16	3	4	2	7	9	56.25	7	43.75	34	67.65	32.35
3	M	20	3	11	4	2	27	85.71	5	14.29			
	F	13	4	2	4	3	13	76.92	4	23.08	33	81.82	18.18
4	M	23	3	12	5	3	20	86.96	3	13.04			
	F	14	3	5	4	2	12	58.33	2	41.67	37	66.49	33.51
TOTAL	M	71	14	31	11	15	55	79.01	15	20.99			
	F	50	12	12	10	16	34	68.00	16	32.00	121	74.38	25.62
		121	26	43	21	31	90	74.38	31	25.62			
		100	21.49	35.54	17.35	25.62							
											Σ	70.76	29.24
											σ	15.34	15.34

* ISLA No. 18

C H I A P A S

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS		T O T A L E S		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% POS	No. IND	% NEG	No. IND	% POS	% NEG
1	M	20	5	5	2	9	12	60.00	8	40.00			
	F	7	-	2	2	2	5	71.43	2	28.57	27	62.96	37.04
2	M	12	2	4	-	7	12	63.16	7	36.84			
	F	20	5	7	-	8	12	60.00	8	40.00	39	61.50	38.50
3	M	19	6	7	4	2	17	89.47	2	10.53			
	F	18	1	7	5	5	13	72.22	5	27.78	37	81.34	18.66
4	M	20	2	10	6	2	18	90.00	2	10.00			
	F	20	13	9	3	5	25	55.33	5	44.67	50	56.00	44.00
TOTAL	M	78	20	27	12	19	59	75.64	19	24.36			
	F	75	19	26	10	20	55	73.33	20	26.67	153	74.71	25.29
		153	39	53	22	39	114	74.21	39	25.79			
		100	25.49	34.64	14.38	25.49							
											Σ	72.90	27.10
											σ	10.90	10.90

* ISLA No. 19

C A T A C A

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPositIVOS		SERONEGATIVOS		T O T A L E S		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% POS	No. IND	% NEG	No. IND	% POS	% NEG
1	M	15	4	1	-	10	5	33.33	10	66.67			
	F	7	3	-	-	4	3	42.86	4	57.14	22	36.36	63.64
2	M	8	2	3	1	2	6	75.00	2	25.00			
	F	13	3	7	1	2	11	84.61	2	15.39	21	80.95	19.05
3	M	16	4	6	2	4	12	75.00	4	25.00			
	F	21	4	13	2	2	19	90.48	2	9.52	37	81.78	18.22
4	M	27	8	13	2	4	23	85.18	4	14.82			
	F	25	6	10	2	7	18	72.00	7	28.00	52	78.85	21.15
TOTAL	M	66	18	23	5	20	46	69.70	20	30.30			
	F	66	16	30	5	15	51	77.27	15	22.73	132	73.48	26.52
		132	34	53	10	35	97	73.50	35	26.50			
		100	25.74	39.75	7.58	26.51							
											Σ	73.77	26.23
											σ	19.49	19.49

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPOSITIVOS Y SERONEGATIVOS
CONTRA SARAMPIÓN SEGUN EDAD Y SEXO
EN LOS ESTADOS DE LA ZONA NORTE

TABLA No. 20

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPOSITIVOS		SERONEGATIVOS		T O T A L E S		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% IND	No. IND	% IND	No. IND	POS	NEG
1	M	97	27	21	3	46	51	52.53	45	47.42	190	55.00	45.00
	F	93	25	22	6	38	55	59.14	38	40.86			
2	M	173	52	52	18	41	132	76.33	41	23.71	326	75.00	24.95
	F	153	46	52	17	38	115	75.16	38	24.84			
3	M	204	63	50	15	36	168	82.35	36	17.65	401	79.82	20.18
	F	197	60	77	22	38	159	80.21	38	19.79			
4	M	230	69	30	13	52	178	77.39	52	22.61	468	77.92	22.08
	F	238	73	91	22	52	186	78.15	52	21.85			
TOTAL	M	704	211	253	65	175	529	75.14	175	24.85	1335	75.38	24.62
	F	681	204	244	47	165	515	75.62	166	24.38			
		1385	415	497	132	341	1044	75.39	341	24.62			
		100	29.96	35.88	9.53	24.52						71.94	28.06
												71.92	28.08

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPOSITIVOS Y SERONEGATIVOS
CONTRA SARAMPIÓN SEGUN EDAD Y SEXO
EN LOS ESTADOS DE LA ZONA SUR

TABLA No. 21

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPOSITIVOS		SERONEGATIVOS		T O T A L E S		
			1:4	1:16	1:64		No. IND	% IND	No. IND	% IND	No. IND	POS	NEG
1	M	64	17	11	2	24	30	46.88	34	53.12	99	44.72	55.28
	F	35	7	6	3	19	15	45.71	19	54.29			
2	M	82	23	27	6	26	36	68.29	16	31.71	161	64.72	35.28
	F	75	15	23	8	32	47	49.49	32	40.51			
3	M	96	23	35	15	23	73	76.04	23	23.95	190	74.26	25.74
	F	94	19	35	17	23	71	75.53	23	24.47			
4	M	127	29	54	23	21	106	83.46	21	16.54	238	78.11	21.89
	F	111	33	33	10	30	91	72.97	33	27.03			
TOTAL	M	369	92	127	46	104	205	71.82	104	28.18	508	69.77	30.23
	F	319	79	98	33	104	215	67.40	104	32.60			
		688	171	225	81	208	480	69.77	208	30.23			
		100	24.66	32.72	12.21	30.23						65.45	34.55
												69.77	30.23

TABLA No. 22
 FRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPOSITIVOS Y SERONEGATIVOS
 CONTRA SARAMPION SEGUN EDAD Y SEXO EN 15 ESTADOS
 DE LA REPUBLICA MEXICANA
 (1988 - 1989)

EDAD AÑOS	SEXO	ACUM	POSITIVOS			NEG	SEROPOSITIVOS		SERONEGATIVOS		T O T A L E S		
			1:14	1:16	1:64		No. IND	%	No. IND	%	No. IND	% POS	% NEG
1	M	161	44	32	5	80	81	50.31	80	49.69	289	52.60	47.40
	F	128	32	30	9	57	71	55.47	57	44.53			
2	M	255	75	89	24	67	188	73.73	67	26.27	487	71.87	28.13
	F	232	61	76	25	70	162	69.83	70	30.17			
3	M	300	86	115	40	59	241	80.83	59	19.67	591	79.70	20.30
	F	291	79	112	39	61	230	79.04	61	20.96			
4	M	357	98	144	42	73	284	79.55	73	20.45	706	78.05	21.95
	F	349	111	124	32	82	267	76.50	82	23.50			
T O T A L	M	1073	303	380	111	279	794	74.00	279	26.00	2073	73.52	26.48
	F	1000	283	342	105	270	730	73.00	270	27.00			
		2073	586	722	216	549	1524	73.52	549	26.48			
%		100	28.7	34.8	10.4	26.6							

En la tabla No 23, se observan los diferentes títulos de anticuerpos contra sarampión, en ellos se encontraron variaciones importantes; partiendo de títulos < 1:4 (549 casos 26.48%); estos casos correspondieron a individuos seronegativos, y de los 1524 casos de individuos seropositivos, la gran mayoría correspondió a títulos bajos; 1:4 (586-casos 28.72%); 1:16 (722 casos 34.83%) y una minoría obtuvo títulos altos 1: 64 (216 casos 10.42%).

