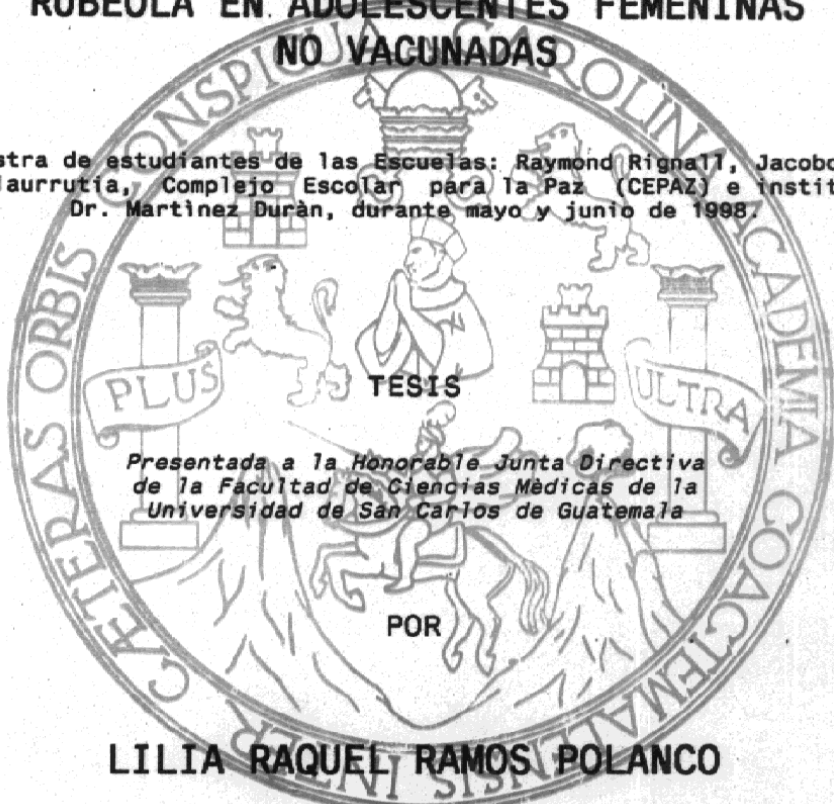


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DETERMINACION DE ANTICUERPOS IgG CONTRA
RUBEOLA EN ADOLESCENTES FEMENINAS
NO VACUNADAS

Muestra de estudiantes de las Escuelas: Raymond Rignall, Jacobo de Villaurrutia, Complejo Escolar para la Paz (CEPAZ) e Instituto Dr. Martínez Durán, durante mayo y junio de 1998



TESIS

*Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala*

POR

LILIA RAQUEL RAMOS POLANCO

En el acto de investidura de:

MEDICA Y CIRUJANA

Guatemala, agosto de 1998

05
T(7923)
C.4

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

H A C E C O N S T A R Q U E :

El (1a) PERITO CONTADOR, LILIA RAQUEL RAMOS POLANCO

Carnet Universitario No: 91-13532

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al título de Médico y Cirujano, el trabajo de tesis titulado:

DETERMINACION DE ANTICUERPOS Igg CONTRA RUBEOLA EN
ADOLESCENTES FEMENINAS NO VACUNADAS

trabajo asesorado por:

Doctor: MARIO ROBERTO PINTO

y revisado por:

Doctor: SALVADOR GRANADOS GANDARA

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, firman y sellan la presente ORDEN DE IMPRESION.

Guatemala, 22 de julio de 1998


Dr. José María Gramajo G.
COORDINADOR UNIDAD DE TESIS


DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

I M P R I M A S :

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DR. ROMEO ARNALDO VASQUEZ VASQUEZ
DECANO

DR. ROMEO ARNALDO VASQUEZ VASQUEZ 1
DECANO 1998 - 2002



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Universidad Universitaria, Zona 13

Guatemala, Centroamérica

Guatemala,

22

de

julio

1998

Doctor:

José María Gramajo Garméndez
Coordinador Unidad de Tesis
Facultad de Ciencias Médicas

Se le informa que el (la) PERITO CONTADOR

LILIA RAQUEL RAMOS POLANCO

Nombres y apellidos completos

Carnet No. : 91-13532 ha presentado el Informe Final de su trabajo
de tesis titulado:


DETERMINACION DE ANTICUERPOS IgG CONTRA RUBEOLA EN ADOLESCENTES

FEMENINAS NO VACUNADAS

Del cual autor, asesor(es) y revisor nos hacemos responsables por el contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos, así como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones expuestas.



Firma del estudiante



F. Asesor
Nombre completo y sello

Maria Belen Pineda

ENFERMERA Y CIRUJANA
COLEGIADA NO. 1791



R. Revisor
Nombre completo y sello
Reg. Personal 10369

DR. SALVADOR GRANADOS GAMBREA
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 8187



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Universidad San Carlos de Guatemala, Centroamérica

APROBACION INFORME FINAL

OF. NO: 118-98

Guatemala, 22 de julio 1998.

PERITO CONTADOR
LILIA RAQUEL RAMOS POLANCO
CARNET No. 91-13532
Facultad de Ciencias Medicas
USAC

Por este medio hago de su conocimiento que su Informe Final de Tesis,
titulado: **DETERMINACION DE ANTICUERPOS Igg CONTRA RUBEOLA EN
ADOLESCENTES FEMENINAS NO VACUNADAS**

ha sido RECIBIDO, y luego de REVISADO se ha establecido que cumple con
los requisitos contemplados en el reglamento de trabajos de tesis; por
lo que es autorizado para completar los trámites previos a su
graduación.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

"DID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. José María Gramajo Garzón
Coordinador Unidad de Tesis



NOTA. La información y conceptos contenidos en el presente trabajo es
responsabilidad única del autor.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
III. JUSTIFICACION	5
IV. OBJETIVOS	6
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	
1. DEFINICION	7
2. ETIOLOGIA	7
3. EPIDEMIOLOGIA Y FRECUENCIA	9
4. DIAGNOSTICO	11
5. PRONOSTICO	20
6. INMUNIZACION Y VACUNACION	21
VI. MATERIAL Y METODOS	23
VII. PRESENTACION DE RESULTADOS	28
VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	37
IX. CONCLUSIONES	38
X. RECOMENDACIONES	39
XI. RESUMEN	40
XII. BIBLIOGRAFÍA	41
XIII. ANEXOS	44

INTRODUCCION

La rubéola es una enfermedad viral aguda caracterizada por rash (exantema), y linfadenopatía auricular y suboccipital afectando a niños y adultos por igual. (4,14,18).

Además es una de las principales virosis que provoca anomalías congénitas y/o abortos espontáneos sobre todo si afecta en el primer trimestre del embarazo. (4,10,14,16, 18,21).

La rubéola congénita es una de las más serias enfermedades fetales provocando abortos en un 30-40% de los casos y afectación fetal severa en un 50 a 80% consistente en: retardo del crecimiento intrauterino, sordera, cataratas, defectos anatómicos cardíacos, ceguera, lesiones neurológicas severas. (4,14,18,21,26).

Su transmisión se realiza por medio de gotitas infectantes (Flugge) lo que se ve favorecido por el hacinamiento. (4,14).

Se reporta en la actualidad el 90 al 96% de adultos que poseen anticuerpos contra Rubéola, incorporado al esquema de vacunación de la Academia Americana de Pediatría. (18,21,26).

Tomando en cuenta que se describe el grupo materno-Infantil como el más numeroso de la población en general, así como el más susceptible a diversas enfermedades responsables de altas tasas de morbi-mortalidad o de secuelas limitantes, nos vemos obligados a establecer medidas preventivas incluyendo la vacunación contra la rubéola dentro de estas, para mejorar así la expectativa de vida en esta población.

El presente estudio tomó una población de 179 adolescentes femeninas no vacunadas contra rubéola de las escuelas que son áreas de práctica de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC durante los meses de mayo y junio de 1998, con el fin de determinar los niveles séricos de anticuerpos IgG contra Rubéola mediante el método de ELISA. Identificando: El porcentaje de adolescentes con anticuerpos protectores en un 81% y el 19% son susceptibles

a rubéola. Se presentó aumento de la susceptibilidad en etapas tempranas de la adolescencia. Además se documentó un 6% de adolescentes con antecedentes de la enfermedad, porcentaje bajo en comparación con el grado de inmunidad encontrada en la población, por lo cual suponemos que se adquirió por infección sub-clínica o bien no se realizó un diagnóstico correcto en el momento de la enfermedad.

