



29 2ej
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE SARAM-
PION A NIVEL NACIONAL EN NIÑOS ME-
NORES DE 5 AÑOS DE EDAD BASADOS EN
LA DETERMINACION DE LOS NIVELES DE
ANTICUERPOS UTILIZANDO LA TECNICA
DE INHIBICION DE LAHEMAGLUTINACION**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

Que para obtener el titulo de

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A N :

**HORTENCIA LOPEZ LOPEZ
NORMA DEL VALLE QUIROZ**

ASESOR : O.B.P. JUDITH MARTINEZ ZAMITIZ

CUAUTITLAN IZCALLI EDO. DE MEX. 1990





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.

I. RESUMEN.....	I
II. INTRODUCCION.....	3
1. Aspectos Históricos.....	5
2. Clasificación y propiedades del virus.....	8
a). Clasificación.....	8
b). Morfología.....	8
c). Propiedades físicas y químicas.....	8
d). Propiedades biológicas.....	11
3. Aspectos Clínicos.....	12
a). Mecanismo de transmisión.....	12
b). Periodo de incubación y transmisibilidad.....	12
c). Manifestaciones Clínicas.....	13
d). Complicaciones.....	15
e). Patogenia.....	15
4. Aspectos Inmunológicos.....	16
5. Epidemiología.....	19
6. Prevención y control.....	24
7. Diagnóstico de laboratorio.....	30
III. OBJETIVOS.....	35
IV. MATERIALES Y METODOS.....	36
V. RESULTADOS.....	40
VI. DISCUSION.....	75
VII. CONCLUSIONES.....	80
VIII. APENDICES.....	82
IX. BIBLIOGRAFIA.....	89

G L O S A R I O .

- 1.- C.D.C..... Center for Diseases Control.
- 2.- C.P.R.M..... Cultivo Primario de Riñón de Mono.
- 3.- D..... Daltons.
- 4.- D.G.E.,S.S.A..... Dirección General de Epidemiología de la Secretaría - de Salubridad y Asistencia.
- 5.- D.I.C.T..... Dosis Infectante en Cultivo de Tejidos al 50 %.
- 6.- E.C.P..... Efecto Citopático.
- 7.- ELISA..... Ensayo Inmuno Enzimático.
- 8.- E.N.S..... Encuesta Nacional Seroepidemiológica.
- 9.- HELA..... Línea celular de carcinoma de cervix humano.
- 10.- HELF..... Línea celular de fibroplastos de pulmón embrionado humano.
- 11.- Ig G..... Inmuno glcbulina G.
- 12.- I.H..... Inhibición de la Hemaglutinación.
- 13.- Ig M..... Inmunoglobulina M.
- 14.- I.N.D.R.E..... Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epide- miológica.
- 15.- I.N.V..... Instituto Nacional de Virología.
- 16.- Kd..... Kilodaltones.
- 17.- MRC-5..... Células Diploides de Pulmón de Embrión Humano.
- 18.- O.M.S..... Organización Mundial de la Salud.
- 19.- O.P.S..... Organización Panamericana de la Salud.
- 20.- P.B.S..... Buffer Salino de Fosfatos.
- 21.- P.E.S..... Panencefalitis Esclerosante Subaguda.
- 22.- A.R.N..... Acido Ribonucleico.
- 23.- S.P.P..... Secretaría de Programación y Presupuesto.
- 24.- U.H.A..... Unidad Hemaglutinante.
- 25.- U.V..... Ultravioleta.
- 26.- WISTAR..... Línea celular de pulmón embrionado humano.

INDICE DE FIGURAS.

FIGURA.	PAG.
1.- Representación esquemática del virus de sarampión.....	10
2.- Cuadro patogénico y curso clínico del sarampión.....	13
3.- Incidencia, tasas de mortalidad y cobertura de vacunación del -- sarampión en México de 1941-1990*.....	20
4.- Distribución porcentual de la mortalidad por grupo de edad en la República Mexicana (1978-1982).....	24
5.- Casos acumulados de sarampión comparados con los casos esperados de acuerdo a la mediana de los últimos 5 años.....	25
6.- Cepas de virus de sarampión derivadas de la cepa Edmoston.....	27
7.- Representación esquemática del mecanismo de la hemaglutinación..	40
8.- Representación esquemática de la prueba de I.H. para sarampión..	42
9.- Representación esquemática del mecanismo de la prueba de I.H....	44
10.- Representación esquemática de la prueba de I.H. para sarampión..	46
11.- Zonas geográficas en las que se dividió la República Mexicana - para el estudio del sarampión.....	50
12.- Representación esquemática de la distribución de los títulos de- anticuerpos al sarampión encontrados en los menores de 5 años de la zona centro de la República Mexicana.....	61
13.- Porcentaje de seropositividad al sarampión con respecto a la --- edad en cada uno de los 17 estados de la zona centro de la ---- República Mexicana.....	63
14.- Frecuencia de seropositividad al sarampión en niños menores de 5 años de edad en las 3 zonas de la República Mexicana.....	72
15.- Porcentaje promedio de la seropositividad al sarampión en cada - una de las edades estudiadas de los niños de la República Mexi-- cana.....	74

CUADROS.

PAG.

22.- Frecuencia de seronegatividad y títulos de seropositividad al - sarampión en los niños menores de 5 años de la zona centro de - la República Mexicana distribuidos en base a sexo y edad.....	59
23.- Proporción de seronegatividad Y títulos de seropositividad al - virus de sarampión encontrado en la zona centro de la República Mexicana en los menores de 5 años.....	60
24.- Porcentaje de seropositividad al sarampión con respecto a la -- edad en las 17 entidades federativas de la zona centro de la --- República Mexicana.....	62
25.- Intervalos de seropositividad al sarampión para cada una de las edades estudiadas de los niños de la zona centro de la Repúbli- ca Mexicana.....	64
25.- Porcentaje de inmunidad antisarampión en infantes menores de 5- años de edad de las zonas de estudio de la República Mexicana..	71
27.- Nivel de anticuerpos contra sarampión encontrado en los niños - menores de 5 años de edad de las 3 zonas de la República Mexi- cana con respecto a la edad.....	73

INDICE DE CUADROS.

CUADROS.	PAG.
3.- Población estudiada de la Zona Centro de la República Mexicana distribuida por sexo y edad (1989-1990).....	51
4.- Frecuencia de seropositividad al sarampión en 17 estados de la República Mexicana en niños de 5 años de edad (1989-1990).....	52
5.- Frecuencia de seropositividad y títulos de seropositividad al sarampión en cada uno de los 17 estados de la zona centro de la República Mexicana distribuidos en base a sexo y edad.....	
5.- Puebla.....	53
6.- Tabasco.....	53
7.- Guerrero.....	53
8.- Michoacán.....	54
9.- Morelos.....	54
10.- Colima.....	54
11.- Aguascalientes.....	55
12.- Veracruz.....	55
13.- Hidalgo.....	55
14.- Querétaro.....	56
15.- San Luis Potosí.....	56
16.- Tlaxcala.....	56
17.- Estado de México.....	57
18.- Nayarit.....	57
19.- Guanajuato.....	57
20.- Jalisco.....	58
21.- Distrito Federal.....	58

I.- RESUMEN

En 1987 la D.G.E., S.S.A. inicia una E.S.N. involucrando varios padecimientos en los que se incluye el sarampión, y para el cual se realizó la determinación de los niveles de anticuerpos contra sarampión que presentan los niños --- menores de 5 años de edad distribuidos geográficamente en la República Mexicana. El estudio se realizó en el I.N.D.R.E., en el Departamento de Virología, al --- cual le eran proporcionadas las muestras del banco de sueros que se encuentran en el mismo instituto.

A principios de 1989 se concluyó el estudio de 15 estados de la República Mexicana, los cuales se agruparon en la Zona Norte y Sur. (7). Asimismo, se --- inició el estudio de los 17 estados restantes que fueron agrupados en la Zona - Centro para concluir así el análisis global de la República Mexicana respecto a éste padecimiento (7).

Para la determinación de los niveles de anticuerpos contra sarampión se -- utilizó la técnica de IH, por ser un método sensible, específico y de bajo ---- costo que permitió el análisis de un número elevado de muestras.

Para éste trabajo se procesaron 3,247 sueros de niños menores de 5 años de edad, pertenecientes a 17 entidades federativas, de las cuales 2,551 muestras - fueron seropositivas y 696 seronegativas, dando un porcentaje de 78.56 % de --- seropositividad para ésta zona. Los niños que presentaron los niveles de inmu-- nidad más bajos fueron los de 1 año de edad con un 59.26 % de seropositividad, - la cual fué aumentando conforme a la edad. Esto nos indica que se encuentran -- más propensos de padecer la enfermedad los niños de 1 año, pues una gran parte de la población estudiada de ésta edad no presenta niveles protectores de anti- cuerpos.

En base al análisis estadístico de χ^2 se encontró que la seropositividad no mostró diferencias significativas tanto en niños como en niñas, esto es que los niveles de inmunidad en ambos sexos es muy semejante, en otras palabras, el padecimiento no tiene preferencia con respecto al sexo.

Estadísticamente no se encontraron diferencias significativas en los niveles de inmunidad de las 17 entidades federativas trabajadas lo cual nos indica que el grado de susceptibilidad para toda la zona es homogéneo.

Encontramos también que aproximadamente el 60 % de muestras seropositivas presentaron títulos menores o iguales a 1:16, lo cual nos indica que son el resultado de la estimulación de la vacuna.

Finalmente, al comparar las 3 zonas de estudio (Norte, Centro y Sur), para éste padecimiento se encontró que la zona que presentó el nivel de inmunidad más bajo fué la Zona Sur, con un porcentaje de 69.77 de seropositividad, siguiéndole la Zona Norte y siendo la Zona Central del país la que presentó el más alto nivel de inmunidad, obteniéndose así un 76.59 % de inmunidad global para toda la población de niños menores de 5 años de la República Mexicana.

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

INTRODUCCION .

El sarampión es una enfermedad aguda muy contagiosa que se caracteriza por una erupción máculo papular, fiebre y síntomas respiratorios. (30).

Aunque se conoce que el sarampión en un niño bien nutrido sigue un curso - generalmente corto y sin complicaciones, en general se desea abatir la enfermedad porque se señala que los individuos que la padecen tienen mayor riesgo de - desarrollar una de las complicaciones tardías más graves de la misma como es la P.E.S., que deja secuelas neurológicas muy invalidantes. (46).

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 en donde se presenta la enfermedad, ya que el cuadro epidemiológico, la - edad media en que se presenta la infección y la mortalidad, han variado consi-- derablemente en los diferentes países. (12).

En relación a los grupos de edad afectados se conoce que en los países en desarrollo la incidencia es mayor en los menores de 5 años disminuyendo en los siguientes grupos, con tasas elevadas de mortalidad, complicaciones y secuelas que afectan fundamentalmente a los niños más pequeños y con déficit nutricional y en cambio en los países desarrollados es mayor la incidencia de la enfermedad en los mayores de 10 años. Dentro de las complicaciones que en los países en -- desarrollo se pueden presentar destacan: las relacionadas al árbol respiratorio predominando en los países desarrollados los problemas de tipo neurológico. (12 54).

En la actualidad en México, el grupo con mayor riesgo de presentar saram-- pión es el de los menores de 1 año, siguiéndole el grupo de 1 a 4 y el de 5 a - 14 años de edad. (54).

Una forma de reconocer la magnitud del problema es por medio de la utilización de los sueros de la E.S.N. que se basan en la determinación de los anticuerpos contra sarampión en muestras representativas de una determinada entidad (23).

Se plantea el estudio serológico de sarampión en la República Mexicana con muestras de suero de niños menores de 5 años de edad debido a:

- a).- En los menores de 5 años es donde se observa mayor gravedad del curso clínico, muy especialmente los menores de 2 años, lo cual puede estar asociado a la pobreza, hacinamiento, desnutrición, retardo en el ---- desarrollo, muy frecuente en nuestras comunidades.
- b).- Las secuelas post-sarampión son más frecuentes y más severas en éste grupo de edad.
- c).- La mortalidad más alta se encuentra en los niños menores de 2 años -- principalmente.

Si se descubren con éste estudio a nivel nacional los focos de población - que requieren de atención y refuerzo, estaremos limitando al paso de suscepti-- bles a otros grupos de edad superiores.

1.- ASPECTOS HISTORICOS

El sarampión es una enfermedad viral cuyo único reservorio es el hombre, y requiere de una concentración poblacional de 300,000 habitantes para mantenerse en circulación continua. El virus del sarampión tiene semejanza estructural con el virus del moquillo canino, es muy posible que éste último haya sido el origen del virus del sarampión, mediante una adaptación del virus en animales domésticos para posteriormente convertirse en patógeno humano. (32,30).

Como enfermedad endémica, el sarampión probablemente no existió hasta que alcanzó la masa poblacional crítica, en las culturas mesopotámicas hacia el año 2,500 A.C. La primera descripción clínica del sarampión la realizó el médico persa Rhazes en el siglo IX de nuestra era. (32,34).

El sarampión fué traído a la Nueva España por los conquistadores y se registraron varias epidemias severas en el siglo XVI. Los indígenas denominaron a ésta nueva enfermedad como Tepitozáhuatl, es decir, pequeña lepra para distinguirla de la viruela. Posteriormente en 1758 se demostró que el sarampión era transmisible a voluntarios. En 1846 Ponum dió a conocer en su obra clásica "La epidemia de las Islas Faroe" en donde concluyó que el sarampión tiene un periodo de incubación de 14 días y que la enfermedad confiere inmunidad vitalicia. (43,37).

En 1911 Golberger y Anderson lograron transmitir el virus del sarampión a monos, con lo cual se tuvo un modelo animal. Plotz en 1930, descubrió que el virus podía cultivarse en tejidos embrionarios de pollo y en 1939 Rake y Shaffer lo pudieron propagar en dichos embriones. En 1941, Shaffer informó cierto grado de atenuación del virus a su paso repetido en el embrión de pollo, sin --

embargo, los resultados no fueron reproducibles tanto en la inoculación a los monos como en la replicación viral en tejidos embrionarios cultivados in vitro como en los embriones de pollo inoculados. (32).

Enders y Peebles en 1954 demostraron efectos citopatogénicos después de la inoculación de tejidos humanos post-natales con sangre o exudados faríngeos de un paciente con sarampión 24 horas después de la aparición del exantema. El virus se pudo cultivar tanto en células renales de humano como de mono rhesus. Este es el hecho que permitió la elaboración de la primera vacuna antisarampión. (32,33).

En 1963 se autorizó la utilización en los Estados Unidos de una vacuna viva atenuada contra el virus del sarampión. Para fines del decenio de 1960, muchos países habían comenzado a implantar programas de inmunización contra el sarampión. La utilización de muchos cientos de millones de dosis de vacuna en los dos decenios siguientes han confirmado su seguridad y eficacia, sin embargo el sarampión sigue incontrolado en el mundo en desarrollo y aún es bastante común en los países desarrollados; cobrando anualmente por lo menos 1.5 millones de vidas y un número similar de impedimentos. (51). En el decenio de 1970, solo algunos países de América pudieron reducir su tasa anual de mortalidad por sarampión a menos de una defunción por cada 100,000 habitantes, que fué la meta fijada en el Plan Decenal de Salud para América durante ese lapso. (52). Según la información existente sobre ésta enfermedad en aquel decenio ocurrieron más de 25,000 casos anuales y esa cifra quizá solo representa una fracción del verdadero número de casos en ese periodo. En el decenio de 1980 el sarampión sigue siendo la enfermedad más notificada entre las incluídas en el Programa Ampliado de Inmunizaciones. (51).

Las consecuencias actuales del sarampión en el mundo a pesar de que se --

dispone de una vacuna segura y eficaz impulsaron a Fogarty International Center de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica a organizar en 1982 el Simposio Internacional sobre Inmunización contra el sarampión, cuya sede fué la O.P.S. Este simposio, como los que le han precedido, --- marcó otro paso hacia una posible erradicación del sarampión. Si bien las coberturas de inmunización en los últimos años han sido buenas, se ha registrado un aumento en la transmisión de la enfermedad, lo que indica que, pese a las actividades aparentemente eficaces de los programas, con el tiempo se acumulan ---- ciertos focos susceptibles que frustran cualquier empeño por controlar la actividad epidémica. (51).

2.- CLASIFICACION Y PROPIEDADES DEL VIRUS

a).- Clasificación.

El virus del sarampión pertenece a la familia de los Paramixovirus -- y al género de los Morbillivirus en el cual, lo acompañan los virus que producen el moquillo y la peste bovina. Una amplia gama de enfermedades son causadas por los diversos miembros de la familia paramixoviridae en las que se incluyen la enfermedad respiratoria (respiratorio sincitial), parainfluenza, paperas --- (parotiditis), enfermedad del newcastle y sarampión, en el que se dice que hay un serotipo único. (30,38,14).

b).- Morfología.

Los viriones son partículas esféricas con un diámetro de 120-250 - nm. de espesor y está compuesto de glicoproteínas y lípidos, además tiene ---- pequeñas proyecciones sobre la superficie. La envoltura encierra la nucleocápside helicoidal, la cual contiene ácido ribonucleico ARN. El diámetro de la --- hélice de la nucleocápside es de aproximadamente 17 nm. El genoma del virus es lineal. (38,15).

c).- Propiedades físicas y químicas.