La distribución del porcentaje de individuos seropositivos y seronegativos, en la zona norte se presenta en la tabla No 24 y se representa gráficamente en la figura No 8; en esta figura se muestra con línea más negra; la media del porcentaje de inmunidad en la zona norte que corresponde a un 71.9% de seropositividad.

En la tabla No 25 se reportan resultados similares pero estos corresponden a la zona sur; su representación gráfica puede observarse en la figura No 9, el porcentaje promedio en el nivel de inmunidad en esta zona corresponde a un 65.5%; en ambas zonas se observa que los niños de 3 años presentan una seropositividad elevada en relación con los de 1 año de edad, que presentan la seropositividad más baja en to dos los estados.

En la tabla No 26, se presenta el nivel de inmunidad, de seropositivos y seronegativos de acuerdo a la edad y sexo; en ellas no se observan diferencias significativas principalmente en cuanto a sexo ya que los porcentajes son muy similares para ambos sexos.

TABLA No.23
FRECUENCIA DEL TITULO DE ANTICUERPOS
ANTISARAMPION EN LA POBLACION INFANTIL MENORES
DE 5 AÑOS EN 15 ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

TITULO DE ANTICUERPOS ANTISARAMPION	HOMBRES		MUJERES		T O T A L E S	
	No.IND.	%	No.IND.	%	No.IND.	%
1:64	111	10.34	105	10.50	216	10.42
1:16	380	35.41	342	34.20	722	34.83
1:4	303	28.24	283	28.30	586	28.72
< 1:4	279	26.00	270	27.00	549	26.48
TOTAL	1073	100.00	1000	100.00	2073	100

TABLA No. 24
FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD CONTRA SARAMPION
SEGUN EDAD, EN CADA UNO DE LOS ESTADOS DE LA ZONA NORTE
DE LA REPUBLICA MEXICANA.

ESTADO	EDAD EN AÑOS			
	1	2	3	4
A NUEVO LEON	46.15	82.05	68.75	71.59
B SONORA	66.66	77.77	93.75	88.89
C SINALOA	47.06	72.73	82.93	87.23
D B.CALIFORNIA NTE.	33.33	65.22	70.00	75.83
E TAMAULIPAS	39.13	60.87	70.96	61.53
F COAHUILA	40.00	58.62	64.44	64.29
G CHIHUAHUA	66.66	73.86	91.60	78.05
H B.CALIFORNIA SUR	77.77	93.55	87.50	83.33
I DURANGO	68.75	93.33	90.69	93.47
J ZACATECAS	64.51	72.50	77.58	75.00
MEDIA \bar{x}	55.00	75.05	79.82	77.92

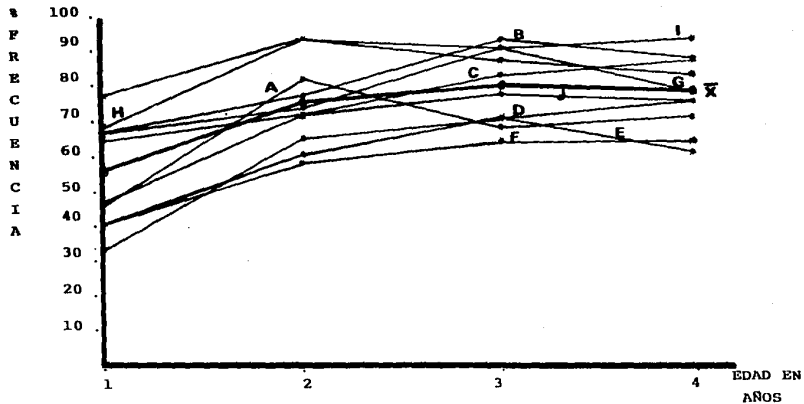


FIGURA No. 8
 FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD CONTRA SARAMPION
 SEGUN EDAD, DE CADA UNO DE LOS ESTADOS DE LA ZONA NORTE
 DE LA REPUBLICA MEXICANA

TABLA No. 25

FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD CONTRA SARAMPION
SEGUN EDAD, EN CADA UNO DE LOS ESTADOS DE LA ZONA SUR
DE LA REPUBLICA MEXICANA.

E S T A D O	E D A D E N A Ñ O S			
	1	2	3	4
K QUINTANA ROO	12.50	28.13	41.94	53.49
L YUCATAN	64.71	85.71	82.69	85.71
M CAMPECHE	47.06	67.65	81.82	86.49
N CHIAPAS	62.96	61.15	81.08	86.00
N OAXACA	36.36	80.95	83.78	78.85
MEDIA \bar{X}	44.72	64.72	74.26	78.11

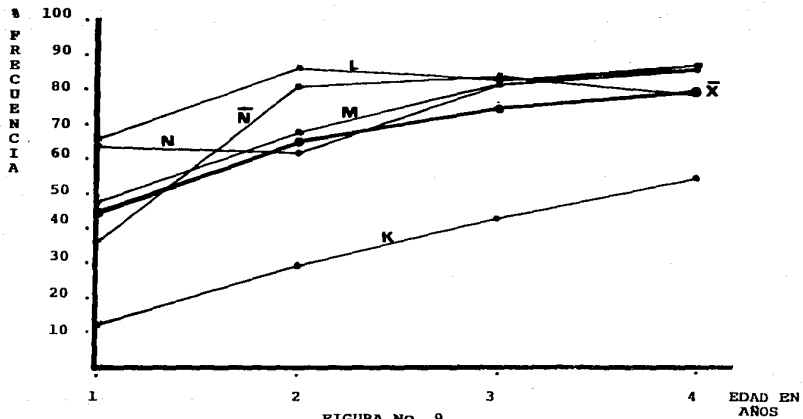


FIGURA No. 9
 FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD CONTRA SARAMPION
 SEGUN EDAD, DE CADA UNO DE LOS ESTADOS DE LA ZONA SUR
 DE LA REPUBLICA MEXICANA

TABLA No. 26
FRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPOSITIVOS Y SERONEGATIVOS
CONTRA SARAMPION SEGUN EDAD Y SEXO
EN 15 ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

EDAD EN AÑOS	SEXO MASCULINO FRECUENCIA		SEXO FEMENINO FRECUENCIA	
	SEROPOSITIVOS	SERONEGATIVOS	SEROPOSITIVOS	SERONEGATIVOS
1	50.31	49.69	47.66	52.34
2	73.73	26.27	69.83	30.17
3	80.33	19.67	79.04	20.96
4	79.55	20.45	76.50	23.50

En la tabla No 27 se presenta el nivel de inmunidad global de acuerdo a la edad; para este caso se esperaba que en una población como la de México se encontraran niveles de anticuerpos contra sarampión de alrededor de 74% en el grupo de menores de 5 años de edad; para este fin se tomaron los indicadores a nivel nacional de 1974, por no existir hasta la fecha otros indicadores a nivel nacional. La tendencia de seropositivos y seronegativos globales, puede observarse en la figura No 10, está se calculó en base al método de mínimos cuadrados y se encontró que sigue una línea recta ascendente para seropositivos con un valor en la pendiente de 8.42, análogamente se sigue una línea recta descendente para seronegativos. En esta figura, se puede observar que existe un 83.20% de seropositividad final al llegar los niños a los 4 años de edad y un 16.81% de niños de la misma edad que están desprotegidos contra la enfermedad.