Finalmente se concluye que el porcentaje de seropositividad en este estudio es de 81% y que el 19% aún son susceptibles. Debe ponerse atención que la población que se eligió son adolescentes no vacunadas, la cual es sumamente grande, por lo que se recomienda una adecuada vigilancia epidemiológica de la rubéola e implementar la aplicación de la vacuna para la erradicación de la enfermedad y prevención del Síndrome de Rubéola Congénito.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La rubéola (Sarampión alemán) es una enfermedad viral, leve, exantemática, contagiosa, benigna de tipo agudo, que afecta principalmente a niños y adultos. Presenta una gran variedad de síntomas tales como: fiebre, linfadenopatía retroauricular y cervical posterior, exantema en forma de pápulas que duran aproximadamente tres días ; en algunos casos puede haber dolor de garganta, artalgias y cefaleas. Su transmisión es por medio de las gotitas de flugge, viéndose favorecida por el hacinamiento (4,14, 18, 21,22).

Es una virosis que desencadena anomalías fetales o abortos espontáneos, principalmente si afecta a la mujer en el primer trimestre del embarazo, pues plantea una grave amenaza para el feto. Más de 20,000 bebés nacieron con defectos congénitos durante un brote de rubéola en 1964-1965. El mismo brote también dio lugar al menos a 10,000 abortos espontáneos y mortinatos. (4,10,14,18,21,22).

Una de las más serias enfermedades fetales es la rubéola congénita que provoca abortos en un 30-40% de los casos y afectación fetal severa en un 50-80%, el cual consiste en retardo del crecimiento intrauterino, sordera, cataratas, defectos anatómicos cardíacos, púrpura, hepatitis, diabetes, lesión neurológica, (4,14,18, 21,26).

En Guatemala en 1,997 se dieron tres brotes aislados de rubéola con un total de 99 casos, de los cuales 31% correspondió al área Norte y Sur en el departamento de Guatemala y el resto de los casos se presentaron en el interior del país. (16).

Dos últimos estudios de tesis fueron realizados en 1989, donde se determinaron anticuerpos IgG para rubéola, en los cuales se obtuvo alta seropositividad en mujeres embarazadas de áreas rurales. (14,22).

En algunas áreas fuera de el país la mayoría de mujeres en edad fértil son inmunes a la rubéola ya sea porque se vacunaron o porque tuvieron la enfermedad durante la niñez. La vacuna confiere inmunidad en un 95% (26).

La Academia Americana de Pediatría contempla dentro de su esquema de protección, la administración de la vacuna (Sarampión, Rubéola, Parotiditis) entre los 12-15 meses de edad y entre los 10-12 años. (2,3).

Este estudio determinará el porcentaje de un grupo de adolescentes susceptibles a adquirir rubéola en las escuelas que son áreas de practica de la Facultad de Ciencias Medicas de la USAC de Guatemala.

JUSTIFICACION

Cuando el interés de conocer y mejorar la calidad de vida de una población existe, es imposible rehuir y dejar de dirigir todos los esfuerzos al alcance para lograr la meta; es indispensable sin duda que se cuente con el equipo y los recursos humanos suficientes, para ello es necesario poseer el conocimiento de las características y necesidades más importantes del grupo humano, donde se debe proyectar la ayuda.

No existen estudios recientes sobre el comportamiento epidemiológico de la rubéola en la población adolescente femenina, ni estadísticas que reflejen el grado de inmunidad en dicha población. El período de la adolescencia esta ligado en parte a la etapa de la edad reproductiva en la mujer, además en nuestro medio esta etapa inicia a muy temprana edad, por lo que se debe tratar de prevenir los riesgos de malformaciones congénitas en los productos de la concepción.

En Guatemala la rubéola es una enfermedad de notificación obligatoria, pero esto no se lleva a cabo por lo que existe un sub-registro de la misma. En 1997 la Dirección General de Servicios de Salud documentó 99 casos confirmados de rubéola, los que se presentaron en tres brotes en diferentes localidades del país. Estas muestras serológicas fueron enviadas a esta institución, como casos sospechosos de sarampión.

El esquema de vacunación del programa ampliado de inmunizaciones (P.A.I.), empleado a nivel nacional, no tiene contemplada la vacuna contra rubéola, ésta sólo es usada en lo privado, por lo que la mayoría de la población no tiene el acceso a recibirla.

Todo lo anterior como lo es la maternidad temprana, el sub-registro de la enfermedad en Guatemala y además que la vacuna no esta incluida dentro del esquema de vacunación (P.A.I.), hace que este estudio se realice para mejorar la prevención de la enfermedad y el síndrome de rubéola congénito.

OBJETIVOS

GENERAL:

1. Establecer la frecuencia de seropositividad de anticuerpos a Rubéola en un grupo de adolescentes de las escuelas que son áreas de práctica de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC, Guatemala.

ESPECIFICOS:

1. Determinar el porcentaje de adolescentes susceptibles a adquirir rubéola.
2. Determinar el índice de seropositividad de anticuerpos para rubéola en el grupo de estudio.
3. Transmitir información sobre los diversos aspectos de la enfermedad a las adolescentes de las escuelas participantes.
4. Evidenciar la necesidad de vacunación contra rubéola al grupo de adolescentes susceptibles.
5. Aportar los resultados obtenidos para ampliar la información a fin de mejorar los servicios de salud en el campo preventivo.

REVISION BIBLIOGRAFICA

RUBEOLA

1. DEFINICION:

La rubéola es una enfermedad exantemática, aguda leve, con frecuencia benigna, que se cura espontáneamente, sumamente contagiosa que es causada por un virus, cuyo tiempo de incubación es de 2 a 3 semanas, el virus infecta en primer lugar el tracto respiratorio superior y desde aquí se disemina a los ganglios linfáticos locales. Es caracterizada por una erupción de la piel, agrandamiento y dolor a la palpación de los ganglios linfáticos postoccipitales, retroauriculares y cervicales posteriores. En los niños mayores y adultos, la infección puede ser grave en ocasiones, manifestándose afección de las articulaciones y púrpura. La erupción generalmente dura cerca de tres días y puede ser acompañada por una fiebre baja. Otros síntomas como cefalea, enantema, conjuntivitis leve, pérdida del apetito, un cuadro catarral de vías superiores, y mal de la garganta son más comunes en los adultos y en los adolescentes infectados que en los niños. A veces no hay síntomas en lo absoluto.(4,13,115,18,21,26)

Cuando la enfermedad es adquirida por la gestante dentro del primer trimestre del embarazo puede causar graves anomalías congénitas. El síndrome de rubéola congénita es una enfermedad contagiosa con afección multisistémica, un amplio espectro de expresión clínica y un largo periodo de infección activa con propagación del virus.(4, 18,21,26).

2 ETIOLOGIA:

Aunque su importancia como agente teratógeno fue demostrado por Gregg en 1941, el virus no fue aislado hasta 1962 (Parkman). Este es un virus ARN pleomorfo, clasificado dentro de la familia de los Togaviridae en donde forma el género de los Rubivirus, clasificado así por sus propiedades bioquímicas, biofísicas y ultraestructurales. A diferencia de la mayor parte de los togavirus, no utiliza un vector artrópodo en su ciclo natural. En el ser humano, que es el único huésped natural, el virus se comporta como un paramixovirus y muchas de las características de laboratorio son semejantes a las de este grupo. No se ha encontrado ninguna relación antigénica con ninguno de los otros togavirus. Es un virus esférico de unos 60 nm de diámetro. El virus está compuesto por una

modificación de la superficie de la membrana celular, observándose algunas sub-unidades con 5 a 6 nm de diámetro y prolongaciones de pentámeros. Su envoltura no es rígida, presenta unas cortas proyecciones externas (glicoproteínas transmembrana E1 y E2 de 5 - 8 nm), y está constituida por una doble capa lipídica que rodea a una nucleocápside (proteína C no glicosilada), de 30 nm, que protege a un ARN monocatenario de polaridad positiva y que, probablemente, también codifique proteínas no estructurales (NS) relacionadas con la transcripción viral. La nucleocápside de 35 nm está formada por una condensación de ácido ribonucleico viral y 10 nm son de estructura central.

La replicación del virus es intracitoplásmica y madura mediante la liberación de viriones a través de vesículas en la membrana. Solamente hay descrito un serotipo.(18,23).

Se multiplica en diversos sistemas de cultivo celular primario y en algunas líneas celulares continuas, pero por lo general sin efectos citopáticos detectables. Curiosamente cuando se cultiva en tejidos de origen humano, mono o ratón no produce efecto citopático por lo que su presencia debe demostrarse mediante técnicas de interferencia. El virus puede aislarse en cultivo tisular y su presencia se demuestra por la capacidad de las células renales del mono verde africano (AGMK) infectado por la rubéola para resistir la provocación con el enterovirus.

El examen ultraestructural para estos cultivos de células infectadas por rubéola revelan la presencia de viriones de 50 a 70 nm de diámetro. Estas partículas consisten en un núcleo electrodenso de 35 nm de diámetro junto con una superficie electrolucida de 11 nm de ancho, el virión maduro incluye una triple capa envolvente de 8 nm de espesor.(18, 23).