El virus del sarampión es estable en un rango de pH de 5 a 10, con un pH óptimo de 7.0, se inactiva después de la exposición con luz U.V., luz -----

visible y otras formas de radiación. (38). Son termolábiles ya que pierden de 90-99 % de su infectividad si se exponen a una temperatura ambiente o a 4° C, y sobre todo si se tiene en un medio libre de proteínas. Debido a que poseen un alto contenido lipídico, son sensibles a los solventes orgánicos y surfactantes que inactivan rápidamente a los viriones así como a las nucleocápsides. El genoma del virus es lineal y consiste en una sola especie de ARN con un coeficiente de sedimentación de 50S-52S y un PM de 4.5×10^6 D. (4,6,8,14,30).

El virión contiene 6 proteínas estructurales bien definidas que son:

- i).- Nucleoproteína (NP): proteína interna dominante que protege al ARN viral, con un PM de 60 Kd. y es fosforilada.
- ii).- Proteína larga (L): que está asociada a la NP, y participa en la transcripción. Tiene un PM de 180-200 Kd. es interna y existe en pequeñas cantidades.
- iii).- La polimerasa o fosfoproteína (P): También se asocia a la NP y participa en la transcripción, tiene un PM de 70 Kd. y es expresada por un ARNm que también codifica para la expresión de la proteína C que se ha localizado en el núcleo de células infectadas. Bellini sugiere que la proteína C por su localización puede tener alguna función dentro de la transcripción.
- iv).- Proteína de la matriz (M): se encuentra fuera de la envoltura del virión, y su función es el ensamblaje de éste. Tiene un PM de 37 Kd.
- v).- Hemaglutinina o glicoproteína (H): se encuentra en la envoltura transmembranal y es la responsable del ataque en la célula huésped, tiene un PM de 79 Kd.

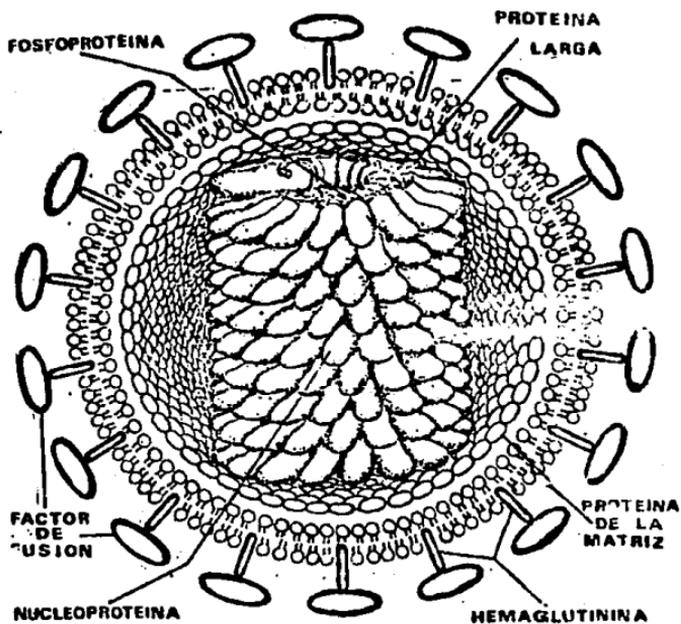


FIGURA 1

REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL VIRUS DE SARAMPION.(7).

vi).- Factor de fusión (F): glicoproteína localizada en la envoltura transmembranal que se encarga de mediar la fusión de la membrana y la penetración del virus a la célula. Es generado por la división dentro de las partes no glicociladas F_1 , con un PM de 40 Kd. y la parte glicocilada F_2 con un PM de aproximadamente 18-20 Kd. Tiene actividad hemolítica y además regula la difusión intercelular del virus.

Las tres primeras proteínas se asocian al RNA viral, y las tres últimas participan en la formación de la envoltura viral. (21,7).

d).- Propiedades biológicas.

El virus del sarampión tiene la propiedad de absorberse a receptores de mucoproteínas de los eritrocitos y de otras células huésped a través de la glicoproteína hemaglutinina. Dicha propiedad se ha utilizado para la prueba de I.H. (9,19,30).

Los Morvillivirus provocan fusión celular reconocida como formación de células gigantes en la infección provocada al humano. Esta capacidad para fusionar células es utilizada en la actualidad para la creación de híbridos celulares como herramienta importante en la genética. (30).

Los viriones producen una infección persistente no citocida de las células cultivadas. La importancia clínica de esta propiedad puede ser la explicación de la PES una de las complicaciones más importantes del sarampión. (30).

Estudios in vitro han demostrado que los anticuerpos contra la hemaglutinina (H) y la proteína de fusión (F) inhiben la superficie de las glicoproteínas propiedad que puede ser utilizada para la prevención de la infección viral. (21).

El genoma de los virus no es infectante y no funciona como ARN mensajero.- en su lugar el genoma viral es transcrito en moléculas de ARN más cortas que -- son las que sirven como mensajeros y son complementarias al genoma. Poseen ---- también un ARN polimerasa dependiente del ARN, el cual es un componente estructural del virión y produce el ARN mensajero inicial. (7,30,15,42).

3.- ASPECTOS CLINICOS

a).- Mecanismo de transmisión.

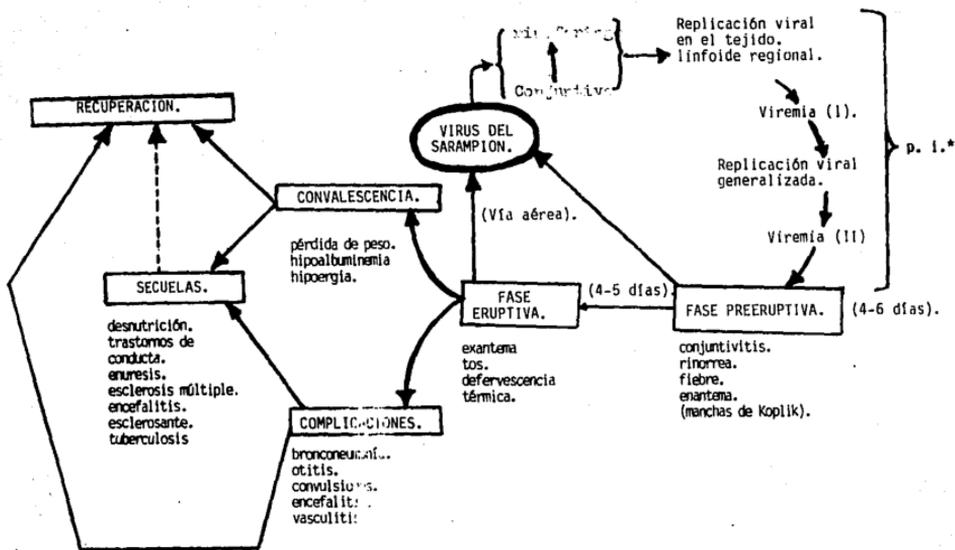
El contagio se lleva directamente de las gotillas expelidas por el enfermo al hablar, toser o estornudar y por contacto por secreciones nasofaríngeas u -- orina de personas infectadas. Secundariamente por objetos recientemente conta-- minados o aspiración de aire contaminado con el virus causal. (14,38).

b).- Periodo de incubación y de transmisibilidad.

En la mayoría de los casos es de 10 días, puede variar entre 8-12 días. El periodo de transmisibilidad es de aproximadamente 7 días, se inicia al final -- del periodo de incubación, persiste durante toda la fase pre-eruptiva hasta el --tercero ó cuarto día de iniciada la erupción. (43).

c).- Manifestaciones clínicas.

Es clásica la división de 3 fases o etapas: de incubación, prodrómica o -- pre-eruptiva y exantemática (Figura 2). La primera por definición es asinto-- mática, la prodrómica o pre-eruptiva tiene una duración de 3-5 días, se inicia-



p. i. = Período de Incubación.

FIGURA 2

CUADRO PATOGENICO Y CURSO CLINICO DE LA ENFERMEDAD DEL SARAMPION (32).

con fiebre y malestar general, 24 horas después se presenta la coriza, la conjuntivitis y la tos aumenta gradualmente alcanzando un máximo al cuarto día y coincide con la aparición del exantema. Uno o dos días antes de que éste último acontezca aparecen las manchas de Koplik, que son consideradas como patognómicas, se localizan inicialmente en la mucosa bucal enfrente de los premolares, tienen una duración de 18 a 36 horas, son pequeñas del tamaño de un alfiler, blanquecinas rodeadas de un halo congestivo rojo brillante; poco tiempo después de su aparición se puede observar el exantema que puede llegar a ocupar gran parte de la mucosa bucofaringea. La tercera fase o exantemática dura alrededor de 5 días, suele aparecer con mejoría de los síntomas generales, catarrales y disminución de la fiebre. Se inicia en las regiones retroarticulares, frente, cuello, cubriendo rápidamente la cara, se extiende posteriormente al tronco, miembros superiores y finalmente a los inferiores. El exantema inicialmente está constituido por pequeñas máculas rojas, de bordes irregulares, que tienden a aumentar de tamaño transformándose en pápulas. Su desaparición es lenta, con frecuencia deja la piel temporalmente manchada. La recuperación es rápida y completa. (32,43).

Una consecuencia inescapable del sarampión benigno es el deterioro del estado nutricional traducido por balance nitrogenado negativo, disminución de los niveles de la albúmina sérica y empeoramiento de un estado previo de desnutrición. (43,53).

Se han realizado estudios de balance nitrogenado en niños con sarampión natural y en vacunados con la cepa Schwarz; los resultados ilustran que en el caso del sarampión, las pérdidas de nitrógeno pueden llegar hasta 160 mg. de nitrógeno/Kg/día, y durante la infección la pérdida total máxima hasta 13 % de la proteína corporal. Los vacunados mostraron pérdidas de aproximadamente la mitad comparativamente a los que padecieron el sarampión natural. (32,33,53).

d).- Complicaciones.

Son comunes y algunas veces graves. Las más frecuentes son la otitis y la neumonía, atribuibles a la invasión secundaria por bacterias. Las complicaciones puramente virales son el crup (laringotraqueobronquitis). La complicación más temida del sarampión es la PES, la cual se acompaña de trastornos neurológicos-clínicos y se presenta uno en cada 1000 casos de sarampión, con una mortalidad que va de 10-15 % y entre los supervivientes por lo menos un 20% queda con ---- secuelas neurológicas de consideración. (33,15).

e).- Patogenia.

El siguiente esquema patogénico: el virus llega por vía aérea a la mucosa nasofaríngea en donde se reproduce e invade los ganglios cervicales regionales; el segundo día un episodio virémico llevaría al virus a los órganos linfoides y el epitelio del tracto respiratorio en donde se reproduce nuevamente y aparecen células gigantes en los días tercero al quinto post----- riores a la infección. (32,33,53).

El sexto día acontece la viremia secundaria y el séptimo día se inician -- las lesiones de la piel. En el onceavo día se presentan los signos prodrómicos. El día 14avo. aparece la erupción y se puede titular anticuerpos séricos, el -- 15avo. día simultáneamente desaparece la viremia y disminuye el contenido viral en los órganos infectados. El 17avo. día se aprecia mejoría del cuadro clínico y se inicia la desaparición del exantema. (32).

4.- ASPECTOS INMUNOLOGICOS .

Existen pruebas de que el mecanismo inmunitario en el sarampión es de tipo celular, siendo la enfermedad en sí (sobre todo el exantema), una manifestación severa de hipersensibilidad tardía; la producción de anticuerpos es un efecto secundario. Estas hipótesis se han fundamentado en las observaciones siguientes:

- a).- El sarampión sigue un curso normal estableciéndose inmunidad efectiva en niños con agammaglobulinemia congénita (niños que no producen anticuerpos).
- b).- Niños con leucemia aguda bajo tratamiento con cortisona muestran una depresión de las células T y desarrollan neumonía mortal a células gigantes sin exantema; en tales casos se ha aislado el virus del sarampión por autopsia.
- c).- Se ha comprobado que el virus del sarampión está casualmente relacionado con la PES para la que se postula que es el resultado del fallo de las células T de atacar a las células que acarrean al virus. (19,35 39).

Cuando el sarampión se presenta en niños con deficiencias inmunológicas en células T, generalmente mueren, por ésta 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 mecanismos de inmunidad celular mas que por la producción de anticuerpos. (44).

Los niños severamente desnutridos manifiestan alergia a la mayoría de los antígenos que se caracterizan porque inducen reacciones de hipersensibilidad --

tardía y muy probablemente sufren de alteraciones en otros parámetros de inmunidad celular tales como fagocitosis mediada por linfocitos y la eliminación de bacterias (20,39).

La supresión de la respuesta inmunocelular ha sido demostrada in vivo, por la disminución en la respuesta cutánea de la hipersensibilidad de tipo tardía, e in vitro por la disminución de la respuesta linfoproliferativa. (24).

Los anticuerpos al sarampión tienen la capacidad de neutralizar al virus y controlar la viremia, aunque no representan 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, habiendo permitido la evaluación de la efectividad de las vacunas. (39).

La inoculación subcutánea de la vacuna con virus atenuados de sarampión -- induce la formación de anticuerpos a corto plazo 2 semanas aproximadamente y -- alcanza el máximo a las 4-5 semanas. La clase de anticuerpos corresponde inicialmente a las IgM e inmediatamente después a las IgG. En el caso de niños --- previamente vacunados la administración de una segunda dosis de vacuna eleva -- los títulos en un término de 7 días, al cabo de 1 mes los valores alcanzados -- por los anticuerpos son muy similares, ya se trate de sarampión natural, de --- vacunados con la cepa Edmoston B, de la Edmoston B mas Gama globulina o de la - cepa Schwarz. Se ha demostrado que en un lapso de 1 año la persistencia de los anticuerpos es más efectiva con la cepa Edmoston B y el sarampión natural. (33)

Cuando los niños vacunados son expuestos a contagios con el virus del ---- sarampión, la declinación de los títulos de anticuerpos no llega a la mitad en el lapso de 8 años. (33).

La vacuna del sarampión cepa Edmoston B produce 1 semana después de su ---

aplicación disminución del casi 30 % en la cuenta de leucocitos, con decrementos del 30 al 40 % en los porcentajes de linfocitos y neutrófilos; en el caso de eosinófilos la reducción llega a ser del 75 % y la recuperación de los valores normales se inicia desde la segunda semana y se alcanza entre la tercera y cuarta semana. (47).

Los anticuerpos maternos contra el sarampión que se transmiten através de la placenta proporcionan a los lactantes protección contra la enfermedad en los primeros meses de vida. Aproximadamente durante éste mismo periodo, esos anticuerpos también impiden el desarrollo de inmunidad al sarampión después de la vacunación. (3,5).

Varios estudios efectuados en Estados Unidos de América han revelado que los anticuerpos maternos pueden persistir en los lactantes y alterar su respuesta a la vacuna antisarampionosa aún después del décimo segundo mes de vida extrauterina. (5,18).

Se ha comprobado que hay una correlación entre la concentración de anticuerpos maternos y la concentración de anticuerpos en el cordón umbilical, y que en los lactantes cuyas madres presentan concentraciones más bajas contra sarampión es más probable que se produzca a edad más temprana la inmunidad por conversión sérica. (18,35,46).

También se ha observado que los lactantes prematuros se produce la conversión sérica posterior a la vacunación a menor edad que en los lactantes nacidos a término, presumiblemente porque reciben menos anticuerpos maternos antes de nacer. Si bien la concentración inicial de anticuerpos maternos se relaciona con la duración de la protección del lactante, no se sabe si otros factores influyen sobre la rapidez con la que los niños pierden esos anticuerpos y se vuelven vulnerables al sarampión y sensibles a la vacuna contra la enfermedad. (12).

5.- EPIDEMIOLOGIA .

El sarampión se presenta de una forma endémico epidémica en las poblaciones con más de 300,000 habitantes. Debido a que se carece de reservorios o portadores de sarampión para que se mantenga la endemia, debe disponerse de individuos susceptibles cada 14 días o 26 casos consecutivos por año, este número se considera como mínimo en condiciones ideales de transmisión. Las epidemias de sarampión aparecen cuando se tiene un 40 % de susceptibles. Por otra parte, la gravedad de la enfermedad entre los países desarrollados y los países en desarrollo es diferente, señalándose una letalidad para los primeros del 2-20 %, y para los segundos del 0.0002 %. (32).

En México la mayoría de los casos se presenta a fines de invierno y principios de primavera, se señala que pueden presentarse epidemias cada dos o tres años y aún mayor cada diez a quince años. 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 el primer grupo señalado asiste a lugares más concurridos y es el que inicia el contacto. (54).

El sarampión ha sido causa importante de enfermedad y muerte en México desde que existe registro histórico. En el lapso de 1929 a 1931 se informó que ésta enfermedad constituía la novena causa de mortalidad con una tasa de 81.4 por 100,000 habitantes. En los mismos años la tasa de lactantes fué de 298.5, en preescolares de 531.9 y en escolares de 34.9. (54).