Los resultados y las frecuencias obtenidas fueron evaluadas mediante pruebas de χ^2 (chi-cuadrada), análisis de frecuencias e intervalos de confianza para el porcentaje poblacional; el tamaño de la muestra se determinó tomando en cuenta la frecuencia del fenómeno a estudiar (proporción esperada de individuos con anticuerpos en base a encuestas serológicas previamente realizadas en el país).

El nivel de precisión deseada en este estudio, fué con un intervalo de confianza del 95%, al realizar el análisis estadístico se encontró que la proporción de seropositivos se encuentra entre el siguiente rango : $(71.58 \leq 73.52 \leq 75.46)$.

TABLA No. 27
**PRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPOSITIVOS Y SERONEGATIVOS
 CONTRA SARAMPION EN 15 ESTADOS DE LA REPUBLICA
 MEXICANA (1988 - 1989)**

EDAD AÑOS	SEROPOSITIVOS		SERONEGATIVOS	
	(%)	(%) ^a	(%)	(%) ^b
1	52.60	57.93	47.40	42.07
2	71.87	66.35	28.13	33.65
3	79.70	74.77	20.30	25.23
4	78.05	83.20	21.95	16.81
		A = 49.51	A = 50.49	
		B = 8.42	B = 8.42	
		r = 0.87	r = 0.87	

(a) Tendencia de seropositivos

(b) Tendencia de seronegativos

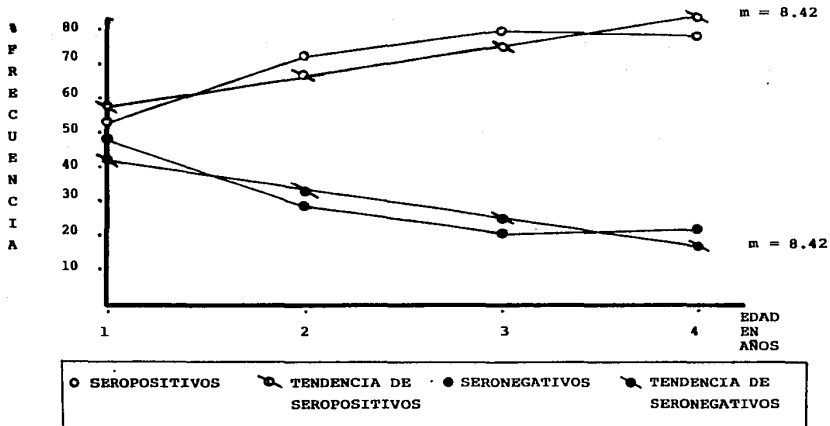


FIGURA No. 10
 PRECUENCIA DE INDIVIDUOS SEROPOSITIVOS Y SERONEGATIVOS
 CONTRA SARAMPION EN 15 ESTADOS DE LA REPUBLICA
 MEXICANA (1988 - 1989)

ANALISIS ESTADISTICO

a).- Intervalo de confianza para el porcentaje poblacional (p) -
(ver apéndice III).

No de muestras seropositivas : 1524

No de muestras totales : 2073

p : porcentaje muestral

\hat{p} : $1524/2073 = 0.7352$

q : $1 - p$

Z_0 tablas : 2.0

n : 2073

FORMULA :

$$p = \hat{p} \pm Z_0 \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}} \quad p = \hat{p} \pm Z_0 \sigma_p$$

$$p = \hat{p} \pm 2.0 \sqrt{\frac{(0.7352)(1 - 0.7352)}{2073}}$$

$$p = 0.7352 \pm (2.0)(0.0097)$$

$$p = 0.7352 \pm 0.0194$$

$$p = (0.7158 \leq p \leq 0.7546)$$

PROPORCION DE SEROPOSITIVOS

$$(71.58 \leq 73.52 \leq 75.46)$$

b).- Distribución χ^2 y análisis de las frecuencias obtenidas del nivel de inmunidad contra sarampión en 15 estados de la República Mexicana. (ver apéndice III)

Se desea saber si existen diferencias reales, entre el nivel de inmunidad obtenido en cada uno de los estados trabajados.

Datos : consisten en las respuestas de 2073 niños menores de 5 años de edad, a la determinación de anticuerpos contra sarampión; — 1524 niños fueron seropositivos, los cuales se distribuyen en 15 estados trabajados.

Hipótesis :

H_0 : La inmunidad contra sarampión en niños menores de 5 años es igual en los 15 estados de la República Mexicana.

H_1 : La inmunidad contra sarampión no es igual en los niños menores de 5 años en 15 estados de la República mexicana.

Estado	(o_i) Frecuencia observada	(e_i) Frecuencia esperada	$(o_i - e_i)$
			e_i
NUEVO LEON	126	1524(1/15) = 101.6	5.85
SONORA	131	"	8.50
SINALOA	107	"	0.29
B. CALIFORNIA NTE.	57	"	19.58
TAMAULIPAS	69	"	10.46
COAHUILA	75	"	6.96
CHIHUAHUA	110	"	0.69
B. CALIFORNIA SUR	106	"	0.19
DURANGO	121	"	3.70
ZACATECAS	142	"	16.06
QUINTANA ROO	47	"	29.34
YUCATAN	132	"	9.10
CAMPUCHE	90	"	1.32
CHIAPAS	114	"	1.51
OAXACA	97	"	0.21

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i} = 113.76 \text{ calculada}$$

Ahora este valor calculado, lo debemos comparar con un valor de tablas determinado por un nivel de significancia (α) y grados de libertad (v).

$(v) = 14$	χ^2 calculada = 113.76
$(\alpha) = 5\%$	χ^2 tablas = 23.68

Como χ^2 calculada $>$ χ^2 de tablas se rechaza H_0 ; por tanto se establece que existen diferencias significativas en el nivel de inmunidad de acuerdo a la entidad federativa de origen.

c).- Distribución χ^2 en niños seropositivos y seronegativos contra sarampión en 15 estados de la República Mexicana, en relación con la edad.

Se desea saber si existen diferencias significativas en el nivel de inmunidad, en los niños menores de 5 años de acuerdo a la edad.

Hipótesis :

H_0 : La inmunidad contra sarampión es igual en todas las edades del grupo de menores de 5 años.

H_1 : La inmunidad contra sarampión es diferente en los niños - menores de 5 años.

Se plantean las siguientes tablas de contingencia, en relación a la compatibilidad de frecuencias observadas y esperadas.