Preparaciones de coloración negativa: Las preparaciones de coloración negativa para el virus de la Rubéola se pueden evaluar obteniendo algunos detalles en cuanto a su morfología. La coloración negativa del núcleo aparece especialmente en formas con 55 nm de diámetro junto con algunas partículas que presentan espículas (prominencias), en su superficie lo que provoca fragilidad y una configuración que no permite la supervivencia. (18, 23).

La hemaglutinación de eritrocitos en aves (pollos, gansos, palomas) proporciona un método conveniente para el análisis del virus, ya que con la inhibición de esta hemaglutinación se mide con facilidad la presencia y el título del anticuerpo. Se han identificado ocho distintos polipéptidos virales por medio de electroforesis en gel de poliacrilamida.(4).

Durante la enfermedad clínica, el virus esta presente en las secreciones nasofaríngeas, la sangre, las heces y la orina . Se ha aislado el virus de la nasofaringe 7 días antes de la aparición del exantema y 7-8 días después de su desaparición. Las personas con enfermedad subclínica también son infecciosas.(14,21,22).

3. EPIDEMIOLOGIA Y FRECUENCIA:

El único reservorio del virus es el hombre. La incidencia mayor de la enfermedad ocurre a finales del invierno y primavera. Cada 6-9 años aparecen brotes epidémicos y cada 30 años se producía una epidemia mayor. La generalización de la vacuna desde 1969 (confiere un 95% de protección) ha modificado la epidemiología de la enfermedad reduciéndose a brotes esporádicos aislados aunque no se ha conseguido eliminar todos los casos. Antes de que se instituyera el programa de vacunación de rubéola, la incidencia máxima de esta enfermedad se observaba en niños de 5 a 14 años. Ahora, la mayor parte de los casos se producen en los adolescentes y jóvenes. En la actualidad el grado de susceptibilidad a la infección se estima en un 2 ó 3% en personas adultas. Y en países en desarrollo se estima que la infección se produzca en promedio de 2-3 años hasta los 8 años. El virus se transmite mediante la inhalación de secreciones respiratorias de las personas infectadas, fundamentalmente los días de rash, pero la eliminación del virus y por tanto la posibilidad de transmisión, se produce ya desde cinco días antes a su aparición y continúa hasta 7-10 días después de su desaparición. La rubéola congénita es adquirida por vía transplacentaria. Los niños con rubéola congénita son igualmente una fuente de infección, pues excretan el virus en las secreciones respiratorias y en la orina durante varios meses después de su nacimiento, y es contagioso durante todo este lapso. (4,19,21)

La mayoría de mujeres en edad fecunda son inmunes a la rubéola ya sea porque se vacunaron o porque tuvieron la enfermedad durante la niñez. Debido al uso generalizado de la vacuna, los defectos congénitos se han vuelto raros.(26).

La aparición de epidemias entre empleados de hospitales, que transmiten la infección a enfermos susceptibles ha impulsado a exigir que los empleados que están en contacto con los enfermos sean inmunes a la rubéola. Los anticuerpos maternos protegen durante los 6 primeros meses de vida. Los niños y niñas son afectados por igual. En las poblaciones cerradas, como las instituciones y cuarteles militares, casi el 100% de las personas susceptibles pueden llegar a infectarse. En el ámbito familiar la propagación del virus es menor: el 50-60% de los miembros susceptibles de la familia adquieren la enfermedad. Muchas

infecciones son subclínicas, habiendo una relación de la enfermedad no aparente a manifiesta de 2:1 (21)

Dado que la enfermedad habitual suele ser bastante inespecífica desde el punto de vista clínico con evidencia de que casi el 33% de los adultos sufre la infección sin erupción cutánea, los informes epidemiológicos han sido variables. (26).

No se ha presentado un brote epidémico principal desde 1964-1965 donde más de 20,000 bebés nacieron con defectos congénitos. El mismo brote dio lugar a al menos 10,000 abortos espontáneos. Desde 1966 la rubéola congénita es una enfermedad que se debe reportar. (17).

Aparentemente la rubéola se encuentra diseminada en todo el continente americano, aunque existen diferencias entre unas zonas y otras.

Un estudio realizado por la Organización Mundial de Salud (O.M.S.) de Inmunidad al virus de la Rubéola en la ciudad de Guatemala en febrero de 1973 y febrero de 1974, donde se analizaron los niveles de inmunidad en 1,027 individuos provenientes de diferentes lugares de la ciudad de Guatemala, con edades comprendidas entre 0 y 45 años. Se encontró que la población guatemalteca existe un alto riesgo de infección. A los cinco años un 78.8% tenían anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (ACIHA); a los 11 años el 96.5% de los niños estudiados y el 85.9% del grupo de adultos tenía anticuerpos detectables al virus de la rubéola. En la muestra de madres y niños estudiada el 83.3% de las madres inmunes dio a luz niños con ACIHA, aun cuando ninguna madre negativa dio a luz niños positivos. (24).

El sistema de vigilancia de la eliminación del Sarampión en Guatemala, en 1997 tiene registrados 303 casos sospechosos de sarampión, de los cuales hay diagnosticados por serología 99 casos de rubéola y únicamente 2 casos confirmados de sarampión. De los 99 casos de rubéola; 31 casos se presentaron en el área norte y sur del departamento de Guatemala y el resto en el interior del país. (16).

En Estados Unidos antes de la utilización de la vacuna los estudios serológicos realizados mostraron que aproximadamente el 80% de la población adulta tenían anticuerpos frente a la rubéola. De 1969 hasta 1989 el número de casos disminuyó en 99.6% para rubéola y 97.4% para el Síndrome de Rubéola Congénita (CRS). Siguiendo el escaso resurgimiento durante 1990-1991. El número de casos de rubéola alcanzó un record bajo durante 1992-1996 (con promedio de 183 casos reportados anualmente. (6).

En las poblaciones insulares, como las de Trinidad y Hawaii, antes de la utilización de la vacuna se detectaron anticuerpos en el 20% de los adultos en los que se realizó detección selectiva. (21)

La vacuna para rubéola es usada en un 92% en países industrializados, 36% en países en transición económica y en un 28% en países en vías de desarrollo. (7).

Durante los brotes de rubéola, los índices de CRS por cada 1000 nacidos vivos fué de: 1.7 en Israel, 1.7 en Jamaica, 0.7 en Oman, 2.2 en Panamá, 1.5 en Singapur, 0.9 en Sri Lanka, y 0.6 en Trinidad y Tobago, similares a los reportados en países industrializados. (7).

Después de la infección inicial la inmunidad es para toda la vida. Los segundos ataques auténticos son extraordinariamente raros y requieren demostración serológica por la naturaleza inespecífica del síndrome clínico. Se ha demostrado reinfección subclínica por el aumento de IgG en suero, esto con mayor frecuencia conforme se dispone de mejores métodos serológicos y de vigilancia. Por lo general, la reinfección se presenta en poblaciones con hacinamiento, en las cuales la densidad de la infección y la probabilidad de diseminación son altas. Estas reinfecciones no se asocian con viremias y constituyen escaso riesgo para las mujeres gestantes. La reinfección ocurre con la exposición entre la séptima y décima semana de gestación, en las cuales hay mayor riesgo de CRS. La reacción de IgM sirve para distinguir la infección primaria de la reinfección. (4).

4. DIAGNOSTICO:

CLINICO:

No existe prodromo, los síntomas moderados son fiebre, malestar y coriza. Coincidiendo con la erupción aparecen: linfadenopatía sobre todo retroauricular y cervical, exantema maculo-papular, leucopenia y artralgia.

Dado que la infección por el virus de la rubéola produce una enfermedad generalmente leve, el diagnóstico clínico es, en ocasiones, no precisamente fácil. El cultivo del virus a partir de las secreciones faríngeas, orina, líquido amniótico y placenta es complicado ya que no produce efecto citopático en todas las líneas celulares. Por todo ello el diagnóstico de elección es el serológico. (4,15,18,21,22).

PRUEBAS DE GABINETE:

El virus de la rubéola tiene antígenos hemaglutinantes, fijadores del complemento, precipitantes y agregantes de las plaquetas. La hemaglutinación está en relación con las proyecciones vírales fundamentales con la proteína E1 ya que E2 es prácticamente inaccesible al sistema inmune. Sobre E1 se localizan al menos seis epítomos lineales independientes. Cuatro de ellos están asociados con la hemaglutinación, otro con la neutralización y el sexto no tiene función conocida. Sobre E2 han encontrado cuatro antígenos específicos que han hecho posible identificar cuatro cepas diferentes de virus todas con igual proteína E1 y C tienen un papel importante en el desarrollo de la inmunidad protectora por lo que la prueba serológica ideal será aquella que detecte, conjuntamente, la presencia de anticuerpos frente a todos los dominios. Esto se consigue fundamentalmente utilizando antígenos nativos (generalmente células Vero). La purificación posterior de los mismos con eter sólo respeta la integridad de la hemaglutinina lo que supone en cierto modo una pérdida de reactividad. (13,28).