El análisis de la situación sobre la frecuencia de sarampión en los últimos 50 años se muestra en la FIGURA. 3 .

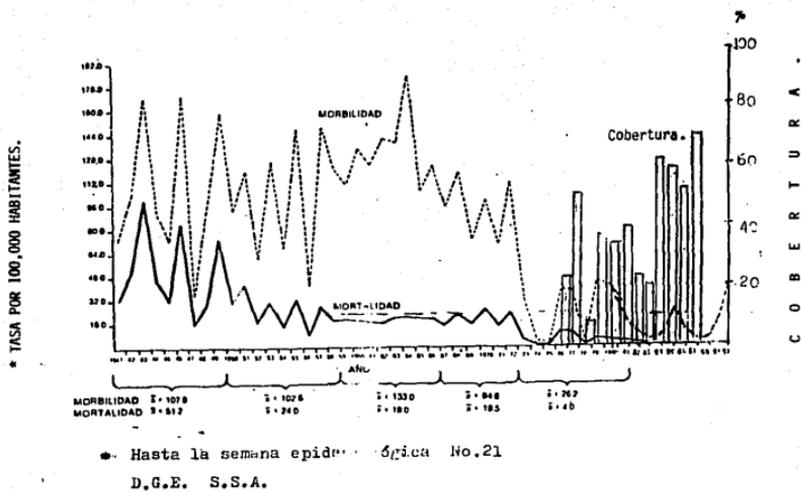


FIGURA 3 .

* INCIDENCIA, TASAS DE MORTALIDAD Y COBERTURA DE VACUNACION DEL SARAMPION EN MEXICO DE 1941-1990.

Los datos suelen analizarse en seis periodos bien marcados:

i).- Entre 1941 y 1949, cuando no se disponía de vacunas ni de antibióticos, se registraban epidemias trienales periódicas relacionadas con aspectos de carácter social.

ii).- De 1950 a 1958, se acumularon un número suficiente de tal proporción de personas susceptibles en que se registraban brotes de sarampión cada dos --- años. La disminución de las tasas de letalidad (con tasas de morbilidad esta--- bles) reflejaba la generalizaación del uso de la penicilina.

iii).- Entre 1959 y 1966, las dos curvas se hacen menos pronunciadas, esto - es la enfermedad tendió a ser menos epidémica y los toques de morbilidad no ---- correspondían a los de la mortalidad atribuible a la obtención y utilización de antibióticos de amplio espectro. Entre 1959 y 1966 el acontecimiento más nota--- ble fué la gran epidemia de 1964 que contribuyó que la incidencia del sarampión en ese periodo fuese la mayor registrada en los últimos 40 años en México.

iv).- De 1967 a 1972 las epidemias vuelven a tener carácter bienal y son -- seguidas de variaciones correspondientes en las tasas de mortalidad, aunque --- estas no llegan a ser marcadas como lo eran en periodos anteriores.

v).- Entre 1973 y 1981 tanto la morbilidad como la mortalidad disminuyeron marcadamente en razón del uso generalizado de la vacuna. La relación entre el - sarampión y la inmunización es evidente y proporcional al número de dosis de -- vacuna distribuida (ver FIG. 3). Tras la campaña de inmunización masiva de -- 1973, en 1974 y 1975 se registró una marcada disminución de la morbilidad y --- mortalidad. La estrategia del programa, la vacunación de niños de 6 meses a 5 - años de edad en 1973 y de 6 a 18 meses de edad en 1974 y 1975 debió haber erra--- dicado el sarampión en México en el trienio; lamentablemente no se alcanzó este objetivo. Entre 1976 y 1979 se adaptó una estrategia muy distinta, a saber, el reemplazo de la inmunización masiva por la inmunización rutinaria. Cabe mencio--- nar en especial el establecimiento del programa "Cartilla Nacional de Vacunación

que permite en virtud de la ley sea obligatorio entregar a todos los niños una cartilla personal al momento de recibir una dosis de cualquier vacuna incluyendo al sarampión. Como indica la Fig. 3 . Entre 1976 y 1980 no se observa ya en la morbilidad una variación anual cíclica sino un tope en dos años, en 1976 y 1977 y otro en 1979 y 1980, si bien nunca llega a los valores epidémicos anteriores. (44,54).

vi).- A partir de 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, ubicándolas en el mes de octubre época de menor incidencia de la enfermedad, con duración de 5 días hábiles, estrategia que logra 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 enfocó 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 decrecimiento notorio de la incidencia, (3.89 por 100,000 habitantes). (12,15,16).

En 1988 la tasa fué de 4.69 por 100,000 habitantes con un total de 3,908 casos de sarampión. (54).

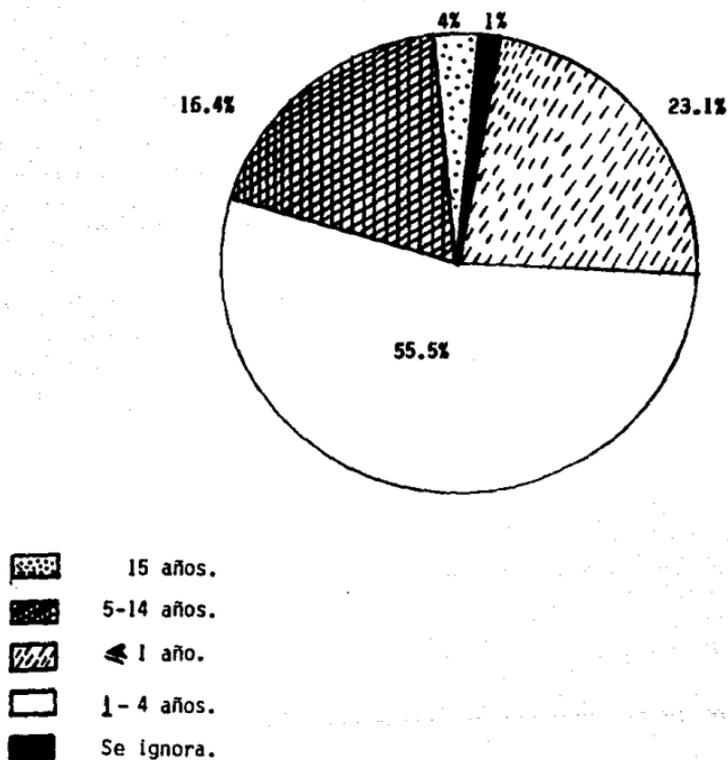
Otro factor importante a considerar, es la distribución del sarampión por grupo de edad. Revisando la información de la Dirección General de Epidemiología (DGE), de 1980 a 1985, en relación a la frecuencia de presentación del

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 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. (54).

Por lo que se refiere a la mortalidad se observa que en términos absolutos la mayoría de las defunciones se presentan principalmente en el grupo de niños- de 1-4 años de edad. Esto puede ser observado en la Fig. 4 (16).

En 1989 el mayor número de casos de sarampión se presentaron en el D.F. y el Estado de México con 3,161 y 2,188 casos respectivamente, le siguieron el -- Estado de Guerrero y Guanajuato con cifras que oscilan de 1,054 a 1,053, Puebla e Hidalgo de 704 a 1,053, Veracruz, Tamaulipas, Coahuila, Sonora, Sinaloa, --- Nayarit y Jalisco de 353 a 703 casos y el resto de la población fueron los que- presentaron una cantidad menor. Reportándose un total de 16,889 casos para este año. (27,28).

En lo que va de 1990 se han registrado 22,906 casos de sarampión, 21,803 - casos más en el periodo de 1989 y 21,704 casos más que en el acumulado esperado de acuerdo a la mediana de los últimos 5 años. (27). Fig. 5 .



FUENTE: DIRECCION GENERAL DE ESTADISTICAS S.P.P., Y D.G.E., S.S.A.

FIGURA 4 .

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LA MORTALIDAD POR GRUPO DE EDAD EN LA
REPUBLICA MEXICANA.
(1978-1982).

Los estados que han presentado mayor número de casos son Veracruz con 2491 Guerrero con 2377, Tabasco 1957, D.F. 1740, Estado de México 1257, Colima 1096- y Jalisco con 1033 casos (hasta la semana epidemiológica No.15, 14 de abril de- 1990). (27).

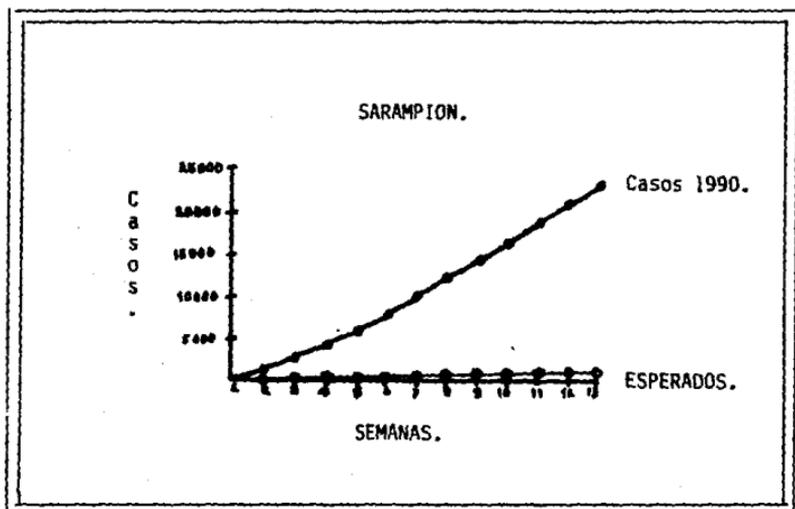


FIGURA 5.

CASOS ACUMULADOS DE SARAMPION COMPARADOS CON LOS CASOS ESPERADOS DE ACUERDO A LA MEDIANA DE LOS ULTIMOS 5 AÑOS (27).

6.- PREVENCIÓN Y CONTROL

La historia de la elaboración de la vacuna antisarampionosa viva atenuada empezó en 1954 cuando Enders y Peebles consiguieron propagar el virus en cultivos celulares humanos a partir de un niño enfermo de 13 años de nombre David Edmoston. Dichos autores obtuvieron mediante 24 pases sucesivos en células renales y 28 pases en células amnióticas humanas una variable ligeramente atenuada, llamada cepa ---- Edmoston. El sistema de cultivo que permitió la atenuación del virus fué de 6 pases en cultivo de embrión de pollo, 13 pases en cultivo de fibroblastos de embrión de pollo, en los que la alteración de la citopatogenicidad se acompañó de una enfermedad casi asintomática en los monos inoculados, y lo que fué más importante; fué la aparición de anticuerpos neutralizados y fijadores del complemento tal como ocurren en las infecciones con virus no atenuados. (33)

Algunos años más tarde Katz y Enders consiguieron atenuar un poco más esta cepa, através de pases en fibroblastos de embrión de pollo que dieron origen a las cepas Edmoston A y B. De ellas se han derivado innumerables cepas que por atenuación posterior han servido para generar nuevas cepas utilizadas en casi todo el mundo, por ejemplo: Beckenham en Inglaterra. Milovanovic en Yugoslavia y en particular la cepa Schwarz. (16,25).

La cepa Schwarz fué obtenida en 1961 y aprobada en 1965, deriva de la cepa Edmoston A después de 85 pases en tejidos embrionarios de pollo a 32° C. Se han utilizado otros sustratos como células renales de perro dando origen a la vacuna antisarampionosa de la cepa MORATEN, o en células diploides humanas para la cepa Edmoston Zagreb (Yugoslavia). Hace poco más de una década se consiguió esta cepa para su producción en México, utilizando para ello células diploides de pulmón de -

embrión humano (MRC-5). Esta cepa fué utilizada por Sabín, Flores, Aréchiga y - Fernández de Castro en sus ensayos en México con la vacuna en aerosol. (32,35, - 52).

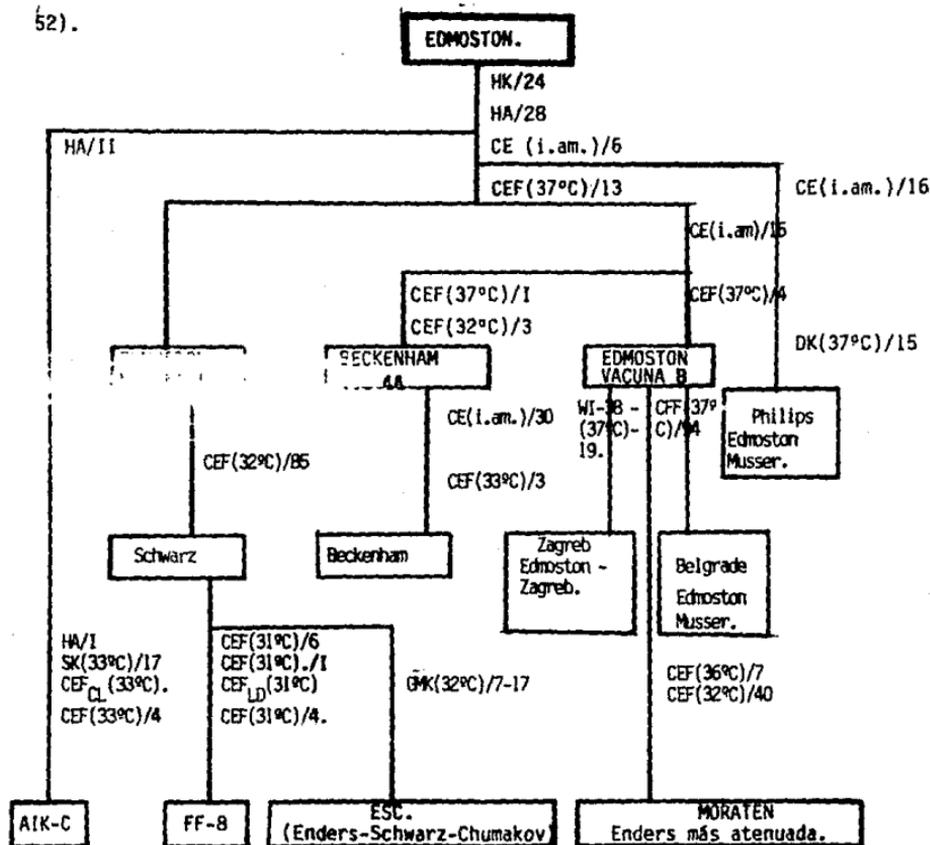


FIGURA 6 .

CEPAS DE VIRUS DE SARAMPION DERIVADAS DE CEPA EDMOSTON.

Los métodos de cultivo, la temperatura de crecimiento y el número de pases utilizados en la preparación de los virus se indican encima del nombre de cada cepa de virus vacunal. Abreviaturas: -HK-cultivo de células renales humanas; HA-cultivo de células amnióticas humanas; SK-cultivo de células renales de oveja; CE(i.am.)-cultivo en el líquido intraamniótico; CEF-cultivo fibroblástico de células de embrión de pollo; DK-cultivo celular de riñón de pato; WI-33-células diploides humanas; GMK-cultivos celulares renales de mono; CL-reproducción clónica; y LD-dilución limitante. (25).

Existen cepas vacunales atenuadas que no derivan de las originales, ejemplo de éstas son las Leningrado-4 y la Leningrado-16 de Smorodinstev que han seguido un modelo similar al de la original de Edmoston. Las cepas Toyoshima y Sugiyama utilizando el embrión de pollo, células renales de mono, la conjuntiva humana y células renales de bovino. La U.R.S.S.-58 de Fadeeva que utilizó solo la atenuación en células renales de cobayo. (25,33).

En un principio se intentó el empleo de vacunas con virus muertos, pero se observó que la inmunidad conferida era muy transitoria además se requiere mayor número de dosis y en ocasiones produce sensibilidad. Actualmente lo aceptado y de uso general es el empleo de las vacunas atenuadas de las que existen varios tipos las cuales ya han sido descritas anteriormente y se encuentran esquematizadas en la Figura. 6 (29).

Las vacunas vivas o atenuadas son las de mayor uso, sin embargo, los productores de éstas deben tener mucho cuidado para alcanzar un grado adecuado de atenuación, para asegurar la ausencia de virus contaminantes. (7).

La producción de la vacuna Edmoston Zagreb en México se elabora en células MRC-5 que fueron recibidas en INV en Febrero de 1975 por cortesía del Dr. Jacobs del Medical Research Council de Londres, posteriormente en Septiembre de 1975 se obtuvo la semilla de trabajo de virus Edmoston Zagreb proporcionada por el Dr. Erik del Instituto de Inmunología de Zagreb, Yugoslavia. Después de una etapa de investigación y desarrollo tecnológico que abarcó 3 años de labores, se inició en 1978 la producción regular de la vacuna en el INV. (49).