FRECUENCIAS OBSERVADAS

EDAD	SEROPOSITIVOS	SERONEGATIVOS	TOTAL
1	152	137	289
2	350	137	487
3	471	120	591
4	551	155	706
TOTAL	1524	549	2073

FRECUENCIAS ESPERADAS

EDAD	SEROPOSITIVOS	SERONEGATIVOS	TOTAL
1	1524(289/2073)=212.46	549(289/2073)=76.54	289
2	1524(487/2073)=358.03	549(487/2073)=128.97	487
3	1524(591/2073)=434.48	549(591/2073)=156.52	591
4	1524(706/2073)=519.03	549(706/2073)=186.97	706
TOTAL	1524	549	2073

$$\begin{aligned}
 I^2 \text{ calculada} &= \frac{(152-212.46)^2}{212.46} + \frac{(350-358.03)^2}{358.03} + \frac{(471-434.48)^2}{434.48} + \\
 &\frac{(551-519.03)^2}{519.03} + \frac{(137-76.54)^2}{76.54} + \frac{(137-128.97)^2}{128.97} + \frac{(120-156.52)^2}{156.52} + \dots \\
 &\frac{(155-186.97)^2}{186.97} = 84.68
 \end{aligned}$$

$$(\nu) = (4 - 1) (2 - 1) = 3 \quad X^2 \text{ calculada} = 84.68$$

$$(\alpha) = 5\% \quad X^2 \text{ tablas} = 7.81$$

Como X^2 calculada $>$ X^2 tablas; entonces se rechaza H_0 ; se establece que existen diferencias significativas en el nivel de inmunidad contra sarampión y la edad.

En el grupo de edad que se observa mayor diferencia, es el grupo de 1 año de edad; de acuerdo a lo siguientes:

FRECUENCIAS OBSERVADAS

EDAD	SEROPOSITIVOS	SERONEGATIVOS	TOTAL
1	152	137	289
2,3,4	1372	412	1784
TOTAL	1524	549	2073

FRECUENCIAS ESPERADAS

EDAD	SEROPOSITIVOS	SERONEGATIVOS	TOTAL
1	$1524(289/2073)=212.46$	$549(289/2073)=76.54$	289
2,3,4	$1524(1784/2073)=1311.5$	$549(1784/2073)=472.46$	1784
TOTAL	1524	549	2073

$$\begin{aligned} (v) &= (2-1)(2-1) = 1 & \chi^2 \text{ calculada} &= 75.50 \\ (\alpha) &= 5\% & \chi^2 \text{ tablas} &= 3.84 \end{aligned}$$

Como χ^2 calculada $>$ χ^2 tablas, entonces rechazamos H_0 ; por lo tanto se establece que la diferencia real en el grupo de edad es con el grupo de 1 año de edad y los grupos de 2,3 y 4 años.

D I S C U S S I O N .

VI.- DISCUSION

La interpretación directa de los resultados obtenidos indican — que aproximadamente el 73.5 % de los niños menores de 5 años inclui — dos en el estudio, tienen anticuerpos contra sarampión detectables — por medio de la técnica de IHA, esto equivale a considerar que el res — tante 26.5 % de los niños de este grupo de edad, es susceptible al pa — decimiento y merece consideración destacar las diferencias que se — muestran de acuerdo a la edad y de acuerdo a la situación geográfica.

Por un lado, tenemos que la frecuencia de individuos con anti — cuerpos según la división del país en 15 entidades federativas, es la siguiente ; se encontraron niveles mayores de inmunidad contra saram — pión en la zona norte, en los que destacan los estados de Durango, Ba — ja California Sur y Sonora; en la zona sur el porcentaje de inmunidad contra sarampión más alto correspondió al estado de Chiapas; sin em — bargo en esta misma zona existen diferencias en cuanto al estado de — Quintana Roo, en donde se encontraron los niveles de inmunidad más — bajos de todos los estados estudiados; esto podría ser el resultado — de una inadecuada campaña de vacunación en el estado o por otra parte se puede pensar en fallas en el almacenamiento o conservación de la — vacuna principalmente a lo largo de la red fría, es decir la tempera — tura de transporte y las características físicas de almacenes y equi — pos de refrigeración, en lo que respecta a la situación geográfica — del estado, se presentan algunas dificultades técnicas, que hacen im — posible el acceso a las brigadas de vacunación a ciertas regiones del

estado, lo que provoca que en ciertas zonas se acumulen personas susceptibles al sarampión y exista el riesgo que se presente un brote epidémico en la zona. De esta forma la diferencia en el porcentaje de seropositividad de un área con respecto a la otra, la interpretamos como momentos epidemiológicos, esto significa que las regiones que tienen porcentajes mas bajos de seropositividad, podría ser el más alto dentro de muy poco tiempo, debido a que, existe un alto número de susceptibles y estos son presa fácil de una epidemia, ya que el sarampión, debe ser especialmente vulnerable al efecto de la inmunidad colectiva, y la presencia de susceptibles y cualquiera que sea su mecanismo de operación, la agrupación relativa de estos susceptibles le es favorable (5,23).

Estadísticamente se encontraron diferencias reales en el nivel de inmunidad contra sarampión, según entidad federativa, en base a las pruebas de χ^2 (chi-cuadrada) y analisis de frecuencias.

Ruis Gomes, señala que en países similares en aspectos socioeconómicos y geográficos, pueden mostrar diferencias muy importantes de un área con respecto a otra, en cuanto al porcentaje de individuos seropositivos (64); este fenómeno se puede observar claramente en estados de la zona norte donde Coahuila y Tamaulipas presentan diferentes niveles de inmunidad con respecto a Chihuahua, Durango y Sonora, a pesar de ser estados colindantes y de tener aspectos geográficos y económicos similares. Sin embargo debemos considerar que aunque los programas de vacunación en los últimos años son a nivel nacional; el éxito de ellos depende de la coordinación que se establezca en cada estado y de la respuesta de la población hacia la vacunación. A pesar de las diferencias en los resultados del nivel de inmunidad en cada

estado, la mayoría de ellos se acerca al porcentaje promedio esperado que es de un 70 % a un 75 % de inmunidad, en base a resultados de encuestas serológicas anteriores (32,71).

Con base en el análisis de los resultados, se encontró que la seropositividad fúe muy semejante tanto en niños como en niñas, la importancia en hacer el análisis de acuerdo al sexo, sería en cuanto al título de anticuerpos contra sarampión obtenidos para cada uno de ellos. Por un lado se considera que después del primer año, los títulos de anticuerpos de $1:4$ o más, permanecen notablemente estables después de la vacunación y durante el resto de la vida; pero por otra parte se considera que los títulos de $\leq 1:4$ no previenen o protegen a los niños con una inmunidad duradera, esto significa que para estos últimos casos existe el riesgo latente de adquirir la enfermedad por un contacto posterior con el virus silvestre lo que probablemente causaría una reacción de refuerzo inducida por el nuevo contagio del virus.

En el caso de las niñas que tienen títulos bajos o son seronegativas al virus del sarampión, al crecer y convertirse en madres tendrán muy poca IgG antisarampionosa que traspasar a sus hijos y en consecuencia, los niños estarán expuestos a la infección por sarampión a edad muy temprana, cuando precisamente es más elevado el riesgo de muerte (26,47).

La distribución del porcentaje de individuos seropositivos en relación a la edad, puede analizarse de la siguiente manera ; de los 2073 niños estudiados el 73.5 % de los niños estudiados presentan anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y según pruebas estadísticas la proporción de seropositivos se encuentra en el siguiente —

intervalo ($71.58 \leq 73.52 \leq 75.46$). Esta proporción se usa como estimador de la proporción de la población estudiada; se dice que se tiene el 95 % de confianza de que la proporción verdadera (p), este entre los valores anteriormente mencionados (12,35).