El principal problema para realizar el diagnóstico serológico fué definir la concentración de anticuerpos que confieran protección frente al virus y el nivel de IgM específica que se correlacionaba con la enfermedad clínica. Respecto al primer punto se ha establecido que un nivel protector se alcanza con 15 UI/ml (UI definida por OMS) y todos los valores de inmunidad deberán ser relacionados con esta unidad. La inexistencia de un suero patrón para la definición de unidades de IgM en relación con la enfermedad aguda ha hecho difícil la estandarización de los procedimientos. En 1981 Mortimer y cols., definieron mediante un procedimiento de RIA, que tres unidades arbitrarias MACRIA (m-antibody-capture-RIA) de IgM se correspondían con enfermedad aguda. Desde entonces todos los cut-off de las técnicas ELISA para la detección de IgM específica se corresponden con estas 3 UA/ml sea cual sea el método en que sea expresado. (1,27).

Algunas notas sobre la cinética de los anticuerpos merecen ser puntualmente resaltadas.

La IgG específica puede ser demostrable entre los 15-20 días después de la infección por lo que la presencia de esta clase de anticuerpos asegura una antigüedad de los mismos de 2 o 3 semanas. Tras la vacunación su detección es algo más tardía situándose entre los 30 y 50 días. Siempre son positivos en la fase de rash. (27).

Como en todas las infecciones congénitas la persistencia de los anticuerpos más allá del 61 ó 71 mes, con valores superiores o iguales de IgG a los del nacimiento son una evidencia de infección congénita sean cuales sean los valores de IgM. La disminución significativa del título de los mismos (aproximadamente a la mitad por mes) indica que los anticuerpos han sido transferidos desde la madre. (20).

La avidéz elevada de los anticuerpos indica alta experiencia y conocimiento de la estructura del antígeno; esto sólo se consigue después de un tiempo en el que el clon de linfocitos B productor de estos anticuerpos ha sido seleccionado, entre otros muchos, como único productor de los mismos. Esta selección suele comenzar pasado al menos unas 6-10 semanas después de la infección. En general una avidéz inferior al 25% indica antigüedad de anticuerpos no superior a tres meses (28).

Los anticuerpos de clase IgM se detectan ya, en un número alto de casos, a partir del tercer día después del exantema y en el 100% de los pacientes entre los días 7 y 11 después del mismo. En los individuos vacunados podemos evidenciarla en el 60-80% de los casos así como en el 90-97% de los niños infectados intraútero en algún momento de un período comprendido entre las 2 y las 24 semanas después del nacimiento. La persistencia de la IgM después de la infección aguda o vacunación puede estimarse en unos 30 días a títulos progresivamente decrecientes. (20).

Las infecciones y por tanto las respuestas inmunes secundarias son posibles pero solo de forma excepcional va a tener relevancia clínica.

PRUEBAS SEROLOGICAS: Los métodos empleados en los últimos años han sido principalmente:

PRUEBA	INMUNE
Inhibición de la Hemaglutinación (IH)	>3
Hemaglutinación pasiva (HP)	Cualquier aglutinación
Hemólisis radial (HR)	Dentro >de mm
Agutuinación de Látex	Cualquier aglutinación
Enzimo-Inmuno-Análisis (EIA)	Valor > del corte 15 UI/ml.
Fijación del complemento (FC)	No útil para estado inmunitario.
Inmunofluorescencia (IFI/FLAX)	>15 UI/ml.

PRUEBAS CLASICAS:

-Inhibición de la hemaglutinación: La prueba detecta anticuerpos dirigidos frente a la hemaglutinina viral, anticuerpos hemaglutinantes, y consiste en poner

de manifiesto la capacidad de los anticuerpos para bloquear la hemaglutinina viral de tal forma que en presencia de los complejos antígeno-anticuerpo los hematíes de determinadas especies no son aglutinados. El título de anticuerpos se mide en la dilución más alta del suero que inhibe totalmente la hemaglutinación. Títulos de 1/4 o 1/8 suponen la presencia de este tipo de anticuerpos y por lo tanto de inmunidad frente al virus de rubéola (15 UI/ml). Estos anticuerpos se desarrollan durante el período de incubación de la enfermedad y normalmente se encuentran presentes en el momento de la aparición del rash, alcanzan su concentración más elevada en la convalecencia y permanecen detectables de por vida. Es una prueba laboriosa y puede producir falsos positivos por la presencia de lipoproteínas. (13).

Conviene recordar que junto a estos anticuerpos, la hemaglutinación de E1, es capaz también de producir anticuerpos neutralizantes de la misma por lo que la responsabilidad de la inmunidad frente al virus es compartida por la presencia de estos dos tipos de anticuerpos. Los anticuerpos neutralizantes no son detectados con esta prueba serológica. (13,25).

-Hemaglutinación pasiva: Es esta una prueba rápida que emplea eritrocitos estabilizados y sensibilizados con antígeno E1 o con proteínas no estructurales (NS) del virus. La prueba se realiza en placa de microtitulación con fondo en V. Los eritrocitos sensibilizados, en presencia de los anticuerpos del suero, aglutinan de forma visible. Es una prueba muy sensible y específica. Siempre deberá analizarse con cada suero un pocillo con hematíes sin sensibilizar para comprobar la especificidad de la prueba. La cinética de los anticuerpos detectados con este test, si emplea antígeno E1, es similar a IH, EIA y Látex. Si el antígeno empleado es NS la sensibilidad es menor. (28).

-Hemólisis radial: Es una prueba que se realiza sobre placas de agarosa que contiene una mezcla de hematíes tripsinizados y sensibilizados con antígeno E1 y complemento. En este soporte se realizan excavaciones de 3 mm de diámetro en donde se deposita el suero problema descomplementado. Después de una incubación se lee el diámetro del halo de hemólisis producido, considerándose positivo, con presencia de anticuerpos y que produzca un halo superior a los 5 mm. Diámetro que alcanzan las muestras, concentraciones de 15 UI/ml de anticuerpos. La presencia en el suero de un factor bloqueante puede producir falsos resultados negativos o patrones de hemólisis difíciles de interpretar. La sensibilidad es igual a la HP cuando emplea antígeno NS y algo menor que la de EIA e IH. Esto supone que con estas técnicas es posible no encontrar aún anticuerpos en la fase de rash (13).

-IFI: Emplea como sustrato de la reacción células infectadas (LLC-MK2) con gran contenido de antígenos virales en su citoplasma. Mediante esta técnica pueden determinarse cuantitativamente anticuerpos IgG e IgM frente al virus. Es una prueba de lectura subjetiva en las muestras con concentraciones bajas de anticuerpos pero su sensibilidad es similar a IH y Látex. (13).

-FIAX: Se basa en el empleo de un soporte de celulosa plástica que tiene atrapado un antígeno soluble del virus. La prueba, con fundamento de IFI, es leída de forma automática. También puede determinarse IgG o IgM. Presenta sus propias unidades pero el punto de corte es equivalente a las 15 UI/ml.(13).

-Fijación del complemento: Es una prueba poco sensible y que retrasa la detección de anticuerpos. Esto la convierte en útil para demostrar, en ocasiones, seroconversiones tardías cuando por otras técnicas este fenómeno ya ha ocurrido y por tanto es indemostrable.

Las pruebas más empleadas actualmente son las que están basadas en las técnicas de visualización mediante partículas de: EIA, MEIA, ELFA y Látex, todas ellas tienen una gran sensibilidad y especificidad siendo de gran valor predictivo los resultados obtenidos con ellas. (13, 28).

PRUEBAS SEROLOGICAS MAS EN USO:

-EIA: Emplean un soporte sólido recubierto de antígenos E1, E2 y/o de C. La lectura es colorimétrica. La mayoría son cuantitativos (tienen patrones valorados) o semicuantitativos. (La detección de IgM específica puede tener otro diseño). Con la mayoría de estas técnicas encontramos, a partir de unos valores, muestras que no son cuantificables por tener una gran concentración de anticuerpos que sobrepasa la zona lineal del rango de lectura. Su cuantificación sólo es posible mediante el incremento de la dilución previa del suero. Con el uso de estas técnicas es necesaria la utilización diaria de un control interno de baja concentración (30-60 UI/ml) para evidenciar una posible pérdida de sensibilidad de la prueba. Puede automatizarse muy fácilmente. Hoy existen técnicas ELISA que nos permiten determinar la avidéz de los anticuerpos por su antígeno. Esto permite clasificar a los mismos en recientes (baja avidéz) o antiguos (alta avidéz). Es un sistema prometedor que podría de alguna manera reforzar el significado biológico de los anticuerpos detectados y ser un complemento de gran valor para la interpretación de los resultados IgG e IgM. (13,28).

-MEIA Y ELFA: Son dos tecnologías que detectan anticuerpos de forma automática mediante ELISA y lectura fluorescente.