Las vacunas atenuadas se ven bloqueadas por la inmunidad transplacentaria conferida por la madre, por lo que es aconsejable administrarlas una vez que dicha inmunidad ha desaparecido, para asegurarse que el inmunizante no sea intervenido por ésta causa. (12,35). En cuanto a la persistencia de los anti --

cuerpos maternos se ha observado que la declinación de éstos, hasta llegar a -- niveles séricos no detectables se presenta a edades mas tempranas en los lactan-- tes de los países en vías de desarrollo que en los países altamente desarrolla-- dos. Halsey ha planteado que la malnutrición en los niños de los países subde-- sarrollados podría propiciar una degradación metabólica de los anticuerpos ---- maternos en el lactante, como un mecanismo complementario que les permitiría a-- éstos conservar selectivamente sus propias reservas de proteínas. Esto ha sido-- demostrado en estudios hechos por Calero, Alonso y De Mucha que ontuvieron en -- uno de los primeros estudios de seroconversión a la vacuna Edmoston B efectua-- dos en México, hasta un 63.6 % de inmunización exitosa en los lactantes vacu-- nados a los 6 meses de edad, 92.7 % en los niños de 7 meses y 95 % en los de 8 meses de edad. (3,12,22,45,52).

Estudios hechos en México han encontrado mayor frecuencia de seroconver-- sión en los niños prematuros, que en los de término, cuando ambos grupos son -- vacunados contra el sarampión entre los 6 y 12 meses de edad, lo cual se atri-- buye a la transferencia pasiva de los anticuerpos maternos que es menor en los-- prematuros. (12).

Por lo que respecta a la cepa Schwarz, Weibel ha descrito una frecuencia - de seroconversión a esta vacuna de 90 % en niños sanos de 8 meses a 13 años de-- edad; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha reportado ---- hasta 100 % de éxito con la aplicación de la vacuna Schwarz en niños con una -- media de edad de 18.7 meses, estudiados en Canadá, Checoslovaquia, Suiza, Yugo-- eslavia y Nigeria.

En México el Programa Nacional de Inmunización contra el Sarampión se ---- inició en 1973; la inmunización activa se realizó con la vacuna antisarampio-- nosa de virus atenuados (cepa Schwarz) la vacuna que se aplica actualmente es -

llofilizada con virus vivos y sobreatenuados de sarampión. La elaboración de la vacuna se lleva a cabo en fibroblastos de embrión de pollo y se produce en el - INV de la Secretaría de Salud, según procedimiento y métodos de la "Dow Chemical Company"; cada dosis de ésta vacuna contiene no menos de 1,000 DICT 50/0.5- ml. de virus vacunales titulados, teniendo a la cepa Enders B como referencia.- (7,29).

La dosificación comprende una inyección de 0.5 ml. de la vacuna recons----- truida, aplicada por vía subcutánea preferentemente con aguja y jeringa dese--- chable. (29).

La inmunización activa contra el sarampión se aplica a niños susceptibles, preferentemente a los 9 meses de edad, sin embargo la vacunación puede efectuar se después de ésta edad. La vacuna confiere inmunidad duradera a la mayoría de los individuos por lo que se considera que no es necesaria la revacunación. (10 29).

7.- DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico clínico del sarampión es tan evidente que es muy raro solicitar ayuda del laboratorio. Sin embargo, puede establecerse un diagnóstico --- temprano antes de que aparezca el exantema, por la demostración de células ---- gigantes multinucleadas en los frotis teñidos del moco nasal; su especificidad puede comprobarse por tinción con anticuerpos fluorescentes. (15,38).

El virus puede aislarse con dificultad de la nariz, garganta, conjuntiva o sangre durante el periodo prodrómico y hasta dos días después de la aparición -

del exantema. Después es inútil intentar el aislamiento del virus, excepto ---- quizá de la orina. El cultivo primario de riñón de feto humano, o de amnios, -- son los más útiles. Los cambios citopáticos pueden necesitar una semana para -- aparecer. (15).

En los últimos años en el I.N.V. 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, el cual se desarrolla entre 5-10 días después de la inoculación de material infectado, los cultivos aparentemente negativos pueden ser sometidos 2 semanas des--pués de la inoculación para establecer un diagnóstico definitivo. (7,38).

CUADRO 1.

SISTEMAS DE AISLAMIENTO PARA EL VIRUS DEL SARAMPION.

TIPO DE MUESTRA.	INOCULACION DE:	OBSERVACION DE:	IDENTIFICACION.
Sangre.	C.P.R.M.	E.C.P.	Neutralización del E.C.P.
Secresiones nasales.	Células amnióticas humanas. Hep-2 c	Sincitios.	Fijación de -- complemento.
Exudado faríngeo.	Células de riñón de embrión humano.	Transformación fusiforme de - células poligonaes.	I.H.

El diagnóstico serológico puede hacerse comparando el suero del periodo -- agudo y el de convalecencia mediante valoración del título de I.H., fijación - de complemento y prueba de neutralización viral. (14,15).

Algunos estudios han indicado que ELISA es más sensible que IH, pero ésta - última es la principal forma de detección de anticuerpos antisarampión. La --- prueba de antihemolisina y ELISA ha sido reportado que es tan sensible como la - prueba de neutralización viral por lo que se considera un indicador relativo -- del estado inmune contra el virus de sarampión. (31,48).

La prueba de Hemaglutinación Pasiva con eritrocitos de mono sensibilizados con la hemaglutinina de sarampión y mezclados con glutaraldehído reportaron ser sensibles y específicos en la detección de anticuerpos de sarampión. Estudios - recientes han reportado que la prueba de Hemaglutinación Pasiva utilizando --- eritrocitos de oveja es no solo más sensible que la prueba de Neutralización -- sino además es útil en el diagnóstico para la infección reciente de sarampión.- (21,48).

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 IH, 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.

CUADRO 2

PRUEBAS SEROLOGICAS PARA LA DETECCION DEL VIRUS DE SARAMPION.

PROCEDIMIENTO.	P R I N C I P I O .
Neutralización viral.	Los anticuerpos neutralizan la infectividad previniendo la absorción del virus.
Inhibición de la hemaglutinación.	Los anticuerpos inhiben la hemaglutinación-viral cubriendo el virus.
Inmunodifusión.	Los anticuerpos y los Antígenos solubles se difunden el uno hacia el otro en el agar y producen líneas visibles de precipitado donde los Antígenos y los Anticuerpos homólogos están presentes en proporciones óptimas.
Fijación de complemento.	Los complejos Antígenos-Anticuerpos se unen al complemento, el cual después de esto, no está disponible para la lisis de los glóbulos rojos de carnero por la hemolisina.
Anticuerpos fluorescentes.	Capacidad de los Anticuerpos de unirse a -- compuestos derivados de los fluorocromos -- que en presencia de un Antígeno y al hacerlos reaccionar con luz U.V. nos da una ---- reacción fluorescente.
ELISA.	Se basa en el uso de Anticuerpos ó Antígenos que se adhieran a una fase sólida, los cuales sirven para capturar el Antígeno ó Anticuerpo correspondiente en el líquido -- problema. El complejo Antígeno-Anticuerpo -- que se forma es detectado por medio de un Anticuerpo conjugado a una enzima, se adiciona el sustrato adecuado para la enzima -- utilizada y la degradación de aquel es medida fotométricamente y es proporcional a la concentración de Antígeno o Anticuerpo en el líquido problema.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a las frecuentes epidemias de sarampión que se han presentado en -- nuestro País, se hace necesario un estudio seroepidemiológico para evaluar el - título de anticuerpos antisarampión en la población infantil, debido a que:

- a).- En este grupo de edad a lo largo del tiempo se ha visto que se con--- centra mayor porcentaje de ataque, es por tanto, necesario identifi-- car: cual es la proporción de niños a nivel nacional que tienen inmu- nidad ya sea por vacunación o por enfermedad.
- b).- Qué grupo de niños por año de edad está más desprotegido con el fin - de dirigir a ellos las siguientes campañas de vacunación:
- c).- Conocer las regiones del País que permanezcan con mayor proporción de niños de ésta edad, desprotegidos y por lo tanto susceptibles de ---- padecer la enfermedad, con el fin de que se refuercen las acciones de inmunización en dichas regiones.

O B J E T I V O S

III.- OBJETIVOS

- 1.- Establecer la situación que prevalece respecto al sarampión, en niños-menores de 5 años de edad por entidad federativa de la Zona Centro de la República Mexicana.

- 2.- Estimar la distribución y frecuencia de la seropositividad que existe-hacia el virus de sarampión en éste grupo de edad a nivel nacional.

- 3.- Determinar la susceptibilidad que existe en los menores de 5 años de -edad por la infección de sarampión, en base a los niveles de anticuerpos protectores encontrados.

- 4.- Determinar si hay alguna tendencia del padecimiento en cuanto a sexo,- en los niños de dicha edad.

- 5.- Contribuir en la evaluación de los Programas Nacionales de vacunación-Antisarampionosa.

MATERIALES Y METODOS

IV.- MATERIALES Y METODOS.

A).- MATERIALES.

1).- Material Biológico.

a).- Sueros de niños menores de 5 años de edad recolectados en 1987, que son una submuestra de la E.N.S.; la manera ha sido conservada 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 I.N.V.

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 fué donado por el C.D.C. 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 sérica bovina fracción V.

2).- Material de Laboratorio.

a).- Surtido de vidriería.

- Pipetas estériles de 1, 2, 5, 10 y 20 ml.
- Vasos de precipitado de 100, 150 y 200 ml.
- Matraces aforados de 200, 500 y 1000 ml.

- matraces volumétricos de 100,200,500 y 1000 ml.
 - tubos de ensayo.
 - probetas de 100 ml.
 - tubos graduados de centrifuga.
- b).- Viales de polipropileno de 1.5 ml.
- c).- Equipo de microtitulación.
- placas de microtitulación de poliestireno de 96 pozos de fondo en -- "U".
 - micropipetas calibradas "Linbro" de 25 y 50 microlitros.
 - micropipetas "Finnpipette" ajustable de 50-200 microlitros.
 - "Linbro" de 12 canales para microtitulación - 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.
- d).- Bulbos y perillas de seguridad.
- e).- Frascos de vidrio de varios tamaños.
- f).- Pinzas.
- 3).- **Aparatos.**
- a).- Baño de vapor "Chicago Surgical" and Electrical.
 - b).- Microcentrifugas ' Eppendorf ' 5415.
 - c).- Agitador magnético ' Corning ' PC 35.
 - d).- Centrifuga refrigerada ' Damon-IEC, CO DPR 6000 '
 - e).- Incubadoras ' Thelco ' Mod. 6 M.
 - f).- Agitador de placas ' Minishaker ' horizontal Dinotech P.
 - g).- Espejo para lectura de microtitulación ' Cooke Products '.

- h).- Agitador mecánico para tubos ' Dinattech Products '.
- i).- Congeladores a -20y-70°C 'RHEEM,REVCO,Ultra Low ' Mod.ULT 1185 BLT.
- j).- Equipo de filtración ' Millipore ' con filtro de 0.22 um.
- k).- Flujo laminar vertical ' VECO ' Mod. FL 135.
- l).- Bomba de vacfo ' Gelman ' Mod.13152.

4).- Soluciones y Reactivos.

- a).- Solución de Alsever modificada.
- b).- PBS.
- c).- PBS albúmina 1 % (diluyente).
- d).- Hidróxido de sodio y ácido clorhídrico ambos 1 N.

(ver preparación de las soluciones anteriores en el apéndice I).

B).- METODOS.

1).- Preparación de los eritrocitos.

a).- 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, se quitó la aguja y la sangre se colocó en un frasco que contenía suficiente solución de Alsever. Para obtener una proporción de un volúmen de sangre por 4 volúmenes de solución de Alsever. La sangre se almacenó a 4° C durante no más de una semana.

b).- Lavado.

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

a 1500 rpm/15 minutos, se iluminó el sobrenadante y las células se resuspendieron en PBS, los eritrocitos se lavaron 3 veces con solución de Alsever y ---- después del tercer lavado, se eliminó el sobrenadante y se calculó el volúmen de paquete celular y posteriormente se prepararon suspensiones al 0.4 % en PBS ---- albúmina al 1 % y al 50 % en PBS.

2).- Tratamiento de los sueros.

a).- Se colocaron 0.05 ml. de suero problema en un tubo vial de polipropi--- leno de fondo cónico.

b).- Se adicionaron 0.125 ml. de PBS a cada tubo.

c).- Se diluyeron los sueros a una temperatura de 50°C durante 30 minutos.

d).- Se enfriaron los tubos a 4°C durante 15 minutos.

e).- Con una micropipeta de volúmen variable (50-250), se adicionaron 0.025 ml. de una suspensión de eritrocitos de mono al 50 %, se agitaron cuidadosamente para mezclar los eritrocitos en el suero diluído.

f).- Se incubaron los tubos a 4°C durante 24 horas, agitando ocasionalmente. También se pueden incubar a la misma temperatura durante 1 hora obteniendose --- buenos resultados.

g).- Pasado este tiempo se decantó el sobrenadante y se guardó para la ---- prueba; el suero queda preparado con una dilución 1:4 desechando así los eritrocitos que han quedado sedimentados.

3).- Titulación del antígeno.

(por medio de la prueba de HEMAGLUTINACION).

Mecanismo: La hemaglutinación es causada por la unión de sitios específicos virales (hemaglutinina), con receptores específicos de la membrana de los glóbulos rojos (N- acetil galactosamina). En este proceso 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 receptores celulares, los cuales tienen afinidad por el antígeno viral, por lo que en ésta unión se forman puentes entre el antígeno y los eritrocitos para constituir una red, -- ocasionando de este modo la hemaglutinación. (14). Figura 7 .

El objetivo de esta prueba es determinar la dilución del antígeno que --- contiene 1 UHA, la cual se encuentra en la más alta dilución que causa hema--- glutinación completa (el método se realiza por triplicado). Una vez determinada ésta, se realizan las diluciones pertinentes del antígeno pues este deberá--- contener 4 UHA para poder ser utilizado en la prueba de I.H. Figura 8 .



FIGURA 7 .

REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MECANISMO DE LA HEMAGLUTINACION.

Procedimiento para la prueba de hemaglutinación:

a).- Se preparó una dilución 1:5 del antígeno comercial con PBS albúmina al 1 % y se dejó estabilizando a 4°C durante toda la noche (se puede dejar 1 hora solamente, obteniendo buenos resultados).

b).- En una placa de microtitulación de poliestireno de 96 pozos de fondo en "U" se adicionaron 0.025 ml. de PBS-Alb. 1 % a los pozos del 2 al 12, colocando la placa horizontalmente.

c).- Se adicionaron 0.05 ml. del antígeno diluido 1:5 al pozo 1.

d).- Utilizando pipetas dilutoras de volumen fijo (0.025 ml.), se hicieron diluciones seriadas dobles del primero al último pozo desechando los 0.025 ml. de la última dilución.

e).- Se adicionaron 0.025 ml. de diluyente a cada pozo del antígeno diluido.

f).- Se adicionó 0.05 ml. del diluyente a 5 pozos adicionales para control de eritrocitos.

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

h).- Para mezclar la suspensión y eliminar burbujas se colocó la placa en un agitador durante unos minutos.

i).- Se cubrió la placa y se incubó a 37°C/1 hora.

j).- Se colocó la placa a temperatura ambiente, después de 15 minutos se tomó la lectura y se registró la dilución máxima donde se encontró aglutinación completa, la cual indica LUHA. Figura 8.

Los títulos para ésta prueba no deben diferir por más de una dilución triple, (si se observa una diferencia mayor la titulación debe repetirse).

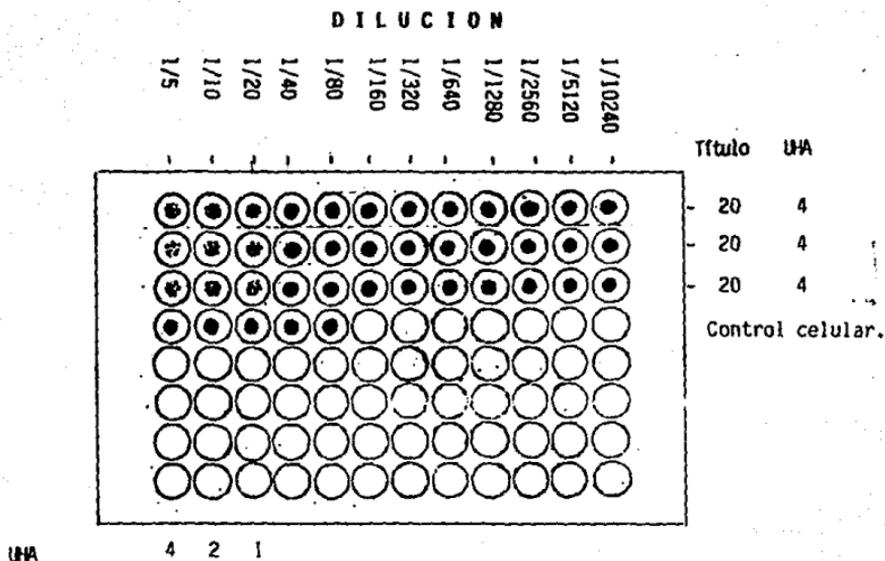


FIGURA 8 .

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA PRUEBA HEMAGLUTINACION.

El título obtenido debe concordar por lo menos en dos de las tres titulaciones

k).- Se calculó la dilución del antígeno para utilizar en la prueba de -- IHA que debe contener 4 UHA.

4).- Prueba de INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION para sarampión.

Mecanismo: Se basa en la capacidad que tienen ciertos anticuerpos de ---- neutralizar la actividad hemaglutinante de un virus. La prueba de I.H. 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:  Figura 9 (15).