Según los resultados obtenidos en base a grupos de edad, se comprobó que la inmunidad va aumentando conforme aumenta la edad, pero - las diferencias reales entre la inmunidad contra sarampión de acuerdo a la edad, es con respecto al grupo de 1 año de edad; estos presentaron el porcentaje más bajo de inmunidad, en tanto que los grupos de - 2,3 y 4 años no existen diferencias significativas o estadísticas por medio de las pruebas de X^2 y análisis de frecuencias.

Al comparar las curvas encontradas de porcentajes de inmunidad - contra el grupo de edad globales (figura 10) y la tendencia de sero - positivos; se observó el aumento de la inmunidad contra sarampión, - conforme aumenta la edad, en el caso de seropositivos y en caso con - trario la curva de seronegativos tiende a disminuir. En otros estu - dios como el de Ruiz, Gomez. y colaboradores (64); señalan que la ta - sa de mayor ataque al sarampión es el grupo de menores de 5 años de - edad, dentro del cual se observó que el grupo de 1 año resultó ser el más susceptible a padecer la enfermedad. En diversos estudios practi - cados en varios países se observa que cuando los niños son vacunados contra sarampión antes del año de edad, la seroconversión es muy ba - ja (1,3,13,18,26).

Se ha determinado que cuando existen títulos protectores de anti - cuerpos contra sarampión en niños recién nacidos (transferidos en - forma pasiva a través de la barrera placentaria) éstos son capaces - de impedir la implantación del virus del sarampión silvestre y vacu -

nal, de esta forma los niños podrían ser considerados como resistentes hasta que los anticuerpos transferidos en forma pasiva se hayan reducido hasta niveles no detectables (13). Esto podría ser una explicación de los bajos resultados de seropositividad encontrados en los niños de 1 año de edad, los cuales probablemente hayan perdido la inmunidad pasiva, por encontrarse en la edad límite en la cual han disminuido totalmente sus títulos protectores de anticuerpos.

El hecho de que los niños mayores de dos años de edad tengan un mayor porcentaje de seropositividad, puede ser debido a que han sufrido infecciones por la cepa natural del sarampión, ya que si fueron vacunados antes del año de edad, probablemente no existió una seroconversión adecuada y la inmunidad adquirida fue por infección reciente; esto es válido para aquellos niños que presentaron títulos altos; los niños de tres años presentaron los porcentajes mayores de seropositividad contra sarampión (79.7 %) y los niños de 4 años presentaron un ligero descenso en el nivel de inmunidad, esto puede ser atribuido al hecho de que estos niños son los que hace más tiempo que recibieron la vacuna; además Black y Krugman demostraron que con el tiempo, los títulos de anticuerpos bajos llegan a negativizarse, sobre todo cuando los individuos no se ponen en contacto con las cepas naturales. (64).

Por otra parte, es importante destacar que la seropositividad va a estar influenciada por el título de anticuerpos obtenido, se sabe que las cepas vacunales producen títulos más bajos que la infección natural; de esta manera el porcentaje de anticuerpos encontrado en el total de la población estudiada, indica que la mayoría de la población (63.55 %) presenta títulos bajos $\leq 1/16$, en tanto que una minoría

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ria (10.42 %) presenta títulos altos de 1:64 o más, los primeros casos son compatibles con inmunidad asociada a vacunación y los últimos son asociados a inmunidad por enfermedad. La diferencia en la formación de anticuerpos entre individuos infectados naturalmente y de individuos - inmunizados fué cuantitativa más bien que cualitativa. Ahora bien, la experiencia ha revelado que las personas con un nivel bajo de títulos de anticuerpos están tan bien protegidas contra la enfermedad como — las que presentan títulos elevados. Por consiguiente, las personas — que han sido vacunadas con éxito no necesitan dosis de refuerzo de la vacuna para aumentar los niveles de anticuerpos. La finalidad de la — revacunación es la de proteger a los niños vacunados que no han reac — cionado ante la primera inoculación (5,40,38).

La experiencia en varios países con la vacunación intensiva con — tra sarampión entre los niños menores de 5 años de edad, ha revelado — el potencial que existe para una disminución constante e importante de los altos niveles de morbilidad y mortalidad. Sin embargo en México — a pesar de haber tenido avances importantes en este campo, nos encon — tramos muy lejos de alcanzar los niveles de seroconversión e inmunidad registrados en países desarrollados (23,24,38,34).

En la actualidad todavía no se destierra el concepto de que el — sarampión es una enfermedad benigna y se ignora que tiene consecuen — cias muy importantes; las posibilidades de erradicación de la enfer — medad en el país no parecen realizarse a corto plazo. El virus es muy fácilmente transmisible y ante cualquier descuido o menor prioridad — en las campañas de vacunación, es motivo suficiente para que se ini — cie un brote epidémico hasta agotar susceptibles (24).

En algunos brotes de la enfermedad ocurridos durante este año — se ha observado que existen desplazamientos etarios, por fuera del — grupo blanco tradicional (menores de 5 años), esto ha motivado la sospecha de que la inmunidad conferida por la vacuna, no sea duradera.

La única alternativa viable del control del sarampión es la de — inmunizar anualmente a todos los niños entre 12 y 23 meses de edad, y se aconseja administrar una segunda dosis cuando fueran vacunados antes del año de edad; también se debe mantener un alto nivel de inmunidad colectiva en aquellas zonas donde se vea debilitada, y se debe — definir la duración e intensidad de la inmunidad resultante de la vacunación.

Por último, consideramos que este estudio, al igual que otros — que se están efectuando sobre aspectos básicos de esta enfermedad; — pueden marcar pautas para continuar con el diagnóstico de la población infantil en riesgo de contraer la enfermedad y brindar así una óptima protección y como consecuencia una mejor utilización en los recursos — de salud.

C O N C L U S I O N E S

VII.- CONCLUSIONES

- 1.- Por medio de la prueba de inhibición de la hemaglutinación se demostró que más del 70% de los niños menores de 5 años, presentan títulos protectores de anticuerpos, obtenidos ya sea por vacunación o por circulación del virus silvestre.
- 2.- A partir del año de edad, se encontró que los índices de seropositividad, aumentan conforme aumenta la edad, alcanzando un porcentaje promedio de 73.5% de inmunidad en la población estudiada.
- 3.- El examen del estado inmunitario contra sarampión por grupo de edad, establece, que son los niños de 1 año de edad, los que presentan menor proporción de anticuerpos para esta enfermedad; por consiguiente son los más susceptibles de padecer la infección.
- 4.- La distribución de los susceptibles en la población estudiada no es homogénea, de acuerdo al área geográfica, esto es indicativo de que es posible el desarrollo de brotes epidémicos en diferentes zonas de nuestro país.
- 5.- De acuerdo a los títulos protectores de anticuerpos se determinó que la mayoría de los casos, presentan inmunidad contra sarampión, obtenida por vacunación, en tanto que la infección por el virus silvestre es muy baja.