-LATEX: El antígeno se encuentra sobre un soporte de partícula látex. Es una prueba muy sensible (detecta hasta 5 UI/ml). Al ser manual no suele emplearse rutinariamente para ensayar gran cantidad de suero. Aunque es raro pueden presentar fenómenos de zonas por lo que las muestras negativas deberían diluirse al 1/10. La cuantificación es posible mediante la dilución del suero. Siempre deberá realizarse en paralelo con el control positivo y negativo del kit y con un control interno de reactividad baja. Mide anticuerpos totales frente al virus.

-DETECCION DE IgM: Además de las metodologías clásicas de separación de inmunoglobulinas mediante gradientes de densidad, filtración en gel, absorción con proteína A, empleo de sulfitoreductores, etc, son los métodos de ELISA los que en la actualidad se están empleando. Todos ellos deberán tener ajustado el corte en 3 UA/MACRIA. Los EIAs comerciales emplean generalmente un tratamiento previo del suero (métodos indirectos) o emplean un sistema de captura de anticuerpos IgM a través de su fragmento Fab (captura de cadena pesada anti-m, estos métodos tienen una alta sensibilidad y especificidad ya que unos evitan la aparición de falsos positivos en los sueros con concentraciones moderadas o altas de factor reumatoide y otros de falsos negativos por competición de las IgG específicas. A pesar de todas estas precauciones hay que tener presente que todos los test de IgM pueden producir falsos positivos y que en los casos de infecciones recientes por VEB,CMV y Parvovirus B 19 estos pueden ser más frecuentes. Así pues no todos los resultados positivos de IgM, especialmente si están a bajas concentraciones, son indicativos de infección primaria reciente. También en las reinfecciones podemos encontrar esta clase de inmunoglobulina. (13,28).

-DETECCION DE RNA. PCR: Existen protocolos aplicados a la detección del RNA del virus rubéola pero pocos estudios demostrando su aplicación clínica de forma fluida y útil.

Es probable que sea de gran utilidad en casos concretos para demostrar la presencia del virus en territorios o fluidos fetales. La experiencia es aún muy escasa. (13).

DIAGNOSTICO DE LA INFECCION CONGENITA:

DIAGNOSTICO PRENATAL: Desde hace algún tiempo se han publicado importantes trabajos sobre la utilidad del estudio de la sangre fetal en el diagnóstico de enfermedades congénitas. En el caso que nos ocupa la presencia de IgM específica en la sangre fetal indicaría la ocurrencia de infección fetal. La cordocentesis puede únicamente confirmar el diagnóstico de infección fetal. Es necesario saber que:

Antes de realizar las pruebas serológicas deberá confirmarse que no existe mezcla con sangre materna.

La prueba tiene su máximo rendimiento sobre la semana 22 de gestación.

Un resultado negativo no descarta la infección. Puede observarse falsos negativos por existir bajas concentraciones de anticuerpos o por emplear técnicas poco sensibles.

El estudio de RNA en líquido amniótico o sangre fetal puede ser otra alternativa para el diagnóstico. (28).

DIAGNOSTICO POSTNATAL: El CDC publicó en el año 1985 los criterios necesarios para clasificar un caso como Rubéola Congénita. Estos criterios resumidos son los siguientes:

-Detección al nacimiento de IgM específica en sangre de cordón o en los primeros días de vida.

-Mantenimiento o refuerzo de los títulos de IgG frente al virus de rubéola más allá de los ocho meses de vida.

-Detección de RNA del virus en una muestra significativa del recién nacido.

Los estudios de avidez de anticuerpos en estos pacientes producen resultados desconcertantes y contradictorios ya que mantienen una baja avidez a pesar de su antigüedad. Este retardo en la maduración de la avidez demuestra la diferente calidad de la respuesta inmune en estos niños. (28).

MANEJO DE LAS PRUEBAS SEROLOGICAS E INTERPRETACION DE RESULTADOS:

El empleo de las pruebas serológicas y la elección de la misma será distinta y adecuada a la pregunta que nos queremos responder. Básicamente podemos esquematizar las interrogantes clínicas de la siguiente forma:

1. Conocer cual es la situación inmunitaria de un/a paciente.
2. Saber si una vacunación ha sido eficaz.
3. Realizar el diagnóstico de una infección aguda o reinfección.
4. Evaluar una gestante expuesta al V. Rubéola o con síntomas compatibles.
5. Diagnosticar una infección congénita en el recién nacido.

Diagnóstico de la situación inmunitaria:

Para este menester podemos emplear cualquier técnica que sea capaz de medir anticuerpos totales (IgG junto con IgM) o sólo de la clase IgG. Cualquier positividad nos clasificará al paciente como inmune. En el caso de que la concentración de anticuerpos detectada sea muy baja, cercana a las 15 UI/ml o índices próximos a 1, recomendamos la realización de una prueba de látex y clasificar la muestra con el resultado obtenido con él. En estos supuestos NO NECESARIO la CUANTIFICACION de los anticuerpos (13).

Cómo controlar la respuesta a la vacunación y que podemos encontrar:

Habitualmente esta comprobación no se realiza pero si es conveniente confirmarla en personas con un cierto grado de inmunosupresión y en personal sanitario de guarderías etc. Para ello deberá obtenerse una muestra de suero sobre las tres o cuatro semanas después de la administración de la vacuna. En este momento y con cualquier técnica deberán detectarse anticuerpos. Si se investiga IgM podremos encontrar cierta concentración de esta clase de anticuerpos. Recordamos que la vacunación no deberá realizarse en las pacientes gestantes seronegativas.(13).

Diagnóstico de infección aguda o reinfección:

En el caso de pacientes con síntomas compatibles cualquier título de IgG con IgM positiva define una primoinfección, (las pruebas de IgM, especialmente las

de captura de cadena pesada, se han estandarizado para que su positividad se correlacione bien con este tipo de infección). El estudio de otra muestra de suero incluso de tan solo una semana después confirmará un serorrefuerzo de IgG de aproximadamente cuatro veces el valor anterior o un incremento de 2 veces el valor del índice EIA inicial. En esta situación de infección aguda las pruebas de avidéz demostrarán unos altos grados de pérdida de reactividad, lo cual nos indica que existe una baja afinidad de los anticuerpos por su antígeno. En casos de pacientes que acuden a consulta relatando un cuadro clínico pasado y reciente, compatible con esta enfermedad, en los que el estudio comparado de dos muestras de suero no es positivo para IgM y muestran títulos estables de IgG la única posibilidad de establecer un diagnóstico retrospectivo se tiene con el empleo de las pruebas de avidéz que igualmente en este caso, si la enfermedad fue causada por el V. Rubéola mostrará una baja afinidad de los mismos. Si la avidéz es elevada podremos asegurar que los anticuerpos son residuales consecuencia de una infección antigua. (13).

En algunos pacientes que son asintomáticos y no recuerdan un cuadro clínico compatible próximo podemos encontrar, la mayoría de las veces de forma casual, refuerzos en las concentraciones de IgG e incluso bajas reactividades de IgM. Estos hallazgos presentan un problema de interpretación especial que aparece más frecuentemente en las personas vacunadas o con muy bajas concentraciones de anticuerpos. Probablemente este movimiento de anticuerpos se deba a una reinfección o una nueva exposición al virus clínicamente banal y controlada (reinfecciones no virémicas). El caso se complica si no disponemos de información sobre su estado inmunitario previo. Nuevamente el estudio de la avidéz nos confirmará la antigüedad de los anticuerpos. (13).

Manejo de los datos serológicos en la paciente gestante. Exposición a V. Rubéola o enfermedad compatible:

Para la evaluación del riesgo fetal en estos casos son importantísimos los siguientes datos:

- Fecha del posible contagio y duración del mismo. Es importante para valorar la intensidad del contacto y el estado de incubación de la enfermedad.
- Presencia e signos clínicos. Sin ellos la infección tiene poca o ninguna repercusión fetal.
- Historia de vacunación.
- Resultados de determinaciones previas. Si era seropositiva se descarta el riesgo.

En el mismo momento de la visita se obtendrá una muestra de suero en la que se determinarán anticuerpos.

Si la paciente es seropositiva y se encuentra dentro del período de incubación de la enfermedad (7-10 días) podremos informar que los anticuerpos son casi con certeza que los anticuerpos son residuales y antiguos y que por tanto la paciente está protegida.

Si la paciente ha sobrepasado ya el período de incubación será obligatorio testar otra muestra para demostrar si existe elevación de anticuerpos IgG o totales en cuyo caso podremos asegurar el contacto con el virus pero no si se trata de una primoinfección o una reinfección. La determinación de IgM en estos casos puede ayudar a solucionar el problema, pero debemos de recordar que también en las reinfecciones es posible la producción de esta clase de anticuerpos, aunque a títulos significativamente inferiores a los de la primoinfección. En este caso la ausencia de signos y síntomas clínicos de enfermedad (ausencia de viremia) descartará totalmente el riesgo fetal. El empleo en todos estos supuestos de las técnicas de avidéz puede aportar claridad al problema y probablemente esta metodología se imponga en un próximo futuro como técnica de rastreo. (13).