Procedimiento para la prueba de la I.H. :

a).- Para cada muestra de suero, se marcó una hilera de 6 pozos en las -- plâcas de microtitulación, usando 5 pozos para las diluciones del suero diluido 1:4 en el primer pozo hasta la dilución 1:64 (pozo 5), el pozo 6 es el control de cada suero.

b).- Se adicionó 0.025 ml. de diluyente a todos los pozos excepto al ---- primero.

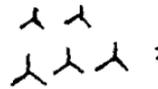
c).- Se colocaron 0.05 ml. de cada suero tratado (diluido 1:4) en el ---- primer pozo y 0.025 en el último pozo (control de suero).

d).- Utilizando una pipeta diluctora de volúmen fijo (0.025 ml.), se ---- prepararon diluciones dobles seriadas en los pozos del 1 al 5.

VIRUS HEMAGLUTININANTE.

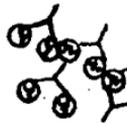


+

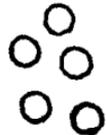


Anticuerpos
antisarampión.
(diluido).

⇒



+



Glóbulos
rojos.

⇓



LECTURA DE LA PRUEBA.



+



+



+



+



-

--- Concentración decreciente de anticuerpos --->

FIGURA 9 .

REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MECANISMO DE LA PRUEBA DE ~~TI~~ .

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

f).- Se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora.

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

h).- Se incubó nuevamente pero ahora a 37°C/1 hora.

i).- Se colocó la placa a temperatura ambiente; 15 minutos.

Después de ese tiempo se tomó la lectura. El título de anticuerpos séricos es la más alta dilución que inhibe completamente la hemaglutinación.

Fig. 10.

5).- Controles para la prueba de I.H.

a).- Suero control positivo.

Se incluyó un suero comercial conocido que contenía anticuerpos Inhibidores de la hemaglutinación, 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.

b).- Suero control negativo.

Se incluyó también un suero que no contenía anticuerpos Inhibidores de la hemaglutinación, el cual debe ser probado y tratado en forma idéntica a los sueros de la prueba I.H. Si el suero no muestra hemaglutinación, la prueba debe considerarse como inválida.

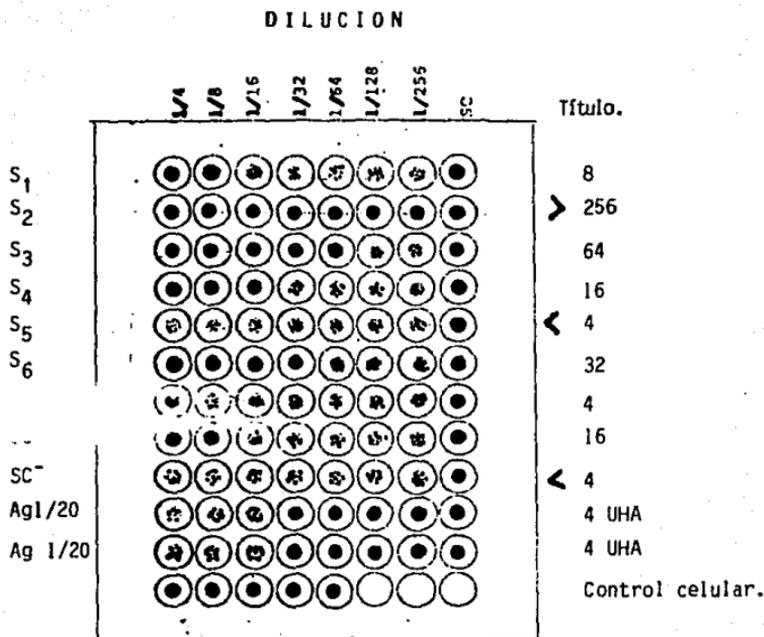


FIGURA 10 .

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA PRUEBA DE INHIBICION DE LA
HEMAGLUTINACION PARA SARAMPION

c).- Control de suero problema.

Se realizó un control para cada suero problema tal como se describió en la prueba de IH., con el fin de determinar anticuerpos inespecíficos en los sueros problema.

d).- Control de plasma de mono.

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

e).- Control Celular (eritrocitos de mono).

Se adicionaron 0.05 ml. de diluyente a 5 pozos y 0.05 ml. de la suspensión de eritrocitos al 0.4 %. Se realizó la prueba a 37°C/1 hora, ésto se realizó junto con la prueba de IH. No debe aglutinar éste.

f).- Retrotitulación del antígeno.

Se adicionó 0.025 ml. de diluyente en los pozos del 2 al 5 en tres hileras consecutivas de las placas de microtitulación.

Se adicionaron 0.05 ml. de la dilución del antígeno que contiene 4 UHA, al primer pozo de cada hilera.

Se diluyó el antígeno del primero al quinto pozo, utilizando pipetas dilutoras de volúmen fijo (0.025).

Se adicionó 0.025 ml. de diluyente a cada pozo.

Se incubó a temperatura ambiente 1 hora junto con la prueba.

Se colocó a cada pozo 0.05 ml. de la suspensión de eritrocitos al 0.4 %.

Se incubó a 37°C/1 hora junto con la prueba.

Se colocó a temperatura ambiente 15 minutos y se tomaron las lecturas de aglutinación. Una aglutinación completa en los pozos del 1 al 3 indican que si se utilizaron 4 unidades UHA del antígeno en la prueba. Si se utilizan más de 8 UHA o menos de 4 UHA la prueba debe considerarse como inválida.

R E S U L T A D O S

V.- RESULTADOS

Se trabajaron 17 entidades federativas con la finalidad de concluir el estudio del sarampión como padecimiento integrante de la E.N.S. Dichas entidades las hemos agrupado convencionalmente en la Zona Centro de la República Mexicana. Figura 11 .

A principios de 1989, se concluyó el estudio de los estados que comprendieron la Zona Norte y Sur del país, y cuyo análisis está incluido en un trabajo que antecede a éste. Asimismo, se inició el estudio de las entidades restantes (Zona Centro), siendo éstas últimas el objeto primordial del presente estudio. Finalmente ambos trabajos nos permitirán conocer la situación actual que presenta la República Mexicana con respecto al sarampión. (7).

La población de estudio de ésta zona fué de 3,247 muestras de suero de niños menores de 5 años de edad, de los cuales 1,603 muestras correspondieron al sexo masculino y 1,644 al sexo femenino distribuidos en las cuatro edades estudiadas. El número de muestras trabajadas casi igual para cada sexo, sin embargo, no fué así para cada edad, pues el mayor número de muestras recibidas pertenecieron a los niños de 4 años. CUADRO 3.

En el CUADRO 4 se pueden observar los estados trabajados, el número de muestras recibidas para cada uno de ellos y su correspondiente porcentaje de seropositividad encontrado en éste estudio. Esta a su vez nos muestra que las entidades en las que se encontró un porcentaje de seropositividad mayor al 80% fueron Jalisco, Colima, Hidalgo, Tlaxcala, Morelos y Aguascalientes, así como también el que mostró menor porcentaje de seropositividad fué el estado de Puebla.

Los resultados obtenidos por cada entidad federativa se muestran en el --- CUADRO 5 al 21. Estos mismos datos se resumen en forma global para la Zona Centro en el CUADRO 22, en el cual se puede observar que se obtuvo un total de --- 2,551 muestras seropositivas y 696 muestras seronegativas, las cuales corres--- ponden a un porcentaje de 78.56 y 21.44 respectivamente.

Dentro de la seropositividad obtenida se observó, que el mayor número de --- muestras presentaron un título de 1:16. Esto se aprecia mejor en el CUADRO 21 y se encuentra esquematizado en la FIGURA 12 .

En el CUADRO 24 se indica el porcentaje de seropositividad de cada uno de los estados con respecto a la edad, en la cual se observa un 59.26 % de sero--- positividad para los niños de 1 año, 75.51 % para los niños de 2 años, 83.52 % para los de 3 y 84.99 % para los niños de 4 años de edad. La representación --- gráfica de los datos contenidos en éste cuadro aparecen en la FIGURA 13 en la que se puede observar que los porcentajes de seropositividad para los niños de 1 año de edad van desde un 33.33 % hasta un 84.61 %, para los niños de 2 --- años de edad de un 48.38 % a un 94.59 %, para los niños de 3 años de edad de un 70.76 % a un 92.3 % y para los niños de 4 años de edad de un 65.08 % a un 92.72 es decir, la seropositividad va aumentando conforme a la edad. En los interva--- los que se acaban de indicar no se eliminan errores de diversa índole que pudie--- ron haberse cometido desde el momento en el que se tomó la muestra e incluso a lo largo del proceso.

Para determinar datos más precisos se calcularon estadísticamente inter--- valos de confianza para la población de los niños menores de 5 años de edad de la zona centro de la República Mexicana, dichos intervalos aparecen en el ---- CUADRO 25 y fueron determinados conforme a la Metodología que aparece en el --- Apéndice II.

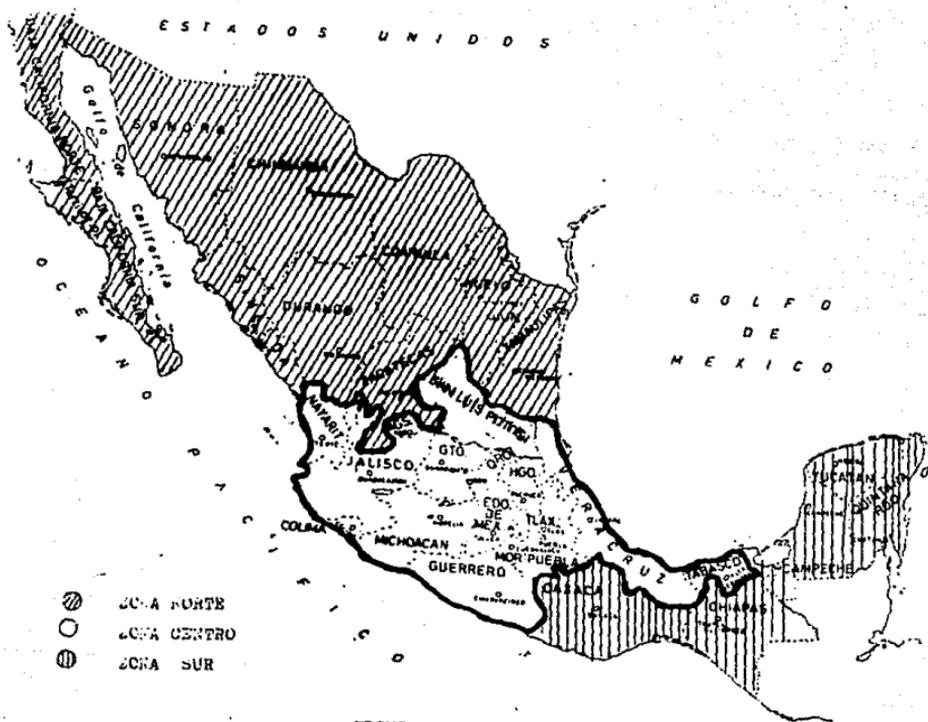


FIGURA 11
 ZONAS GEOGRAFICAS EN LAS QUE SE DIVIDIO LA REPUBLICA
 MEXICANA PARA EL ESTUDIO DE SARAMEPION.

CUADRO 3

POBLACION ESTUDIADA DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA
DISTRIBUIDA POR SEXO Y EDAD.

(1989-1990).

SEXO.	MASCULINO.		FEMENINO.		TOTALES.	
EDAD.	No.muestras recibidas.	%	No.muestras recibidas.	%	No.muestras recibidas.	%
1	246	7.57	234	7.2	480	14.78
2	383	11.79	363	11.18	746	22.97
3	468	14.41	496	15.27	964	29.69
4	506	15.58	551	16.97	1,057	32.55
TOTALES.	1603	49.36	1644	50.63	3,247	100

CUADRO 4

FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION EN 17
ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA EN NIÑOS
MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD.
(1989-1990).

ESTADO.	MUESTRAS TRABAJADAS.	MUESTRAS. SEROPOSITIVAS.	PORCENTAJE DE SEROPOSITIVIDAD
PUEBLA.	195	138	70.77
TABASCO.	330	258	78.18
GUERRERO.	159	118	74.21
MICHOACAN.	214	169	78.97
MORELOS.	109	93	85.32
COLIMA.	129	105	81.39
AGUASCALIENTES.	129	112	86.82
VERACRUZ.	198	151	76.26
HIDALGO.	166	136	81.92
QUERETARO.	172	139	80.81
S. L. P.	184	145	78.80
TLAXCALA.	110	192	83.63
EDO. DE MEX.	252	198	76.57
NAYARIT.	122	95	77.86
GUANAJUATO.	291	217	74.57
JALISCO.	319	258	80.87
D. F.	168	127	75.59
TOTALES:	3,247	2,551	78.56

FRECUENCIA DE SERONEGATIVIDAD Y TITULOS DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION
EN 3 ESTADOS DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA
DISTRIBUIDOS EN BASE A SEXO Y EDAD.

CUADRO 5 PUEBLA.

EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	2	2	0	4	4	8	11
	F	1	1	0	2	1	3	
2	M	9	6	1	16	7	23	44
	F	9	6	1	16	5	21	
3	M	12	10	7	29	8	37	77
	F	9	15	6	30	10	40	
4	M	11	7	3	21	15	36	63
	F	10	8	2	20	7	27	
TOTAL.	M	44	25	11	70	34	104	195
	F	29	30	9	68	23	91	
TOTAL.		73	55	20	138	57	195	

CUADRO 6 TABASCO.

EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	6	10	7	23	6	29	58
	F	3	6	9	18	11	29	
2	M	11	7	9	27	10	37	79
	F	3	13	11	27	15	42	
3	M	8	15	18	41	9	50	99
	F	2	16	20	38	11	49	
4	M	5	12	20	37	3	40	94
	F	6	15	26	47	7	54	
TOTAL.	M	30	44	54	128	28	156	330
	F	14	50	66	130	44	174	
TOTAL.		44	94	120	258	72	330	

CUADRO 7 GUERRERO.

EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	0	3	0	3	8	11	24
	F	2	3	0	5	8	13	
2	M	2	8	1	11	6	17	34
	F	4	8	1	13	4	17	
3	M	4	16	3	23	3	26	48
	F	7	7	4	18	4	22	
4	M	5	17	2	24	6	30	53
	F	6	13	2	21	2	23	
TOTAL.	M	11	44	6	61	23	84	159
	F	19	31	7	57	18	75	
TOTAL.		30	75	13	118	41	159	

FRECUENCIA DE SERONEGATIVIDAD Y TÍTULOS DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION
EN 3 ESTADOS DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA
DISTRIBUIDOS EN BASE A SEXO Y EDAD.

CUADRO 8

MICHOACAN.

EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	3	7	2	12	11	23	42
	F	1	7	2	10	9	19	
2	M	4	11	6	21	6	27	44
	F	2	7	5	14	3	17	
3	M	1	8	13	22	4	26	61
	F	2	9	22	33	2	35	
4	M	5	12	10	27	6	33	67
	F	4	11	15	30	4	34	
TOTAL.	M	13	38	31	82	27	109	214
	F	9	34	44	87	18	105	
	TOTAL.	22	72	75	169	45	214	

CUADRO 9

MORELOS.

EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	3	3	0	6	3	9	20
	F	3	7	0	10	1	11	
2	M	4	0	0	4	2	6	13
	F	1	5	0	6	1	7	
3	M	2	11	4	17	3	20	39
	F	3	10	3	16	3	19	
4	M	3	8	7	18	1	19	37
	F	2	8	6	16	2	18	
TOTAL.	M	12	22	11	45	9	54	109
	F	9	30	9	48	7	55	
	TOTAL.	21	52	20	93	16	109	

CUADRO 10

COLIMA.

EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	0	2	0	2	5	7	16
	F	0	3	1	4	5	9	
2	M	1	6	6	13	1	14	27
	F	1	4	6	11	2	13	
3	M	1	11	10	22	4	26	43
	F	1	5	9	15	2	17	
4	M	2	14	5	21	3	24	43
	F	2	6	9	17	2	19	
TOTAL.	M	4	33	21	58	13	71	129
	F	4	18	25	47	11	58	
	TOTAL.	8	51	46	105	24	129	

FRECUENCIA DE SERONEGATIVIDAD Y TITULOS DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION
EN 3 ESTADOS DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA
DISTRIBUIDOS EN BASE A SEXO Y EDAD.

CUADRO 11 AGUASCALIENTES.

EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	4	8	3	15	4	19	26
	F	0	2	2	4	3	7	
2	M	6	11	1	18	2	20	37
	F	6	9	2	17	0	17	
3	M	3	6	2	11	3	14	26
	F	2	5	4	11	1	12	
4	M	3	8	5	16	2	18	40
	F	2	12	6	20	2	22	
TOTAL.	M	16	33	11	60	11	71	129
	F	10	28	14	52	6	58	
	TOTAL.	26	61	25	112	17	129	

CUADRO 12 VERACRUZ.

EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	1	4	2	7	5	12	36
	F	0	5	5	10	14	24	
2	M	0	9	8	17	8	25	52
	F	3	7	12	22	5	27	
3	M	1	10	8	19	2	21	49
	F	2	9	11	22	6	28	
4	M	4	13	10	27	4	31	61
	F	2	11	14	27	3	30	
TOTAL.	M	6	36	28	70	19	89	198
	F	7	32	42	81	28	109	
	TOTAL.	13	68	70	151	47	198	

CUADRO 13 HIDALGO.

EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	2	4	1	7	4	11	22
	F	4	3	0	7	4	11	
2	M	6	6	2	14	4	18	47
	F	10	7	6	23	5	29	
3	M	5	8	1	14	1	15	38
	F	3	12	4	19	4	23	
4	M	1	13	5	19	4	23	59
	F	11	15	7	33	3	36	
TOTAL.	M	14	31	9	54	13	67	166
	F	28	37	17	82	17	99	
	TOTAL.	42	68	26	136	30	166	

FRECUENCIA DE SERONEGATIVIDAD Y TITULOS DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION
EN 3 ESTADOS DE LA ZONA DEL CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA
DISTRIBUIDOS EN BASE A SEXO Y EDAD.

CUADRO 14 QUERETARO.

EDAD ANOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.			SERONEGATIVOS.		TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	2	3	0	5	8	13	21
	F	1	3	1	5	3	9	
2	M	9	10	3	22	5	27	51
	F	7	10	1	18	6	24	
3	M	4	9	5	18	4	22	45
	F	4	12	4	20	3	23	
4	M	8	14	2	24	3	27	55
	F	1	17	9	27	1	28	
TOTAL	M	23	36	10	69	20	89	172
	F	13	42	15	70	13	83	
TOTAL.		36	78	25	139	33	172	

CUADRO 15 SAN LUIS POTOSI.

EDAD ANOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.			SERONEGATIVOS.		TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	2	5	1	8	7	15	24
	F	2	1	2	5	4	9	
2	M	9	6	4	19	5	24	43
	F	7	6	0	13	6	19	
3	M	10	9	2	21	3	24	54
	F	11	15	1	27	3	30	
4	M	12	9	1	22	3	25	63
	F	14	13	3	30	8	38	
TOTAL	M	33	29	8	70	18	88	184
	F	34	35	6	75	21	96	
TOTAL.		67	64	14	145	39	184	

CUADRO 16 TLAXCALA.

EDAD ANOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.			SERONEGATIVOS.		TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	3	5	0	8	2	10	13
	F	2	1	0	3	0	3	
2	M	7	4	0	11	5	16	31
	F	6	6	2	14	1	15	
3	M	1	3	3	7	2	9	26
	F	5	12	0	17	0	17	
4	M	1	12	5	18	4	22	40
	F	1	11	2	14	4	18	
TOTAL	M	12	24	8	44	13	57	110
	F	14	30	4	48	5	53	
TOTAL.		26	54	12	92	18	110	

FRECUENCIA DE SERONEGATIVIDAD Y TITULOS DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION
EN 3 ESTADOS DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA
DISTRIBUIDOS EN BASE A SEXO Y EDAD.

CUADRO 17 ESTADO DE MEXICO.

EDAD ANOS.	SEXO.	SERONEGATIVOS.				SEROPOSITIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	4	3	0	7	3	10	36
	F	8	8	1	17	9	26	
2	M	7	12	1	20	9	29	59
	F	10	12	3	25	5	30	
3	M	12	8	1	21	10	31	65
	F	12	10	3	25	9	34	
4	M	19	17	6	42	5	47	92
	F	18	22	1	41	4	45	
TOTAL.	M	42	40	8	90	27	117	252
	F	48	52	8	108	27	135	
TOTAL.		90	92	16	198	54	252	

CUADRO 18 NAYARIT.

EDAD ANOS.	SEXO.	SERONEGATIVOS.				SEROPOSITIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	2	1	0	3	3	6	18
	F	1	6	1	8	4	12	
2	M	4	6	0	10	2	12	22
	F	4	4	0	8	2	10	
3	M	7	10	4	21	4	25	49
	F	4	12	2	18	6	24	
4	M	4	7	1	12	1	13	33
	F	5	9	1	15	5	20	
TOTAL.	M	17	24	5	46	10	56	122
	F	14	31	4	49	17	66	
TOTAL.		31	55	9	95	27	122	

CUADRO 19 GUANAJUATO.

EDAD ANOS.	SEXO.	SERONEGATIVOS.				SEROPOSITIVOS.	TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.		
1	M	5	11	1	17	10	27	39
	F	2	3	1	6	6	12	
2	M	10	9	3	22	10	32	64
	F	7	13	2	22	10	32	
3	M	9	19	2	30	9	39	87
	F	9	23	9	41	7	48	
4	M	10	25	4	39	7	46	101
	F	7	21	12	40	15	55	
TOTAL.	M	34	64	10	108	36	144	291
	F	25	60	24	109	38	147	
TOTAL.		59	124	34	217	74	291	

FRECUENCIA DE SERONEGATIVIDAD Y TITULOS DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION
EN 3 ESTADOS DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA
DISTRIBUIDOS EN BASE A SEXO Y EOAD.

CUADRO 20 JALISCO.

EDAD AÑOS	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.		TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.			
1	M	4	4	4	12	11		23	47
	F	3	6	5	14	10		24	
2	M	4	15	9	28	11		39	68
	F	3	11	12	26	3		29	
3	M	4	21	27	52	9		61	106
	F	1	21	17	39	6		45	
4	M	1	22	20	43	4		47	98
	F	1	25	18	44	7		51	
TOTAL	M	13	62	60	135	35		170	319
	F	8	63	52	123	26		149	
TOTAL.		21	125	112	258	61		319	

CUADRO 21 DISTRITO FEDERAL.

EDAD AÑOS	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.		TOTALES.	
		1:4	1:16	1:64	No.mtas.	No.mtas.			
1	M	5	2	1	8	5		13	27
	F	3	7	0	10	4		14	
2	M	6	5	0	11	6		17	31
	F	7	4	0	11	3		14	
3	M	8	11	1	20	2		22	52
	F	8	11	2	21	9		30	
4	M	9	11	1	21	4		25	58
	F	9	15	1	25	8		33	
TOTAL	M	28	29	3	60	17		77	168
	F	27	37	3	67	24		91	
TOTAL.		55	66	6	127	41		168	

CUADRO 22

FRECUENCIA DE SERONEGATIVIDAD Y TITULOS DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION EN LOS NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA DISTRIBUIDOS EN BASE A SEXO Y EDAD.

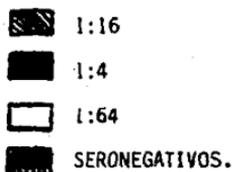
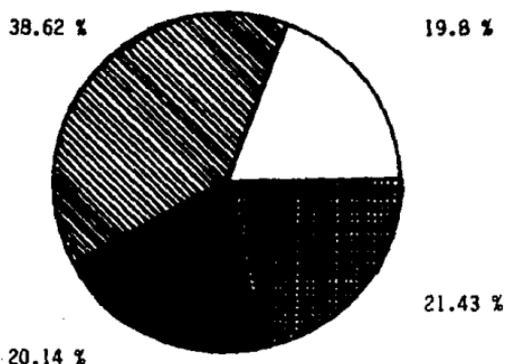
EDAD AÑOS.	SEXO.	SEROPOSITIVOS.				SERONEGATIVOS.		TOTALES.		
		1:4	1:16	1:64	No.mtas. %	No.mtas. %	POR SEXO.	POR EDAD.	%	
1	M	48	77	22	147 59.75	99	40.24	246	480	15.00
	F	36	72	30	138 58.97	96	41.20	234		
2	M	99	131	54	284 74.15	99	25.85	383	746	22.97
	F	90	132	64	286 78.78	77	21.21	363		
3	M	92	185	111	388 82.90	80	17.90	468	964	29.68
	F	85	204	121	410 82.66	86	17.33	496		
4	M	103	221	107	431 85.17	75	14.82	506	1059	32.61
	F	101	232	134	467 84.75	84	15.24	551		
TOTALES.	M	342	614	294	1250 38.49	353	10.87	1603	3247	100.00
	F	312	640	349	1301 40.6	343	10.57	1644		
TOTAL.		654	1254	643	2551 78.56	696	21.44	3247		

CUADRO 23

PROPORCION DE SERONEGATIVIDAD Y TITULOS DE SEROPOSITIVIDAD AL VIRUS DE SARAMPION ENCONTRADOS EN LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA EN LOS MENORES DE 5 AÑOS.

(1989-1990).

SERONEGATIVIDAD.		SEROPOSITIVIDAD.		
No.mtas.	%	título	No.mtas	%
696	21.4	1:4	654	20.1
		1:16	1,254	38.6
		1:64	643	19.8
696	21.4		2,551	78.5



FIGURA

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA DISTRIBUCION DE LOS TITULOS DE ANTICUERPOS AL SARAMPION ENCONTRADOS EN LOS DE 5 AÑOS DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA.

CUADRO 24

**PORCENTAJE DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION CON RESPECTO A LA EDAD
EN LAS 17 ENTIDADES FEDERATIVAS DE LA ZONA CENTRO
DE LA REPUBLICA MEXICANA.**

	ESTADO.	EDAD (AÑOS)			
		1	2	3	4
A	PUEBLA.	54.54	72.72	76.62	65.08
B	TABASCO.	70.68	68.35	79.74	89.36
C	GUERRERO.	33.33	70.58	85.41	84.90
D	MICHOACAN.	52.38	79.54	90.16	85.07
E	MORELOS.	80.00	76.90	84.61	91.89
F	COLIMA.	37.5	88.88	86.04	88.37
G	AGS.	73.07	94.59	84.61	90.0
H	VERACRUZ.	47.22	75.00	83.67	88.52
I	HIDALGO.	63.63	70.52	86.86	88.16
J	QUERETARO.	47.61	78.43	84.44	92.72
K	S. L. P.	54.16	74.41	83.88	82.53
L	TLAXCALA.	84.61	48.38	92.30	80.0
LL	EDO.DE MEXICO.	66.66	76.27	70.76	90.21
M	NAYARIT.	61.11	81.80	79.50	81.81
N	GUANAJUATO.	53.90	68.75	81.61	78.21
Ñ	JALISCO.	55.31	79.41	85.84	88.77
O	D. F.	66.66	70.96	78.84	79.31
	Xj	59.26	75.51	83.59	84.99

X..= 75.82

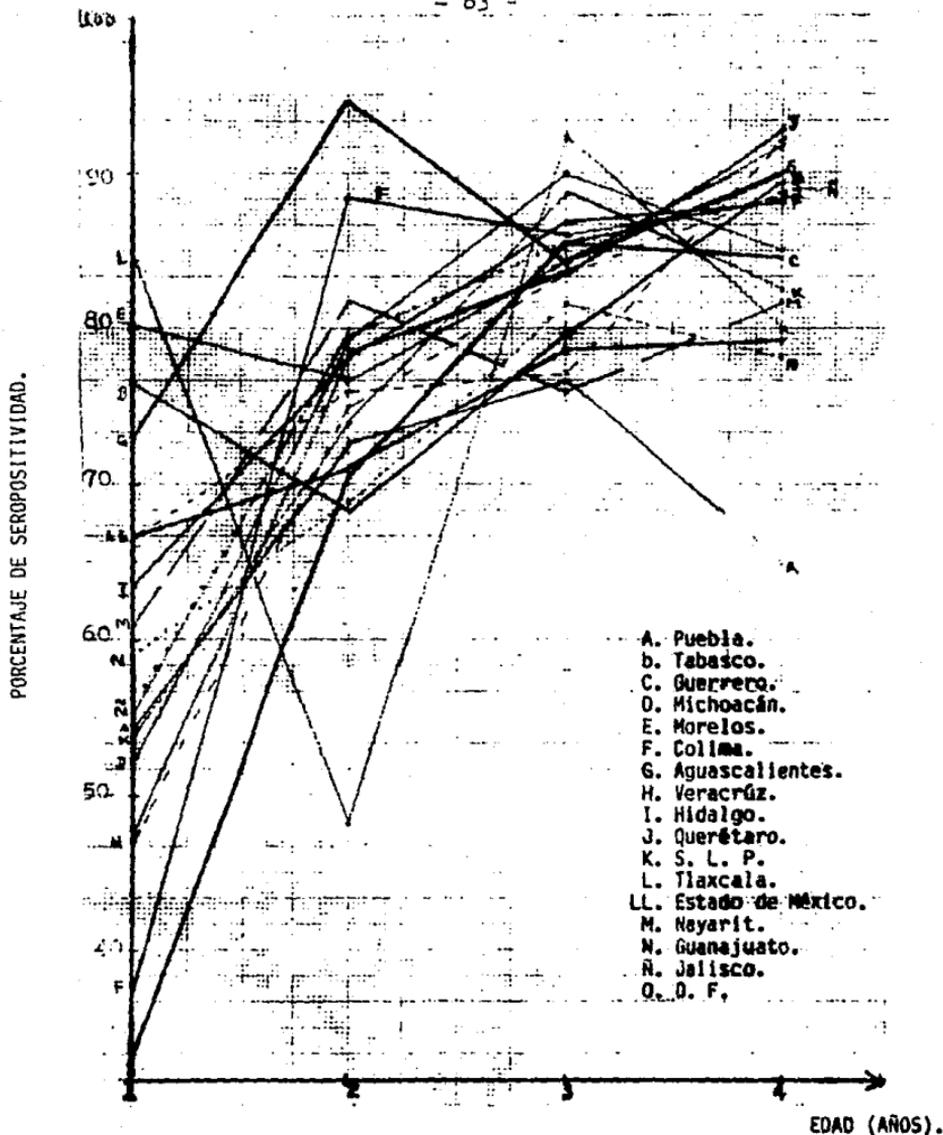


FIGURA 13 .

PORCENTAJE DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION CON RESPECTO A LA EDAD EN CADA UNO DE LOS 17 ESTADOS DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA.

CUADRO 25

INTERVALOS DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION PARA CADA UNA DE LAS EDADES ESTUDIADAS DE LOS NIÑOS DE LA ZONA CENTRO DE LA REPUBLICA MEXICANA.

EDAD AÑOS.	No.mtas. Seroposit.	No.mtas. Trabajadas.	*Intervalos de confianza.
1	285	480	53.54 54 65.20
2	570	746	72.37 73 80.47
3	798	964	79.72 80 85.94
4	900	1059	82.13 83 87.83
TOTALES.	2551	3247	76.68 77 80.43

* Intervalos con 99 % de confianza.

Con los datos de 1 CUADRO 22 se realizó un análisis de varianza (ver --- apéndice No.III) para determinar primero, si había una diferencia significativa entre las medias poblacionales que representan la seropositividad global --- encontrada para cada una de las edades estudiadas. Segundo, habiendo determinado lo anterior demostrar estadísticamente en que edad se encuentra la diferencia en la seropositividad con respecto a las otras.

$$n_j = 17$$

$$N = 68$$

$$q_1 = \sum_{j=1}^t n_j (X_j - X_{..})^2 \quad q_1 = 7101.0462$$

$$q_2 = \sum_{j=1}^t \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - X_j)^2 \quad q_2 = 5774.6272$$

Hipótesis:

Ho: $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ (No hay diferencia de la seropositividad con respecto a la edad).

Hi: No todas las μ_j son iguales (Si hay diferencia de la seropositividad con respecto a la edad).

$$\alpha = 0.01$$

Se rechaza Ho si $F < F_{\alpha}$

$$g.l. = (t-1, N-t).$$

$$F = \frac{\frac{q_1}{t-1}}{\frac{q_2}{N-t}}$$

$$F = \frac{7101.0462/4-1}{5774.7262/68-4} = 26.2331$$

$$F_{\alpha} = 2.76$$

Como $F = 26.2331 > F_{\alpha} = 2.76$

Se rechaza Ho (Si hay diferencia en cada una de las edades estudiadas).

Ya que se ha determinado que las medias sí difieren significativamente:

Se ordenan: $X_1 = 59.26$

$X_2 = 75.51$

$X_3 = 83.52$

$X_4 = 84.99$

$$S^2 = \frac{q_2}{N - t} \quad S^2 = 5774.7262/68-4 = 90.23$$

$$S_{\bar{x}} = S^2/n \quad S_{\bar{x}} = 90.23/17 = 2.30$$

$$gl. = N-t = 68-4 = 0.01$$

K			
q ₁	2	3	4
q	3.76	4.28	4.59
qS _{\bar{x}}	8.66	9.86	10.57

$K= 2 -- X_2 - X_1 = 75.51-59.26 = 16.25 > 8.66 \dots \text{ Sí hay diferencia.}$

$K= 2 -- X_3 - X_2 = 83.52-75.51 = 8.01 < 8.66 \dots \text{ No hay diferencia.}$

$K= 2 -- X_4 - X_3 = 84.99-83.52 = 1.47 < 8.66 \dots \text{ No hay diferencia.}$

$K= 3 -- X_3 - X_1 = 83.52-59.26 = 24.26 > 9.86 \dots \text{ Sí hay diferencia.}$

$K= 3 -- X_4 - X_2 = 84.99-75.51 = 9.48 < 9.86 \dots \text{ No hay diferencia.}$

$K= 4 -- X_4 - X_1 = 84.99-59.26 = 25.73 > 10.57 \dots \text{ Sí hay diferencia.}$

Por lo tanto los niños que presentan mayor diferencia en la seropositividad son los de un año de edad.