A P E N D I C E S

VIII.- A P E N D I C E S

APENDICE I (SOLUCIONES Y REACTIVOS)

a).- Solución de Alsever's - modificada -

- Dextrosa	20.50 g
- Citrato de sodio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	8.00 g
- Acido cítrico $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	0.55 g
- Cloruro de sodio	4.20 g
- Agua destilada aforar	1.0 lt

El pH debe ser de 6.0 - 6.2. Si el pH es menor de 6.0 ajustar con NaOH 1N; si el pH es mayor de 6.2, ajustar con HCl 1N. Esterilizar por filtración a través de una membrana millipore de 0.22 μ ó por autoclave a 10 lb de presión (115°C) por 15 min.

b).- Buffer salino de fosfatos (PBS) pH = 7.2

- Fosfato diésdico (Na_2HPO_4)	1.096 g
- Fosfato monoesdico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	0.315 g
- Cloruro de sodio	8.500 g
- Agua destilada aforar	1.0 lt

Este PBS contiene Na_2HPO_4 0.0077 M, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0.0023 M, NaCl - 0.146 M y tiene un pH de 7.2 \pm 0.2. Si se preparan grandes volúmenes de esta solución debe filtrarse a través de una membrana millipore de 0.22 μ especialmente si la solución se almacena a temperatura ambiente.

c).- PBS + Albúmina bovina 1% (diluyente de la prueba)

- Albúmina sérica bovina (fracción V) 5.0 g
- PBS pH = 7.2 500 ml

Ajustar el pH a 7.2 con NaOH 1N, esterilizar exclusivamente a través de una membrana millipore de 0.22 μ m.

d).- Hidróxido de sodio 1N

- 40 gramos de NaOH disueltos en un litro de agua destilada.

e).- Acido Clorhídrico 1N

- Tomar del ácido concentrado Merck con densidad de 1.18, 12 N, la cantidad necesaria para la solución 1N de HCl.

APENDICE II (Fórmula para encontrar intervalos de confianza para el porcentaje poblacional)

$$p = \hat{p} \pm Z_0 \sqrt{\frac{\hat{p} \cdot \hat{q}}{n}} \quad \text{Con un nivel de confianza } C\%$$

En este caso n es el tamaño de la muestra que debe ser ≥ 25 , \hat{p} es el porcentaje muestral, $\hat{q} = 1 - \hat{p}$, y Z_0 esta dado por la siguiente tabla :

Si se desea un nivel de C%	90%	95%	99%
Utilizar Z_0 igual a	1.65	2.00	2.60

APENDICE III (Prueba de χ^2 , bondad de ajuste y prueba de independencia).

La prueba de χ^2 se usa para comprobar si los resultados de una muestra, ó un experimento confirman la distribución hipotética ó propuesta :

H_0 : La distribución hipotética es adecuada.

H_1 : La distribución hipotética no es adecuada.

Donde la fórmula de χ^2 es la siguiente :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i}$$

o_i : Es la i -ésima frecuencia observada en la muestra experimental

e_i : Es la i -ésima frecuencia esperada de acuerdo a la distribución hipotética y la obtenemos multiplicando el total de las frecuencias observadas por la probabilidad teórica de ocurrencia del evento.

En la prueba de χ^2 , la suma de las frecuencias esperadas debe ser igual a la suma de las frecuencias observadas.

Aplicando la fórmula se debe calcular el valor de χ^2 y este valor se debe comparar con un valor de tablas determinado por un nivel de significancia (α), y grados de libertad (v) = No de categorías - 1

APENDICE IV (Prueba de independencia)

Una aplicación muy útil de la prueba de χ^2 , se presenta en relación a la compatibilidad de frecuencias observadas y esperadas en tablas de dos sentidos, conocidas como tablas de contingencia.

Una tabla de contingencia se construye generalmente con el objeto de estudiar la relación entre dos variables de clasificación. Por medio de la prueba de χ^2 , es posible probar la hipótesis de que las dos variables son independientes, (esto es, la ocurrencia de un evento, no afecta la ocurrencia del otro).

(v) = (No de renglones) - (No de columnas - 1)

(α) = $C \%$

BIBLIOGRAFIA

IX.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aceves, S. D., et al. ; Estudio de la persistencia de inmunidad transplacentaria antisarampión. Salud Pub. Méx., 18(6) : 973-980 - (1976).
- 2.- Akhatib, G., and Briedis, J. D. ; The predicted structure of the measles virus hemagglutinin. Virol., 150(2) : 479-490 (1986).
- 3.- Albrecht, P., Ennis, A. F., Saltsman, J. E., and Krugman, S. ; - Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months; - Mechanism of measles vaccine failure. J. Pediatr., 91(5) : 715 - 718 (1977).
- 4.- Andrewes, G., y Pereira, G. H. ; Viruses of vertebrates., 3th - Edition. Published by Williams and Wilkins Company. Baltimore - U. S. A. 237-242.
- 5.- Assaad, F. ; El sarampión resumen de la situación mundial. En - Simposio Internacional Sobre Inmunización Contra Sarampión. Pub-Cient., No 477 O.P.S. 81-91 (1985).
- 6.- Baosko, K., Liebert, U. G., Billeter, M., et al. ; Expression of defective measles virus genes in brain tissues of patients with subacute sclerosing panencephalitis. J. Virol., 59(2) : 472-478- (1986).

- 7.- Barret, N. P., Koschel, K., Carter, M., and Meulon, T. V. : — Effect of measles virus antibodies on a measles SSPE virus persistently infected C₆ rat glioma cell line. J. Gen. Virol., 66(pt7): 1411-1421 (1985).
- 8.- Bellini, J. W., Englund, G., Rosenblatt, S., et al. : Measles — virus P gene codes for two proteins. J. Virol., 53(3) : 908-919 — (1985).
- 9.- Bohn, W., Rutter, G., Hohenberg, R., et al. : Involvement of measles virus : Studies on cytoskeletons of infected cells Virol., — 149(1) : 91-106 (1986).
- 10.- Carter, M. J., Wilcocks, M. M., and Loffler, S. : Relationships between monoclonal antibody — binding sites on the measles virus-hemagglutinin. J. Gen. Virol., 63 : 113-120 (1982).
- 11.- Cattaneo, R., Schmid, A., Rebsmann, G., et al. : Accumulated measles virus mutations in a case of subacute sclerosing panencephalitis; interrupted matrix protein reading frame and transcription alteration. Virol., 154 : 97-107 (1986).
- 12.- Daniel, Wayne. : Biostatística. la edición, Editorial Limusa ., México (1983).
- 13.- Díaz, C. J. L., Zárate, A. M. L., Valdespino, G. J. L., Cárdenas, A. V. M. y Rius, M. C. : Seroconversión de la vacuna antisarampión en niños de 8 a 18 meses de edad. Bol. Med. Hosp. Infant. —

Méx., 43(9) : 526-531 (1986).