Algunas pacientes acuden a consulta pasados unos meses después del supuesto contacto y plantean obviamente, problemas de difícil contestación. (13).

En las pacientes embarazadas en las que se demostró seronegatividad previa al contacto con el caso índice deberá realizarse el seguimiento hasta pasado el mes. Si permanecen seronegativas se indicará, como se citó anteriormente, la inmunización en el puerperio. (13).

No debemos olvidar que existen algunos individuos que no crean anticuerpos después de administrar la vacuna; por ello, y aunque la mujer embarazada documente en su historial la vacunación frente al virus pero sin acreditar la seroconversión en caso de contacto debemos ajustarnos a alguno de los protocolos anteriormente descritos. (13).

5. PRONOSTICO:

Casi siempre se logra la recuperación completa de la rubéola adquirida después del nacimiento. La tasa de mortalidad atribuible se debe a la poca frecuente complicación de meningoencefalitis. La infección durante el embarazo constituye una grave amenaza al feto, pero no a la madre. (4).

Se ha asociado un 35% de mortalidad en los niños con púrpura trombocitopenica, y 30% de daño neurológico en niños con encefalitis. Un 30 a 40% de las madres afectadas en el primer trimestre del embarazo abortarán. (14,22).

6. INMUNIZACION Y VACUNACION:

El virus vivo atenuado debe administrarse a toda mujer antes de la menarquía. (8).

March o Dimes recomienda que todas las mujeres se examinen para detectar la inmunidad a la rubéola antes de que se embaracen, y que consideren vacunarse en ese momento si no son inmunes. (17).

La vacunación prevendrá la rubéola en las mujeres susceptibles, para que sus hijos futuros sean protegidos contra el Síndrome Congénito de Rubéola. (17).

Los bebés de las mujeres que fueron vacunadas inadvertidamente alrededor del tiempo de la concepción son improbables de ser dañados por la vacuna. Entre 1971 y 1989 los centros del gobierno para el Control y prevención de Enfermedades (CDC, Center for Disease Control and Prevention) estudiaron a cientos de mujeres que se vacunaron desde tres meses antes de concebir a tres meses después de que concibieron. En el momento en que se vacunaron, las mujeres no sabían que estaban embarazadas o que concebirían en un futuro próximo. Ninguno de los bebés de estas mujeres tuvo defectos congénitos que se asemejan a aquellos causados por la rubéola. Sin embargo, los CDC siguen recomendando posponer la concepción por tres meses después de la vacunación porque teóricamente existe un riesgo muy pequeño del daño fetal. (3,5,10,11).

Todos los niños deben ser vacunados contra la rubéola, al menos que haya una razón médica por la cual no debe de vacunarse. La vacunación extensa de los niños ayuda a prevenir la propagación de la enfermedad a otros, especialmente a las mujeres embarazadas. (3).

La primera dosis de la vacuna se administra habitualmente a los 12-15 meses de edad, generalmente en combinación con las vacunas contra el sarampión y la parotiditis (paperas). La vacunación combinada se denomina MMR. El niño o la niña no debe de recibir la primera dosis de MMR antes de los 12 meses de edad. Antes de esto, el bebé todavía tiene algunos anticuerpos de su

madre, que pueden dificultar la vacuna y prevenir que funcione. Una segunda dosis de MMR se administra ya sea a la edad de 4-6 años o a los 11-12 años. (3,9).

Desde la publicación del calendario de inmunizaciones recomendadas a los infantes en enero de 1997, CDC, La Asesoría del Comité en Prácticas de Inmunización (CIP), La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Academia Americana de Medicina Familiar (AAAFP) recomendaron la administración de la vacuna MMR y Hepatitis B, a todo adolescente en la edad de 11-12 años, la cual fue aplicada a partir de 1998. (2).

Actualmente en el programa ampliado de inmunizaciones (PAI) no se contempla el uso rutinario de la vacuna contra la rubéola, lo contrario ocurre en instituciones de los Estados Unidos.

Las vacunas de virus vivos atenuados de la rubéola se preparan desde 1969. La primera vacuna (HPV-77 se desarrolló en células de embrión de pato. En 1979 fue sustituida por una segunda vacuna, RA 27/3 (Fibroblastos de pulmón embrionario humano de línea WI-38) cultivadas en células diploides humanas. Esta produce un título mucho más elevado de anticuerpos y la inmunidad que proporciona es más sólida y perdurable que la HPV-77, además se ha demostrado su eficacia para prevenir superinfecciones subclínicas por virus silvestre. También puede inducir las síntesis de anticuerpos IgA en las vías respiratoria, y por tanto, interfieren la infección por el virus silvestre. (18,21).

El virus de la vacuna se multiplica en el cuerpo y se descarga en cantidades pequeñas, pero no se transmite a los contactos. Los niños vacunados no constituyen un riesgo para las madres embarazadas que sean sensibles. Por el contrario, los niños no inmunizados pueden llevar a casa el virus silvestre y transmitirlo a los contactos familiares sensibles. La vacuna induce inmunidad en un 95% de los receptores cuando menos y perdura por diez años o más. Aunque en la infección natural esta es de hasta 30 años. Se le considera inocua y causa escasos efectos secundarios en niños. Puede haber fiebre leve, linfadenopatía y una erupción efímera sin efectos residuales permanentes. En los adultos el único efecto secundario importante es artralgia. En 33% de mujeres después de la pubertad, la vacuna produce artralgia y artritis que desaparecen en forma espontánea. (18).

MATERIAL Y METODOS

A. MATERIAL:

1. Recursos físicos:

-Escuelas: Raymond Rignall, Jacobo de Villa Urrutira, CEPAZ e Instituto Dr. Martínez Durán.

-Laboratorio multidisciplinario de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos.

2. Material de Laboratorio:

-2 Kit reactivo, método de ELISA.

-Jeringas descartables.

-Agujas descartables.

-Tubos de ensayo con tapón de goma.

-Ependorfs.

-Centrifugadora.

-Pipetas.

-Termos para la transportación de tubos de ensayo.

-Reactivos para el procesamiento del Kit.

3. Recurso Humano:

-Personal técnico del laboratorio multidisciplinario de la Facultad de Ciencia Medicas de la USAC.

-Docentes de la Facultad de Ciencias Medicas de la USAC., que se encuentran en las escuelas participantes.

B. METODOLOGIA:

1. Sujeto de estudio: adolescentes femeninas de las escuelas: Raymond Rignall, Jacobo de VillaUrrutia, CEPAZ e Instituto Dr. Martínez Durán. Durante los meses de mayo y junio de 1998.
2. Tamaño de la muestra: Se obtuvo en base a fórmulas estadísticas:

$$\text{Formula: } n = \frac{N \times pq}{N-1 \left(\frac{e^2}{4} \right) + pq}$$

Donde:

- $N=765$ (alumnas adolescentes de las escuelas) (universo)
 $p=0.70$ (frecuencia de seropositividad 70%)
 $q=0.30$ (complemento: resta del 100%-70% de la frecuencia, dando un 30%)
 $e=0.060$ (límite de error experimental establecido por el investigador, según fórmula). (En Salud Pública 0.05-0.10).

$$\frac{765 \times (0.70 \times 0.30)}{765 - 1 \left(\frac{0.060^2}{4} \right) + (0.70 \times 0.30)} = \frac{765 \times 0.21}{764 \times 0.0009 + 0.21} = \frac{160.65}{0.8976} = 179$$

La muestra se tomará en las cuatro escuelas participantes proporcionalmente, de la siguiente forma:

ESCUELA	No. TOTAL DE ADOLESCENTES	No. MUESTRA DE ADOLESCENTES.
Esc. Jacobo de Villaurrutia	205	48
Esc. Raymond Rignall	68	16
CEPAZ	196	46
Instituto Dr. Martínez Durán	296	69
Total	765	179

La muestra se tomará en los siguientes intervalos de edad:

- 10 a 12 años
- 13 a 15 años
- 16 a 19 años

3. Criterios de inclusión:

Adolescentes de 10-19 años no vacunadas.

Adolescentes que deseen colaborar.

Adolescentes que tengan la autorización de los padres para la toma de la muestra sérica.

4. Criterios de exclusión:

Adolescentes vacunadas contra la rubéola.

Adolescentes de sexo masculino.

Adolescentes que no deseen colaborar.

Adolescentes que no tengan autorización de los padres para la toma de la muestra sérica.

2. Definición de variables:

Dependiente: Seropositividad de anticuerpos IgG para Rubéola en la adolescente.

Independiente: sexo, edad, grado de escolaridad, escuela a la que pertenece, inmunización.