Se realizó un análisis de χ^2 con tablas de contingencia (ver apéndice VI) para determinar si existe una relación de la seropositividad con respecto al -- sexo.

Hipótesis:

H₀: No hay diferencia significativa en la seropositividad con respecto al -- sexo.

H₁: Sí hay diferencia significativa en la seropositividad con respecto al -- sexo.

FRECUENCIAS OBSERVADAS.

Sexo.	Seropositivos.	Seronegativos.	Totales.
Masculino.	1,250	353	1,603
Femenino.	1,301	343	1,644

FRECUENCIAS ESPERADAS.

Sexo.	Seropositivos.	Seronegativos.
Masculino.	$(1603/3247)2551=1259.4$	$(1603/3247)696=343.6$
Femenino.	$(1644/3247)2551=1291.6$	$(1644/3247)696=352.4$

$$\chi^2 = (1250-1259.4)^2/1259.4 + (1301. - 1291.6)^2/1291.6 + \\ (353 - 343.6)^2/343.6 + (343 - 352.4)^2/352.4 = 0.6464$$

Con g.l. (2-1) (2-1) = 1

y = 0.01

$\chi^2_{\text{tablas}} = 6.635$

Como $\chi^2 = 0.6464 \leq \chi^2_{\text{tablas}} = 6.635$ se acepta H_0

Por lo tanto no hay diferencia significativa de la seropositividad con --- respecto al sexo:

Esto quiere decir que encontramos similares cantidades de niños seropositi-
tivos masculinos como femeninos.

Se realizó un análisis de distribución χ^2 (ver apéndice v) para demostrar-
si la inmunidad contra sarampión en niños menores de 5 años es igual para cada-
uno de los 17 estados de la Zona Centro de la República Mexicana. Esto mismo se
realizó para las otras zonas (Norte y Sur).

Hipótesis:

H_0 : Todos los estados tienen el mismo porcentaje de seropositivos.

H_1 : No todos los estados tienen el mismo porcentaje de seropositivos.

Estado	Frecuencia. observada. (o_i)	Frecuencia. esperada. (e_i)	$\frac{(o_i - e_i)^2}{e_i}$
Puebla.	70.76 %	2551/3247=78.56 %	0.7744
Tabasco.	78.18 %	"	1.8380x10 ⁻³
Guerrero.	74.21 %	"	0.2408
Michoacán.	78.97 %	"	2.1397x10 ⁻³
Morelos.	85.32 %	"	0.5816
Colima.	81.39 %	"	0.1019

Aguascalientes.	86.82 %	2551/3247=78.56%	0.8684
Veracruz.	76.26 %	"	0.0673
Hidalgo.	81.92 %	"	0.1437
Querétaro.	80.81 %	"	0.644
S. L. P.	78.80 %	"	7.3319x10 ⁻⁴
Tlaxcala.	83.63 %	"	0.3272
Edo.de México.	78.57 %	"	1.2729x10 ⁻⁶
Nayarit.	77.86 %	"	6.2373x10 ⁻³
Guanajuato.	74.57 %	"	0.2026
Jalisco.	80.87 %	"	0.0679
D. F.	75.59 %	"	0.1122

3.5633

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i} = 3.5633 \text{ calculada.}$$

$$gl = 17 - 1 = 16$$

$$\chi^2 \text{ tablas} = 32.00$$

Al comparar éste valor con el obtenido en tablas

Como $\chi^2 \text{ calculada} \leq \chi^2 \text{ tablas}$ Se acepta H_0

Por lo tanto, todos los estados tienen el mismo porcentaje de seropositivos.

Por otra parte, en el CUADRO 24 se indica el porcentaje de inmunidad --- antisarampionosa de los niños menores de 5 años de edad en las 3 zonas en las --- que se dividió la República Mexicana para éste estudio encontrándose un porcentaje de seropositividad global para todo el país de 76.59, éste aparece esquematizado en la fig.14. En ésta se observa que la zona que presentó el más alto nivel de seropositividad fué la Zona Centro y la que presentó el más bajo fué ---

la Zona del Sur; sin embargo, dichas diferencias no son estadísticamente significativas. (7).

El nivel de anticuerpos encontrado en cada una de las zonas con respecto a la edad aparecen en el Cuadro 27. Al ser esquematizados estos datos se observa la tendencia que sigue la seroconversión en relación con la edad, dicha tendencia fué muy similar para las 3 zonas (FIGURA 15) (7).

CUADRO 26.

**PORCENTAJE DE INMUNIDAD ANTISARAMPIONOSA EN INFANTES MENORES DE 5 AÑOS
DE LAS ZONAS DE ESTUDIO DE LA
REPUBLICA MEXICANA.**

ZONA.	MUESTRAS TRABAJADAS.	MUESTRAS SEROPOSIT.	% DE SEROPOSIT.
Norte.	1,385	1,044	75.38
Centro.	3,247	2,551	78.56
Sur.	688	480	69.77
TOTALES.	5,320	4,075	
* MEDIA X			* 76.59

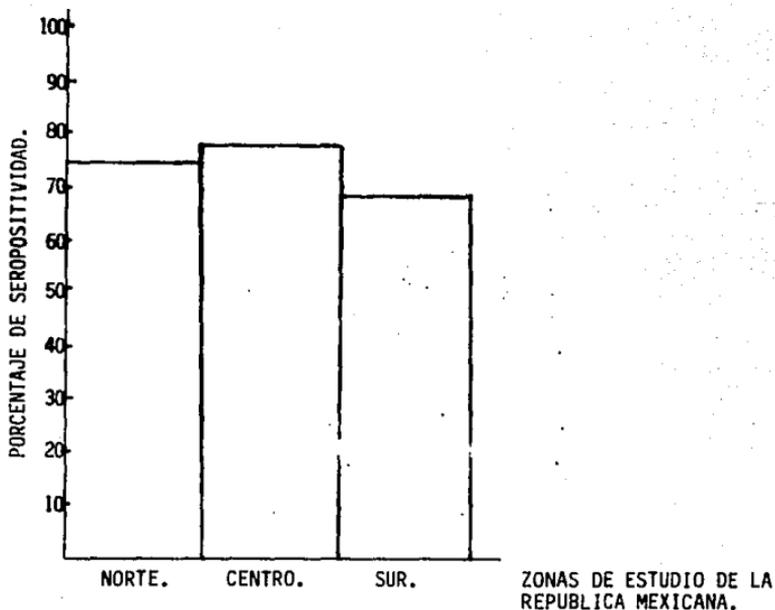


FIGURA 14 .

**FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS
EN LAS TRES ZONAS DE LA REPUBLICA MEXICANA.**

CUADRO 23.

NIVEL DE ANTICUERPOS ANTISARAMPIÓN ENCONTRADO EN LOS NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE LAS TRES ZONAS DE LA REPÚBLICA MEXICANA CON RESPECTO A LA EDAD.

ZONAS.	E D A D (AÑOS)			
	1	2	3	4
NORTE.	55.0	75.05	79.82	77.92
CENTRO.	59.26	75.51	83.89	84.99
SUR.	44.72	64.72	74.26	78.11
MEDIA \bar{x}	52.99	71.76	79.22	80.34
Cs	7.47	6.10	4.83	4.02

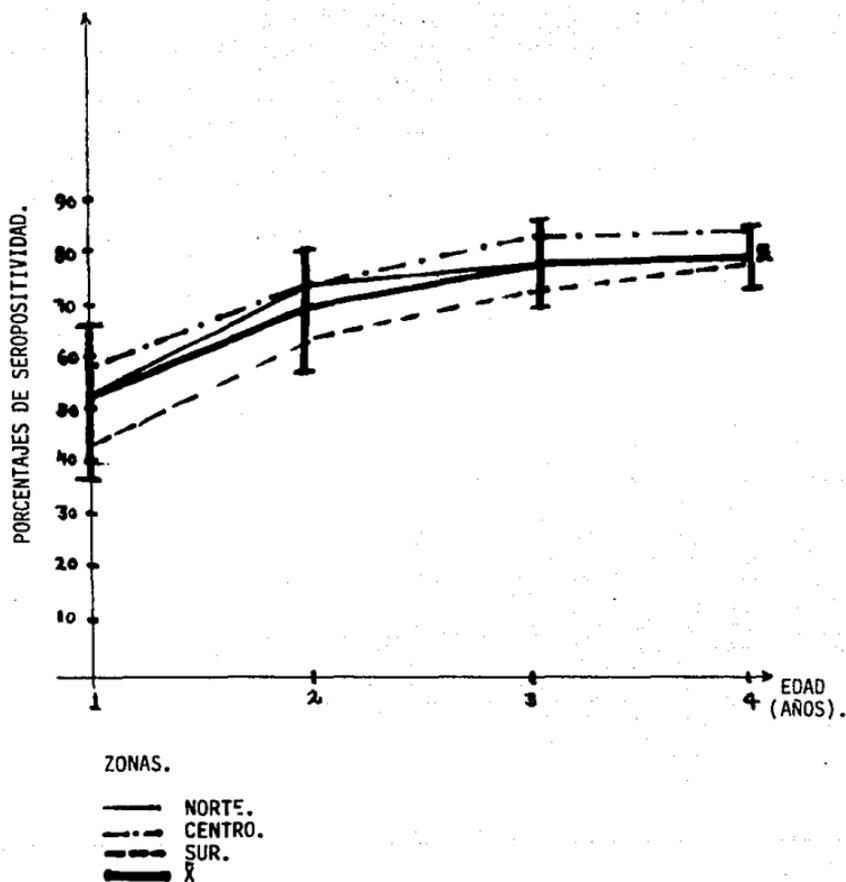


FIGURA 15

PORCENTAJE PROMEDIO DE LA SEROPOSITIVIDAD AL SARAMPION EN CADA UNA DE LAS EDADES ESTUDIADAS DE LOS NIÑOS DE LA REPUBLICA MEXICANA.

D I S C U S S I O N

VI.- D I S C U S I O N .

De acuerdo a los resultados presentados anteriormente, se obtuvo en general, un porcentaje global de seropositividad al sarampión de 78.56 % para los niños menores de 5 años de edad de la Zona Centro de la República Mexicana ---- utilizando la técnica de IH. Esto nos indica que el 21.44 % de la población --- estudiada es susceptible al padecimiento.

Los niños que presentaron el más bajo nivel de inmunidad fueron los niños- de 1 año de edad, con un 59.26 % de seropositividad, la cual fué aumentando --- conforme a la edad. Estadísticamente se demostró por la prueba de análisis de - varianza que estos niños fueron los que presentaron una diferencia significa--- tiva con respecto a los niveles de anticuerpos que presentaron los niños de 2,3 y 4 años de edad. Esto nos indica que los niños que se encuentran más propensos de padecer la enfermedad son los niños de 1 año, pues un 41.74 % de los niños - estudiados de ésta edad no poseen anticuerpos contra sarampión, éste hecho pudo haberse presentado tanto en niños vacunados como en no vacunados. En el caso de de que los niños hayan sido vacunados y no presenten niveles de anticuerpos, -- puede deberse a que los anticuerpos maternos transferidos pasivamente al niño,- hayan neutralizado al virus vacunal. Estudios en México han reportado que ----- dichos anticuerpos persisten en títulos neutralizantes aún en un 15 % de los -- niños de 1 año de edad. La concentración inicial de anticuerpos maternos se --- relaciona con la duración de la protección al lactante, sin embargo, no se sabe si otros factores influyen sobre la rapidez con que los niños pierden dichos -- anticuerpos y se vuelvan vulnerables al sarampión y sensibles a la vacuna ---- contra la enfermedad, tal vez la raza y el estado nutricional sean factores --- importantes.

Otras causas por las que no pudo haber funcionado la vacuna son problemas de inactivación del biológico por alteraciones en la cadena frigorífica o el estado de salud de los niños en el momento de administrar la vacuna.

En el caso de que hayan sido vacunados podemos atribuirlo en ocasiones a la negligencia de los padres de no aplicar la vacuna antisarampionosa en la edad recomendada, a la falta de acceso de las campañas a grupos de poblaciones pequeñas y aisladas que han contribuido a la acumulación de susceptibles. (54)

Se dice que el sarampión es una de las enfermedades infecciosas de mayor contagiosidad con tasas de ataque cercanas al 100 %, pues basta el contacto de pocos minutos para contraer la infección. Es por esto que el 21.44 % de susceptibles que resultó de éste estudio, es un grupo considerable que permite que el virus siga diseminándose y por consiguiente sigan presentándose brotes. (22).

Se ha reportado que la inmunidad de grupo que en la poliomielitis funciona satisfactoriamente cuando se alcanza un 80 % de inmunidad, no tiene importancia profiláctica en el caso de sarampión, tan es así que se han informado brotes epidémicos en comunidades donde la proporción de niños vacunados era de por lo menos el 90 %, tal es el caso de Jalisco y Colima, que fueron estados que presentaron niveles de anticuerpos mayores al 80 % y sin embargo, hasta abril de 1990 se encuentran en el grupo de estados que han presentado el mayor número de casos de sarampión. (18, 26, 27, 28 y 43).

El intervalo de confianza poblacional para la proporción de seropositivos de la Zona Centro de la República Mexicana, se encuentra entre 76.69% ~~76.69~~ 80.43% el cual se considera como un parámetro estimativo para determinar la seropositividad, sin embargo, el intervalo encontrado para las 17 entidades que comprende ésta zona, oscila entre 70.76 y 86.82 %.

Estadísticamente no se encontraron diferencias significativas en los niveles de anticuerpos de las 17 entidades federativas trabajadas, esto indica que el grado de susceptibilidad en toda la zona es homogéneo. Esto ha sido corroborado con los últimos reportes de la D.G.E.S.S.A., los cuales indican que los estados que han presentado el mayor número de casos pertenecen a ésta zona, tal es el caso de Veracruz, Distrito Federal, Estado de México, Guerrero, entre otros. Sin embargo, esto no excluye que las otras dos zonas (Norte y Sur), estén exentos de sufrir brotes epidémicos como es el caso de Yucatán, Campeche, Chihuahua y Baja California Norte, que han presentado un número considerable de casos. (27).

Es de vital importancia que las autoridades sanitarias tomen en cuenta estos resultados para reforzar las campañas de vacunación principalmente en las entidades que mostraron menores porcentajes de seropositividad, para limitar el paso de susceptibles a otros grupos de edad. (54).

La prueba de IH utilizada en este estudio es el procedimiento serológico de elección para el diagnóstico de sarampión. Es una prueba altamente sensible y específica, además, posee otras ventajas como son rapidéz, economía y sencillez.

En el presente trabajo se encontró que el 58.76 % de muestras seropositivas mostraron títulos \leq 1:16 y el 19.8 % restante presentaron títulos \geq 1:64, los primeros los podemos atribuir a una inmunidad inducida por vacuna y los últimos están asociados principalmente a enfermedad. Se dice que las cepas vacunales producen títulos más bajos que la infección natural, así también se ha publicado que cuando una población vacunada no está en contacto con el virus natural, los promedios geométricos de los títulos descienden dos o tres veces al cabo de dos o tres años. (47).

Estudios efectuados en Latinoamérica han considerado que los títulos 1:10 indican una reacción suficiente para conferir una protección duradera, porque se consideró que después de la disminución normal del título a la mitad o a la cuarta parte de su valor durante el año posterior a la vacunación, sería el título más bajo que otorgaría inmunidad estable. Sin embargo, después del primer año los títulos de anticuerpos contra sarampión permanecen notablemente estables durante el resto de la vida.

Estudios hechos en Latinoamérica han reportado que los títulos superiores a 1:2 por lo general no resultan reforzados por una nueva exposición a los virus del sarampión, porque esos valores impiden la replicación del virus y porque la cantidad de antígeno en una dosis infectante o en una dosis de vacuna es en sí misma insuficiente para estimular el sistema inmunológico, por consiguiente, los niños que presentan esos títulos mantendrán solo valores bajos durante toda su vida. (18).

Algunos investigadores han demostrado que con el tiempo el título de anticuerpos llegan a negativizarse. Un título de 1:5 acompañado de una prueba negativa anterior a la vacunación indica la existencia de cierta reacción. Sin embargo, se encontró que probablemente la reducción normal de títulos que se produce después de la vacunación dejaría a esos niños sin una inmunidad protectora de anticuerpos. (23).

Por otra parte, al comparar las 3 zonas de estudio para éste padecimiento, se encontró que la zona que presentó el nivel de inmunidad más bajo, fué la zona Sur con un porcentaje de 69.77 de seropositividad, siguiéndole la Zona Norte y siendo la Zona Centro la que presentó el más alto nivel de inmunidad, obteniéndose así un 76.59 % de seropositividad global para toda la población de niños menores de 5 años de edad de la República Mexicana.

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Estadísticamente está demostrado que la diferencia entre zonas no es lo suficientemente significativa para decir que hay una mayor susceptibilidad en una zona o en otra.