- 14.- Dirección General de Investigación en Salud Pública. Vacuna antisarampionosa de virus activos atenuados (cepa Schwarz). Instructivo para el manejo y aplicación de vacunas. México (1975).
- 15.- Dirección General de Medicina Preventiva ; Reunión de planeación de la Fase Intensiva Ampliada de Vacunación Antisarampionosa. Secretaría de Salud. México (1989).
- 16.- Dowling, P. C., Blumberg, B. M., Menonna, J., et al. ; Transcriptional map of the measles virus genome. J. Gen. Virol., 67(pt9) - 1987-1992 (1986).
- 17.- Dulbecco, R., Bernard, D. ; Tratado de Microbiología. 2a edición. Salvat Editores . España (1983).
- 18.- Ekunwe, O. E. ; Malnutrition and seroconversion following measles immunisation. J. Trop. Pediatr., 31 : 290-291 (1985).
- 19.- Elliman, D. ; Antibody response and clinical reactions in children given measles vaccine with immunoglobulin. Br Med J. 292(65-35) : 1597-1598 (1986).
- 20.- Enders, J. F. ; Measles virus; historical review. Isolation and behaviour in various systems. Am. J. Dis. Child., 103 : 282-287 -- (1962).

- 21.- Peaches, G. R., Koblinsky, A. M. : Medidas para el control de las enfermedades diarreicas en niños menores de 5 años; inausuación-sarampionosa. Bol. of Sanit. Panam., 99(3) : 217-232 (1985).
- 22.- Penner, F., White, D. O. ; Virología Médica. 2a edición. Ed La -- Prensa Médica Mexicana., México (1987).
- 23.- Fernández, de Castro. J. ; El sarampión en México. En Simposio -- Internacional Sobre Inmunizaciones contra Sarampión. Pub. Cient.- O.P.S. No 477 : 41-46(1985).
- 24.- Fernández, de Castro. J. ; Logros en el esfuerzo para controlar - el sarampión en México. Epidem., 1(12) : 1-7 (1981).
- 25.- Fernández, de Castro. J., Valdespino, G. J. L., Díaz, C.J.L. y -- Zárate, A. M. L. ; Diploid cell measles vaccine. JAMA., 256(6) ; 714 (1986).
- 26.- Ferras, F.J., Gómez, J. N., Manceau, F., et al. ; Indices de sero conversión sérica y títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna sarampionosa en niños latinoamericanos de seis a doce meses de edad. Bol. of Sanit. Panam., 94(3) ; 224-236 (1983).
- 27.- Fields, Bernard. N. ; Virology. la Edition. Raven Press Books --- U.S.A. (1985).
- 28.- Freeman, Bob. A. ; Tratado de Microbiología de Burrows. 2la edi --- ción. Editorial Interamericana. México (1984).

- 29.- Fournier, G. J., Tardieu, M., Lebon, P., et al. : Detection of — measles virus RNA in lymphocytes from peripheral-blood and brain perivasculare infiltrates of patients with subacute sclerosing panencephalitis. N. Engl. J. Med., 313(15) : 910-915 (1985).
- 30.- Giraudon, P., and Wild, F. T. : Correlation between epitopes on — hemagglutinin of measles virus and biological activities; passive-protection by monoclonal antibodies is related to their hemagglutination inhibiting activity. Virology, 144 : 46-58 (1985).
- 31.- Griffith, F. J. : Subacute sclerosing panencephalitis and Lymphocytes. N. Engl. J. Med., 313(15) : 952-954 (1985).
- 32.- Gutierrez, G., Sepúlveda, A. J., Tapia, C. R., et al. : Encuesta Nacional Seroepidemiológica. I. Diseño conceptual y metodología — Salud Pub. Méx., 30 : 836-842 (1988).
- 33.- Haase, T. A., Gants, D., Eble, B., et al. : Natural history of — restricted synthesis and expression of measles virus genes in — subacute sclerosing panencephalitis. Microbiol., 82 : 3020-3024 — (1985).
- 34.- Hinson, R. A. : Potential candidates for eradication. World — eradication of measles. Rev. Infect. Dis., 4(5) : 933-936 (1982).
- 35.- Hurley, Avilar, M., Garibay, Bermudez., Vourges, Rodriguez. : — Estadística. Curso CINVESTAV I.P.N. S.E.P. México (1986).

- 36.- Hyypia, T., Korkiamaki, P., and Vainiopa, R. ; Replication of -- measles virus in human lymphocytes. J. Exp. Med., 161(6) ; 1261 - 1271 (1985).
- 37.- Jawetz, E., Melnick, J. L. y Adelberg, E. ; Microbiología Médica llava edición. Ed. El Manual Moderno. México (1985).
- 38.- Jordan, W. S. ; Inmunización antisarampionosa; necesidades pendientes en lo que se refiere a la investigación. En Simposio Internacional sobre Inmunizaciones contra Sarampión. Pub. Cient. -- O.P.S., No 477 ; 305-312 (1985).
- 39.- Judelsohn, G. R., Fleissner, M. L. and O' Mara, J. D. ; School -- based measles outbreaks; correlation of age at immunisation with risk of disease. Am. J. Public Health., 70(11); 1162-1165 (1980).
- 40.- Krugman, Saul. ; Vacunas sarampionosas más atenuadas características y utilización. En Simposio Internacional sobre Inmunizaciones contra Sarampión. Pub. Cient. O.P.S. 477 ; 117-123 (1985).
- 41.- Kumate, Jesús. ; Inmunidad - Inmunización - Vacunas. 2a edición -- Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México. México (1979).
- 42.- Kumate, Jesús., González, G. ; Manual de Infectología. llava edición. Editorial Francisco Méndez C. México (1986).

- 43.- Las epidemias en México durante el siglo XVI. En Symposium Ciba. Salud Pub. Méx., 30(4) : 639-644 (1988).
- 44.- Lennette, E. H., and Shladt, N. J. ; Diagnostic procedures for — viral, rickettsial and chlamydial infections. 5th Edition. American Public Health Association., U.S.A. (1979).
- 45.- Linneemann, C. C., Rotte, C. T., Schiff, M. G. and Youtsey, L. J.- A seroepidemiologic study of a measles epidemic in a highly immunised population. Am. J. Epidem. 95(3) : 238-246 (1971).
- 46.- Lonberg-Holm, K., and Philipson, L. ; Virus receptors. Vol 2 ; — animal viruses. serie B vol 8. Published by Chapman and Hall. — London (1981).
- 47.- Mata, J. L., Page, F. W. ; Respuesta inmune al sarampión con especial referencia al sarampión. En Simposio Centroamericano sobre el Sarampión y su Vacuna. Pub. Cient. O.P.S. 31 : 21-29 (1975).
- 48.- Mahy, B. W., Barry, R. D. ; Negative Strand Viruses. Vol 2. Academic Press. London (1975).
- 49.- Mc Murray, N. D., Loomis, A. S., Cassa, L. J. y Rey, H. ; Influenza sobre la morbilidad y respuesta de anticuerpos después de la vacunación contra sarampión con virus vivos y atenuados. Bol. of Sanit. Panam., 89(6) ; 516-522 (1980).