VARIABLE	DEF. CONCEPTUAL	DEF. OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
SEXO	Diferenciación física y constitutiva del hombre y la mujer.	Diferenciación entre hombres y la mujer por examen físico.	Nominal	Femenino Masculino
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento durante la vida.	Tiempo en meses y años, obtenidos durante la entrevista.	Intervalo	Meses Años
INMUNIZACION	Proceso por el cual aumenta la resistencia a una enfermedad.	Vacunados o no vacunados contra una Enfermedad.	Nominal	Si No
SEROPOSITIVIDAD	Presencia de anticuerpos en suero.	Se considera positiva a una muestra con concentración > 11 UI/ml.	Cuantitativa	Positivo Negativo
ESCOLARIDAD	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en una escuela.	Grado escolar en el que esta inscrito, obtenido los registros escolares.	Ordinal	Primaria 1°.- 6°. Básico 1°.- 3°.

METODO DE ELISA:

El Procedimiento es el siguiente:

1. Diluir la solución Buffer.
2. Diluir las muestras en 1/20 usando la solución diluyente.
3. Agregar 100 μ l de muestra diluida o controles a cada uno de los pocillo. Agitar durante 15 segundos.
4. Incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C).
5. Desechar el contenido de los pocillos y lavar 3 veces.
6. Agregar 100 μ l de conjugado a cada pocillo. Agitar durante 15 segundos.
7. Incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C).
8. Desechar el contenido de los pocillos y lavar 3 veces.
9. Agregar 100 μ l de la solución sustrato a cada pocillo. Agitar suavemente durante 10 segundos.
10. Incubar en la oscuridad durante 10 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C).
11. Agregar 50 μ l de solución de detención a cada pocillo.
12. Leer las Densidades Opticas con un lector ELA usando un filtro a 450 nm.

CALCULO E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS:

Para cada prueba de suero y su control se determina el promedio de Densidad Optica (DO) obtenido durante el ensayo. Como guía, la DO del Control Negativo debe ser menor que la DO del control positivo Bajo. La relación entre la DO del Control Positivo Alto y la DO del Control Positivo Bajo debe ser mayor que 1.4.

Cálculo semi-cuantitativo de los resultados:

1. Calcular el promedio de la DO del Control Positivo Bajo. Este valor es el valor de corte del ensayo.
2. Dividir la DO de la muestra por el valor obtenido en 1. Arriba.
3. Una relación mayor que 1.1. indica una muestra positiva; una relación menor que 0.9 indica una muestra negativa. Una relación entre 0.9 y 1.1 indica un resultado dudoso, el que debe ser ensayado, nuevamente, con una muestra nueva y fresca. En caso de obtener un resultado dudoso, nuevamente, el ensayo debe repetirse con una muestra nueva y fresca al cabo de 2-4 semana.

Ejemplo:

DO del control Positivo Bajo, Pocillo No. 1 = 0.521

DO del control Positivo Bajo, Pocillo No. 2 = 0.532

DO de la muestra = 0.725

$$\text{Valor de corte} = \frac{0.521 + 0.532}{2} = 0.527$$

Razón de $\frac{0.725}{0.527} = 1.38 > 1.1$. resultado positivo.
la muestra 0.527

Cálculo cuantitativo de los resultados:

1. Construya una curva standard trazando un gráfico de los valores de la DO (la media en el caso de duplicados o más valores) obtenidos para cada uno de los controles contra su concentración en UI/ml (Unidades Internacionales) en papel para gráficos lineal con valores de la DO en el eje vertical y los valores de la concentración en el eje horizontal.
2. Usando los valores de la DO (la media en el caso de duplicados o más valores) de cada una las muestras, determinar la correspondiente concentración en UI/ml en la curva standard.
3. Las muestras con concentraciones por debajo de 9 UI/ml se consideran negativas. Las muestras con concentraciones por encima de 11 UI/ml se consideran positivas. Las muestras con concentraciones entre 9 y 11 UI/ml se consideran dudosas.

Una muestra dudosa debe ensayarse, nuevamente, con una muestra nueva y fresca. En caso de obtener un resultado dudoso, nuevamente, el ensayo debe repetirse con una muestra nueva y fresca después de 2-4 semanas.

4. Las concentraciones de los controles en UI/ml se detalla dentro del equipo y es dependiente del lote. Aproximadamente los niveles para los controles son como se indican a continuación:

Concentración del Control Negativo	0 UI/ml.
Concentración del Control Positivo Bajo	10 UI/ml.
Concentración del Control Positivo Alto	+/- 200-400 UI/ml.

PRESENTACION DE RESULTADOS

PRESENTACION DE RESULTADOS

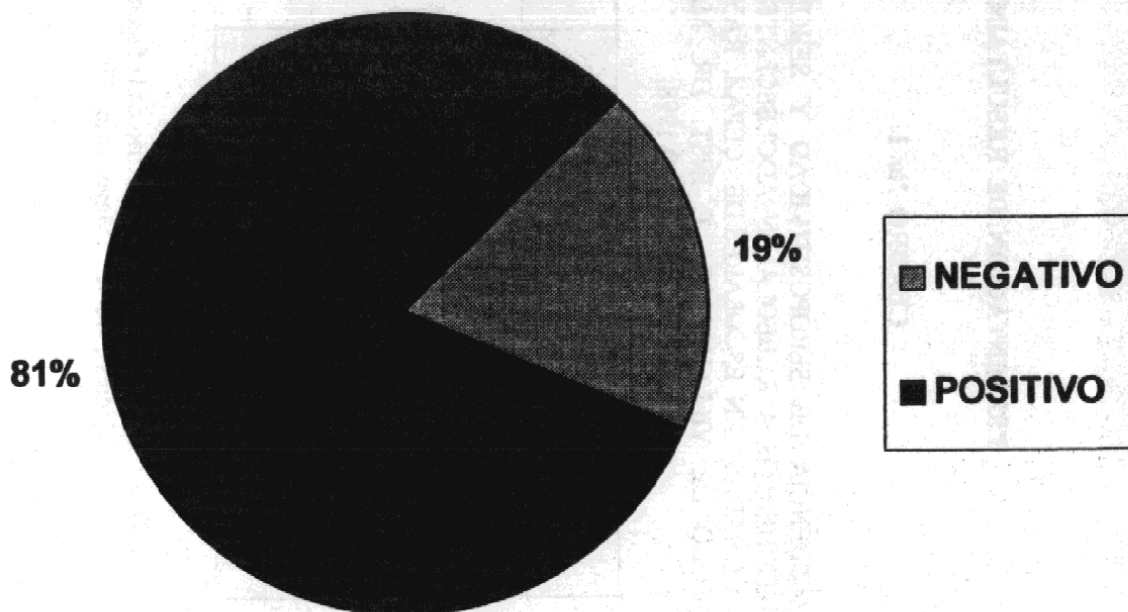
CUADRO No. 1

FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD Y SERONEGATIVIDAD DE ANTICUERPOS A RUBEOLA EN ADOLESCENTES FEMENINAS NO VACUNADAS. EN ESCOLARES DE: CEPAZ, RAYMOND RIGNALL, JACOBO DE VILLAURRUTIA E INST. DR. MARTINEZ DURAN. MAYO - JUNIO 1998.

PRUEBA	No. CASOS	PORCENTAJE
NEGATIVA	34	19%
POSITIVA	145	81%
TOTAL	179	100%

Fuente: Laboratorio multidisciplinario de la facultad de Ciencias Médicas, USAC. Mayo-junio 1998.

**FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD Y SERONEGATIVIDAD DE
ANTICUERPOS A RUBEOLA EN ADOLESCENTES FEMENINAS
NO VACUNADAS. EN ESCOLARES DE : CEPAZ, JACOBO DE
VILLA URRUTIA, RAYMOND RIGNALL E INST. DR. MARTINEZ
DURAN. MAYO - JUNIO 1998**



Fuente : Cuadro No. 1

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION DE ADOLESCENTES SEGÚN GRUPO ETAREO Y FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD Y SERONEGATIVIDAD DE ANTICUERPOS CONTRA RUBEOLA. ESCUELAS: CEPAZ, JACOBO DE VILLAUERRUTIA, RAYMOND RIGNALL E INST. DR. MARTINEZ DURAN. MAYO - JUNIO DE 1998.