La posibilidad de erradicación del sarampión sigue pareciendo poco probable a corto plazo, pero es evidente que la solución teórica actual no es muy complicada: La cobertura universal de los niños susceptibles. En la práctica esta solución es difícil de llevar a cabo y toca a las autoridades de salud del país su realización. La obligación de tener que presentar la cartilla de vacunación completa para el ingreso a guarderías, jardines de niños y escuelas, puede ser de gran ayuda para conseguir éste objetivo.

A nivel de consultorios privados, los médicos generales y pediatras deben de cooperar logrando una cobertura completa de sus pacientes, ya sea enviándolos a los puestos de vacunación del Sector Salud o si ellos aplican las vacunas teniendo mucho cuidado en el manejo adecuado de los biológicos y de su aplicación a las edades indicadas. (22).

Una posibilidad futura y que se está investigando, es la utilización de vacunas antisarampión en aerosol, con las cuales se podría inmunizar a los lactantes sin interferencia con los anticuerpos maternos, además que la administración sería menos traumática. (22, 12).

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

VII.- CONCLUSIONES.

- 1.- Estadísticamente no se encontraron diferencias significativas en los niveles de inmunidad de las 17 entidades federativas que componen la Zona del Centro, lo cual indica que el grado de susceptibilidad es homogéneo para toda la zona.
- 2.- La proporción de seropositividad encontrada para cada una de las 3 zonas estudiadas en la República Mexicana, mostraron niveles de inmunidad al sarampión similares, encontrándose un ligero descenso en la Zona Sur, obteniéndose así un promedio de 76.59 % de seropositividad para toda la República Mexicana.
- 3.- En la distribución de la susceptibilidad al sarampión no se encontraron diferencias en cuanto a sexo, sin embargo, se encontró que los niños de un año de edad son los que presentaron menor porcentaje de anticuerpos al sarampión y por lo tanto, son los más susceptibles de padecer la enfermedad.
- 4.- El nivel de inmunidad hacia el sarampión encontrado en la República Mexicana, no es el adecuado para garantizar el control de ésta enfermedad, debido a que se requieren tasas de cobertura de vacunación cercanas al 100 % para evitar el acumulo de susceptibles a edades posteriores y romper la cadena de contagiosidad de éste padecimiento.
- 5.- De acuerdo a los títulos de anticuerpos, se determinó que en la mayoría de la población estudiada, se presentó inmunidad contra sarampión, obtenida por vacunación, demostrada por un 60 % de títulos menores o

iguales a 1:16, en tanto que la infección por virus silvestre es muy -
baja.

5.- Se sugiere ampliar la edad del grupo blanco para la vacunación anti---
sarampionosa, desde los 6 meses hasta los 10 años de edad, indicando -
que a los primeros es necesario revacunarlos al cumplir los 12 meses -
posteriores a la aplicación del biológico.

7.- Consideramos que la vacuna que se está aplicando en México es de buena
calidad y alta efectividad, por lo que los principales problemas que -
se tienen para controlar el sarampión son la no inmunización, las ----
bajas coberturas de vacunación, la aplicación inapropiada de la vacuna
a la población objetivo y el ...

A P E N D I C E S .

VIII.- APENDICES.

APENDICE I (Soluciones y Reactivos).

a).- Solución de Alsever-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-IN; si el pH es mayor de 6.2 ajustar con HCl IN; esterilizar por filtración a través de una membrana de millipore de 0.22 μm ó por autoclave a 10 lb.de presión (115°C) por 15 min.

b).- PBS pH = 7.2

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

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

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

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 g.de NaOH disueltos en un litro de agua destilada.

e).- Acido Clorhídrico 1N.

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

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

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

En éste caso n es el tamaño de muestra que debe ser 25, p es el porcentaje muestral, q = 1-p, y Z_0 esta dado por la siguiente tabla:

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

APENDICE III (Método para el análisis de varianza).

El análisis de varianza se usa con 2 fines diferentes:

- 1.- Estimar y probar hipótesis acerca de las varianzas de poblaciones.
- 2.- Estimar y probar hipótesis acerca de medias de población.

Existen 2 tipos de diseños que son: los diseños completamente aleatorizados (CA) y el diseño de bloques completamente aleatorizados.

Representación simbólica de los datos.

		TRATAMIENTO.				
		1	2	3	t	
Observaciones.		X_{11}	X_{12}	X_{13}	X_{1t}	
		X_{21}	X_{22}	X_{23}	X_{2t}	
		X_{n1}	X_{n2}	X_{n3}	X_{nt}	
Total.		T.1	T.2	T.3	T.t	T...
	Media.	X.1	X.2	X.3	X.t	X...

Los símbolos que se usan en ésta tabla se definen como sigue:

X_{ij} - La i-ésima observación que recibe el j-ésimo tratamiento.

$$i = 1, 2 \dots n_j \quad j = 1, 2 \dots t$$

$$T_{.j} = \sum_{i=1}^{n_j} X_{ij} \quad X_{ij} = \text{total de la j-ésima columna.}$$

$$X_{.j} = \frac{T_{.j}}{n_j} = \text{Media de la j-ésima columna.}$$

$$T_{...} = \sum_{j=1}^t T_{.j} \quad T_{.j} = \sum_{i=1}^t \frac{n_j}{i=1} \quad X_{ij} = \text{Total de todas las observaciones.}$$

$$X_{...} = \frac{T}{N} \quad N = \sum_{j=1}^t n_j$$

HIPOTESIS: Las hipótesis que pueden probarse bajo este método son:

La hipótesis nula de que todas las medias de grupo (población) o tratamientos son iguales contra la alternativa de que los miembros de al menos una pareja no son iguales, esto es:

$$H_0 : 1 = 2 + \dots + t$$

H_A : No todas las j son iguales.

Después de elegir un nivel de significancia adecuado, se procede como --- sigue:

$$q = SC_{total} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_{...})^2 = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} x_{ij}^2 - \frac{T_{...}^2}{N}$$

en dos partes q_1 y q_2 , esto es:

$$q_1 = SC_{entre} = \sum_{j=1}^k n_j (\bar{x}_{.j} - \bar{x}_{...})^2 = \sum_{j=1}^k \frac{T_{.j}^2}{n_j} - \frac{T_{...}^2}{N}$$

$$q_2 = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_{.j})^2$$

N = No. total de observaciones.

t = No. de tratamientos.

Se rechaza H_0 si $R.V = F = \frac{\frac{q_1}{t-1}}{\frac{q_2}{N-t}} \quad F_{gl} = (t-1, N-t)$

APENDICE IV. Método de Student-Newman-Kuels.

Método SNK

Este método es utilizado cuando en un análisis de varianza para determinar diferencias significativas entre varias medias, concluimos que sí difieren ---- significativamente, es decir, se rechaza H_0 . Nuestra siguiente pregunta será: - ¿Cuáles parejas de medias difieren significativamente y cuáles no?

El procedimiento es como sigue:

1.- Se ordenan las K medias en forma ascendente.

$$x_1 \quad x_2 \quad x_3 \quad \dots$$

2.- Calculamos una estimación del error estándar de la media utilizando la media de los cuadrados del residuo como estimación de σ^2 . El número-

de repeticiones por tratamiento es sustituido por n.

$$S_{\bar{x}} = \frac{S^2}{n} \quad \text{donde } S^2 = \frac{q^2}{N-t}$$

3.- Buscamos los correspondientes valores de q en la tabla para los diferentes valores de K con grados de libertad N-t

4.- Construimos la tabla:

K	2	3	..	t
q				
q	$S_{\bar{x}}$			

5.- Se comparan las diferencias entre las parejas con la diferencia crítica correspondiente.

$X_t - X_1$?	q_t	$S_{\bar{x}}$
$X_t - X_2$?	q_{t-1}	$S_{\bar{x}}$
.....			
$X_2 - X_1$?	q_2	$S_{\bar{x}}$

y así se determinan las parejas significativamente distintas.

(11,50).

APENDICE V (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 o un experimento confirman la distribución hipotética o 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 frecuen--- cias 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 éste valor se debe comparar con un valor de tablas determinado por un nivel de significancia (α) y grados de libertad (gl) = No.de categorías - 1. (11,50).

APENDICE VI (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). (11,50).

(gl) = (No.de renglones)-(No.de columnas -1). (α) = C%

B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Aaby, P.: Introduction to Community Studies of Severe Measles. Comparative-Test of the Crowding/Exposure Hypothesis. Rev. Infect. Dis. 10(2).p.451(1988)
- 2.- Aaby, P., Bukh, J.: Further Community Studies on the Role Over Crowding and -- Intensive Exposure on Measles Mortality. Rev. Infect. Dis. 10(2)p.474-477 ---- (1988).
- 3.- Aceves, S.D.: Estudio de la persistencia de inmunidad trasplacentaria anti sarampión. Salud Pub. Mex. 18(6)p.973-980 (1976).
- 4.- Akhatib, G., and Briedis, J.D.: The Predicted Structure of the measles virus hemagglutinin. Virology 150(2)p.479-490(1986).
- 5.- Albrecht, P., Ennis, F.H., Saltzman, E.J. y Krugman, A.S.: Persistence of measles antibody beyond twelve months; Mechanism of persistence. J. Pediatrics. 91.p 715-719 (1977).
- 6.- Andrewes, C., y Pereira, G.H.: Viruses of Vertebrates. 3th.ed. Published by -- Williams and Wilkins Company, Baltimore U.S.A. p 237-242(1988).
- 7.- Arellano, P.A., Bugarín, G.J.C.: Utilización de la Técnica de Inhibición de -- la Hemaglutinación en Salud Pública para la determinación del nivel de --- inmunidad contra sarampión en niños menores de 5 años de edad. Tesis de -- Licenciatura, QFB. FESC, U.N.A.M. (1989).
- 8.- Bellini, J.W., Englund, G., Rozenblatt, S., Arnheiter, H. and D. Richardson.: --- Measles virus P gene codes for two proteins. J. Virology. 53(3) p.908-919 ---- (1985).
- 9.- Bohn, W., Rutter, G., Hohenberg, H., Mannweiler, K. and Nobis, P.: Involvement of -- measles virus, studies on cytoskeletons of infected cell. Virology. 149(1) p. 91-106 (1986).
- 10.- Brunell, P.A.: Measles Vaccine-One or two Doses. Pediatrics. 81(%) p.722-- 723 (1988).
- 11.- Daniel, Wayne.: Bioestadística. Ed. Limusa p.213-220 (1983).

- 12.- Díaz, O.J.L., Zárate, A.M.L.: Valdespino, G.L.L., Cárdenas, A.V.M. y Ruiz, M.C. Seroconversión de la vacuna antisarampionosa en niños de 8 a 18 meses de edad. Bol.Med.Hosp.Infant.Mex. 43(9) p.526-531 (1986).
- 13.- Dirección General de Medicina Preventiva: Reunión de Planeación de la Fase Intensiva ampliada de vacunación antisarampionosa. Secretaría de Salud. -- México (1989).
- 14.- Dulbecco, R., Bernard, D.: Tratado de Microbiología, 2/a.ed. Salvat Editores p.1365-1372. España (1983).
- 15.- Fenner, F., White, D.O.: Virología Médica. 2/a.Ed.La Prensa Médica Mexicana. p.253-260 (1981).
- 16.- Fernández, de Castro, J.: El sarampión en México; En simposio Internacional sobre Inmunizaciones contra sarampión. Pub.Cient. O.P.S. 477 p.41-46(1985)
- 17.- Fernández de Castro, J.: Logros en el esfuerzo para controlar el sarampión en México. Epidemiología. 1(2) p.1-7(1981).
- 18.- Ferraz, J.J., Gómez, J.N., Manceau, F.: Índices de conversión sérica y títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna antisarampionosa en niños latinoamericanos de seis a doce meses de edad. Bol.of.Sanit.Panam. 94 (30) p.-224-236 (1983).
- 19.- Fields, Bernard, N.: Virology. Raven Press Books. U.S.A. p.391-404 (1985).
- 20.- Fudenberg, H., R.A. Good, H.C. Goodman.: Primary Immunodeficiencies Report of a World Health Organization Committee. Pediatrics. 47.p.927-946 (1971).
- 21.- Gerlier, D., Garnier, F. and Forquet, F.: Haemagglutinin of measles virus: -- purification and storage with preservation of biological and immunological properties. J.Gen.Virol. 69.p.2061-2069 (1988).
- 22.- Guiscafré, G.H.: Sarampión. Persistencia de un problema. Bol.Med.Hosp.Infant Mex. 43(9) p.523-524. México (1985).
- 23.- Gutiérrez, G., Sepúlveda, A.J., Tapia, C.R., Pérez, H.R., Valdespino, J.L.: --- Encuesta Nacional Seroepidemiológica. I. Diseño conceptual y metodología. -- Salud Pub.Mex. 30, p.836-842 (1988).

- 24.- Griffin,D.E., Johnson,R.T., Tamashiro,V.G.: In Vitro. Studies of the Role of Monocytes in the Immunosuppression Associated with Natural Measles --- Virus Infectious. Clin.Immunopathol. 45.p.375-383 (1987).
- 25.- Hirayama,M.: Vacunas antisarampionosas utilizadas en el Japón. En simposio Internacional sobre inmunización contra el sarampión (1985).
- 26.- Informe Semanal: Dirección General de Epidemiología. 1(1). México (1989).
- 27.- Informe Semanal: Dirección General de Epidemiología. 1 (15) México (1990).
- 28.- Informe Semanal: Dirección General de Epidemiología. 52. México (1990).
- 29.- Instructivo para el manejo y aplicación de vacunas: Vacuna antisarampionosa de virus activos atenuados (Cepa Schwarz). Dirección General de Investigación en Salud Pública. p.47-50 (1975).
- 30.- Jawets,E. Melnick,J.L. y Adelberg,E.: Microbiología Médica. 11a.ed. El --- Manual Moderno. p.456-463. México (1985).
- 31.- Kleiman,B.M., Blackburn,L.C., Zimmerman,S.E.: Comparison of Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay for Acute for Measles with Hemagglutination Inhibition, Complement Fixation and Fluorescent-Antibody Methods. J.Clin.Microbiol. 2-(14). 147-152 (1981).
- 32.- Kumate,J., Gutiérrez,G.: Sarampión. 7/a.ed. Editorial Médica del Hospital-Infantil de México. p.229-241 (1980).
- 33.- Kumate,Jesús: Inmunidad-Inmunización-Vacunas. 2/a.ed. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México p.105-122. México (1979).
- 34.- Kumate,J., Sepúlveda,A.J.: El sarampión en México. Epidemiología. 1(1) p.-1-11 (1986).
- 35.- Krugman,R.A., Rosenberg,R., Mc.Intosh,K.,K., Hermann, K.L., White,J., --- Ennis,F.H. y Meyer,B.: Further Attenuated measles vaccines: The need for - revised recomendation. J.Pediatrics. 91.p.766-767 (1977).
- 36.- Krugman,S.: Vacunas antisarampionosas más atenuadas: características y --- utilización. En simposio Internacional sobre Inmunización contra el Sarampión. p.117-123 (1985).

- 37.- Las epidemias en México durante el siglo XVI: En symposium Ciba.Salud Pub Mex. 30(4) p.639-644 (1988).
- 38.- Lennette, E.H. and Schmidt, N.: Diagnostic Procedures for viral, Rickettsial and Chlamydial Infections. 5th.ed.American Public Health Association. --- U.S.A. p.665-693 (1979).
- 39.- Mata, J.L., Page, F.W.: Respuesta inmune al desnutrido con especial referencia al sarampión: En simposio Centroamericano sobre el sarampión y su vacuna. Pub.Cient.OPS. 31, 21-29 (1975).
- 40.- Mc.Murray, N.D., Loomis, A.S., Cazza, L.J. y Rey, H.: Influencia sobre la --- morbilidad y respuesta de anticuerpos despues de la vacunación contra el sarampión con virus vivos y atenuados. Bol.of Saint.Panam. 39(6) p.515- 522 (1980).
- 41.- Ménard, S.M., M.J.Colhaghi: A 51 Cr Microtest for cellular immunity. Transplantation. 14 (15) p.676-680(1972).
- 42.- Murray, D.L., Lynch, M.A.: Determination of immune Status to measles, rubella and varicella-zoster viruses among medical students: Assessment of --- Historical Information. Public Health Briefs. 78(7) p.836-838 (1980).
- 43.- Navarro, G.: Control de enfermedades transmisibles. 2a.ed.S.S.A. p.359-367-México (1975).
- 44.- Olivé, J.M., de Quadros, C., Castillo, C.J.: Sarampión en las Américas. --- Revisión de la situación de los últimos 30 años. Pan American Health --- Organization(1990).
- 45.- Organización Mundial de la Salud: Measles Immunity in the first year ---- after birth and the optimum age for vaccination in Kenyan Children, Bull WHO, 55, p.21-31 (1977).
- 45.- Ross, L.A.: Measles Encephalitis in an Immunized. Child J.Pediat. 90(1) p. 156-157 (1977).
- 47.- Ruz, G., Bustamante, J., Calvillo, M.: Seroepidemiología del sarampión, --- rubeola y parotiditis en la República Mexicana. Salud Pública de México. 20(1) p.19-27 (1978).