- 50.- Morley, D. ; Sarampión grave; algunas cuestiones pendientes. En -
Simposio Internacional sobre Inmunizaciones contra Sarampión. Pub.
Cient. O.P.S., 477 : 92-95 (1985).
- 51.- Marquhar, J. L. ; Identification and Immunization of medical stu-
dents susceptible to measles and rubella; a nationwide survey. Am
J. Public. Health., 75(5) : 556-557 (1985).
- 52.- Narain, P. J., Farrell, B. J., Lofgren, P. L., Gunn, A. R. ; Im-
ported measles outbreak in a university. Am. J. Public. Health., -
75(4) : 397-398 (1985).
- 53.- Newmann, P. W., Weber, J. M., Jeeamine, A. G., O'shaughnessy, M.
V. ; Comparasion of measles antihemolysin test, Enzyme-linked -
Imunosorbent Assay and Hemagglutination Inhibition test with -
Neutralisation test for determination of immune status. J. Clin -
Microbiol., 22(2) ; 296-298 (1985).
- 54.- Norrby, E. ; Hemagglutination by measles virus. 4. A simple proce-
dure for production of high potency antigen for hemagglutination-
inhibition test (IH). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111-814 (1962).
- 55.- Odams, E. L., Eghafona, O. N., and Emejvaiwe, O. S. ; In vitro -
effect of hemagglutination inhibition antibodies on measles virus
replication. Microbios., 43 : 181-183 (1985).

- 56.- Peebles, T. C., McCarthy, K., Enders, J. F., and Holloway, A. : Behaviour of monkeys after inoculation of virus derived from patients with measles and propagated in tissue culture together with observations on spontaneous infections of these animals by an agent exhibiting similar antigenic properties. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 78 : 63-74 (1956).
- 57.- Petola, K., and Heinonen, P. O. : Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. Lancet., 26, 1(8487) : - 939-942 (1986).
- 58.- Popow-Kraupp, T., Kundi, M., Ambrosch, F., et al. : A controlled trial for evaluating two live attenuated mumps-measles vaccines (Arabe Am 9-Schwarz and Jeryl Lynn Moraten) in young children. - J. Med Virol., 18(1) : 69-79 (1986).
- 59.- Prier, J. E. : Basic Medical Virology. Published by Williams and Wilkins Company., U.S.A. (1966).
- 60.- Prohlud, R. S., Gross, F., Falscy, N. A., Hinnan, R. A., et al. : Assessment of susceptibility to measles and rubella. JAMA., 247(8): 1134-1137 (1982).
- 61.- Robbins, S. J., and Eagle, P. J. : Enhanced intranuclear expression of measles virus following exposure of persistently infected cells to cyclic AMP. J. Gen. Virol., 66(pt9): 2065-2070 (1985).

- 62.- Rosen, L. : Hemagglutination and hemagglutination-inhibition -- with measles virus. Virol., 13 : 139-141 (1961).
- 63.- Rosenblatt, S., Eisenberg, O., Ben-Leyy, R., et al. : Sequence - homology within the morbilliviruses. J. Virol., 53(2) : 684-690 (1985).
- 64.- Ruiz, G. J., Sánchez, B. Y. : Análisis clínico y de laboratorio de los casos de sarampión observados durante la epidemia de 1976. Sal. Pub. Méx., 19(5) : 645-650 (1977).
- 65.- Schulvederberg, A., Lamm, H. S., Landigan, J. P., and Black, L.- F. : Measles immunity in children vaccinated before one year of age. Am. J. Epidemiol., 97(6) : 402-409 (1973).
- 66.- Shelton, D. J., Jacobson, E. J., Orenstein, A. W., et al. : Measles vaccine efficacy : Influence of age at vaccination vs duration of time since vaccination. Pediatric., 62(6) : 961-964 -- (1978).
- 67.- Sheehberadaran, H., and Norrby, E. : Characterisation of epitopes on the measles virus hemagglutination. Virol., 152 : 58-65- (1986).
- 68.- Sepulveda, A. J., Valdespino, J. L., Mucha, J. y Díaz, O. J. L. : La cepa Edmonston-Zagreb del sarampión. Epidem., 2(10) : 113-119 (1987).

- 69.- Sever, J. L. : Infección sarampionosa persistente del sistema — nervioso central ; Panencefalitis esclerosante subaguda. En Simposio Internacional sobre Inmunizaciones contra Sarampión. Pub.- Cient. O.P.S., 477 : 101-110 (1985).
- 70.- Stetler, C. H., Orenstein, A. W., Bernier, H. R., et al. : Impact of revaccinating children who initially received measles vaccine before 10 months of age. Pediatr., 77(4) : 471-476 (1986).
- 71.- Tapia, C. R., Sepúlveda, A. J., Solache, A. G. y Gutierrez, G. : Encuesta Nacional Seroepidemiológica. II. Diseño operativo. Sal. Pub. Méx., 30 : 843-852 (1988).
- 72.- Thormar, H., Mehta, D. P., Barshatsky, R. M., and Brow, E. R. : Measles virus encephalitis in ferrets as a model for subacute — sclerosing panencephalitis. Lab. Animal. Science., 35(3) : 229-232 (1985).
- 73.- Trudgett, A., Gould, E. A., Armstrong, M. and Minioli, E. : Antigenic differences in the haemagglutinin of measles and related viruses. Virology, 109 : 180-182 (1981).
- 74.- Tuokko, H. : Comparison of nonspecific reactivity in indirect and reverse immunoassay for measles and mumps immunoglobulin M antibodies. J. Clin Microbiol. 20(5) : 972-976 (1984).

- 75.- Tyrrell, D. L. and Norrby, E. : Structural polypeptides of measles virus. J. Gen. Virol., 39 : 219-229 (1978).
- 76.- Tyrrell, D. L., Rafter, A. J., Orvell, C. and Norrby, E. : Isolation and immunological characterization of the nucleocapsid and membrane proteins of measles virus. J. Gen. Virol., 51 : 307-315 (1980).
- 77.- Varsanyi, M. T., Jorvall, H. and Norrby, E. : Isolation and characterization of measles virus F₁ polypeptide : Comparison with other paramyxovirus fusion proteins. Virol., 147(1) : 110-117 -- (1985).
- 78.- Viteri, E. F. y Béhar, M. : Efectos sobre las diversas infecciones sobre la nutrición del preescolar especialmente el sarampión. En Simposio Centroamericano sobre el Sarampión. Pub. Cient. QRS. 301: 43-56 (1975).
- 79.- Vlatkovic, R., Smerdel, S. and Grojic, B. : Intranasal administration of chick embryo fibroblast Edmonston-Zagreb measles vaccine. Lancet., 2 : 520-521 (1985).
- 80.- Wassilak, G. F., Orenstein, W. A., Strickland, L. P., et al. : - Continuing measles transmission in student despite a School-Based outbreak control program. Am J. Epidemiol., 122(2) : 208-217 (1985).

- 81.- Wilkins, J., and Wehrle, F. P., Additional evidence against measles vaccine administration to infants less than 12 months of age - altered immune response following active-passive immunization. --- J. Pediatrics, 94(6) : 865-869 (1979).
- 82.- Yeager, S. A., Harvey, R., Crosson, J. F., et al. : Need for measles revaccination in adolescents : Correlation with birth date --- prior to 1972. J. Pediatr., 102(2) : 191-195 (1983).
- 83.- Young, Y. K., Bethanis, E. H. and Wechsles, L. S. : M protein instability a lack of H protein processing associated with nonproductive persistent infection of HeLa cells by measles virus. --- Virology, 143 : 536-545 (1985).