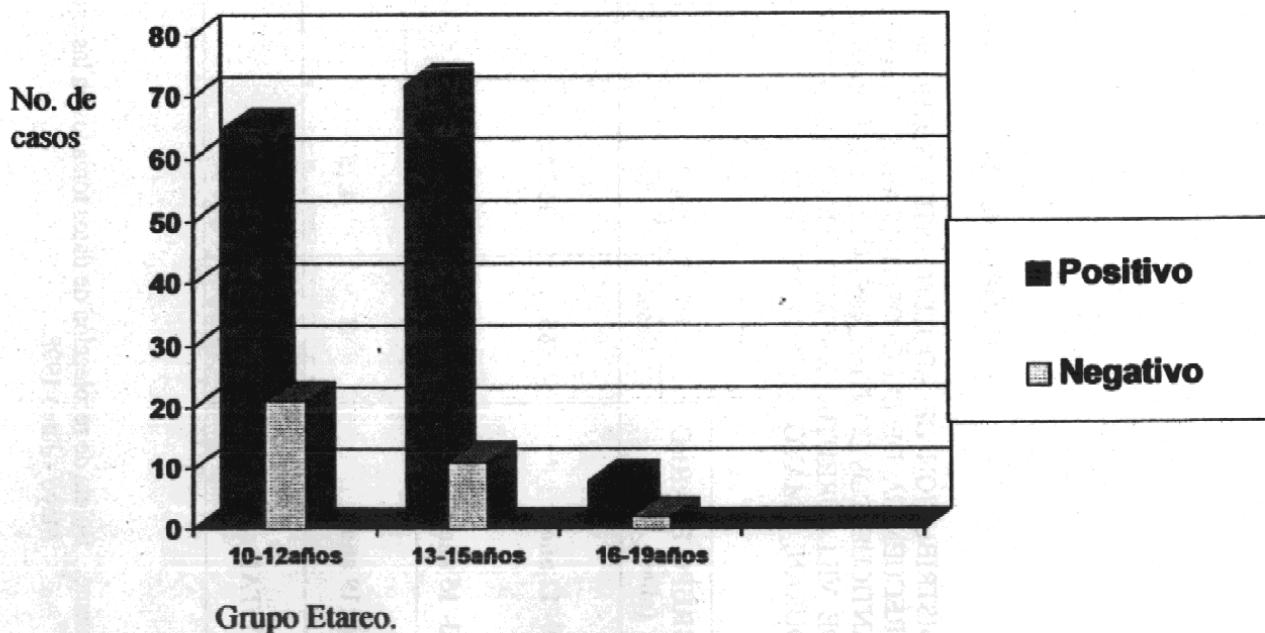
GRUPO ETAREO (años)	PRESENCIA		AUSENCIA	
	Casos	%	Casos	%
10- 12 años	65	36.31	21	11.73
13- 15 años	72	40.22	11	6.15
16- 19 años	8	4.75	2	1.12
TOTAL	145	81%	34	19%

Fuente: Boleta de recolección de datos tomados en las escuelas participantes.
Mayo - Junio 1998.

DISTRIBUCION DE ADOLESCENTES SEGÚN GRUPO ETAREO Y FRECUENCIA DE SEROPOSITIVIDAD Y SERONEGATIVIDAD DE ANTICUERPOS CONTRA RUBEOLA. ESCUELAS: CEPAZ, JACOBO DE VILLA URRUTIA, RAYMOND RIGNALL E INST. DR.

MARTINEZ DURAN.

MAYO-JUNIO DE 1998



Fuente: Cuadro No. 2

CUADRO No. 3

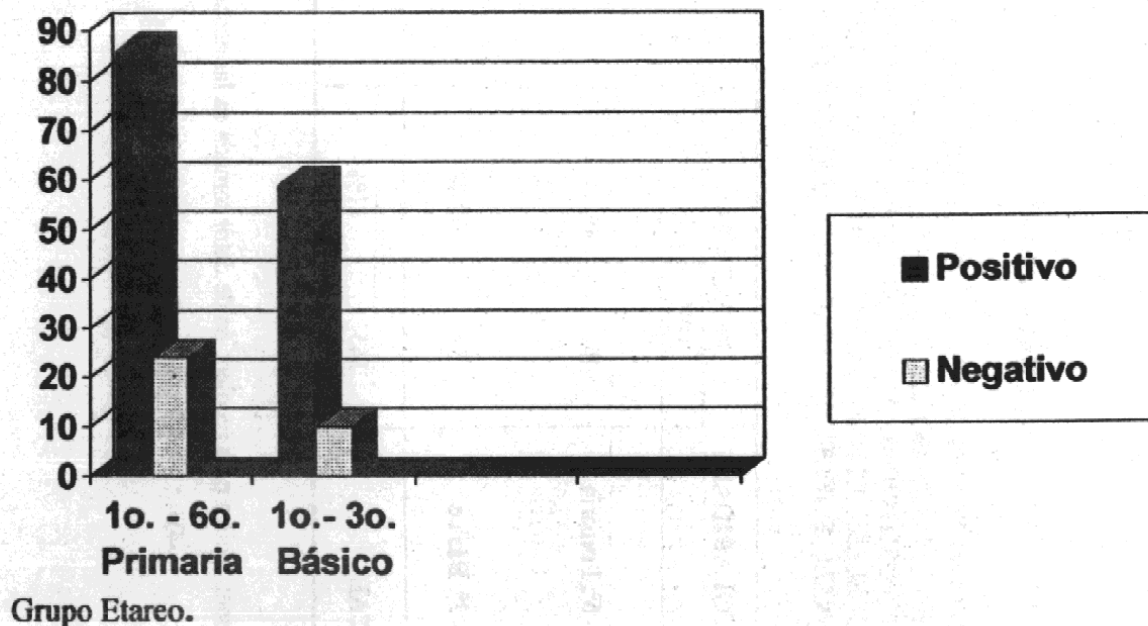
DISTRIBUCION DE ADOLESCENTES FEMENINAS NO VACUNADAS, SEGÚN EL GRADO DE ESCOLARIDAD EN RELACIÓN A LA SEROPOSITIVIDAD Y SERONEGATIVIDAD A RUBEOLA EN LAS ESCUELAS: CEPAZ, JACOBO DE VILLARRUTIA, RAYMOND RIGNALL E INST. DR. MARTINEZ DURAN. MAYO-JUNIO 1998.

ESCOLARIDAD	PRESENCIA		AUSENCIA	
	Casos	%	Casos	%
1°. - 6°. Primaria	86	48.04	24	13.41
1°. - 3°. Básico	59	32.96	10	5.59
TOTAL	145	81%	34	19%

**Fuente: Boleta para recolección de datos tomada en las escuelas participantes.
Mayo - junio 1998.**

DISTRIBUCION DE ADOLESCENTES FEMENINAS NO VACUNADAS SEGÚN EL GRADO DE ESCOLARIDAD EN RELACION A SEROPOSITIVIDAD Y SERONEGATIVIDAD. ESCUELAS: CEPAZ, JACOBO DE VILLA URRUTIA, RAYMOND RIGNALL E INST. DR. MARTINEZ DURAN. MAYO-JUNIO 1998

No. de Casos
34



Fuente: Cuadro No.3

CUADRO No. 4

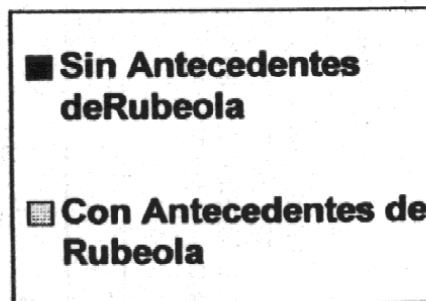
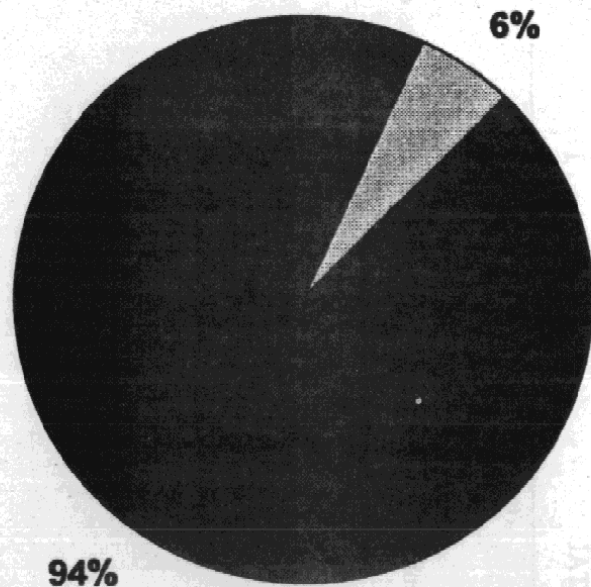
ADOLESCENTES FEMENINAS NO VACUNADAS CON Y SIN ANTECEDENTES DE RUBEOLA EN LAS ESCUELAS: CEPAZ, JACOBO DE VILLAUURUTIA, RAYMOND RIGNALL E INST. DR. MARTINEZ DURAN. MAYO- JUNIO 1998.

ADOLECENTES	CASOS	%
Con Antecedentes	10	6
Sin Antecedentes	169	94
TOTAL	179	100%

Fuente: Boleta para recolección de datos, tomada en las escuelas participantes.
Mayo - junio 1998.

ADOLESCENTES FEMENINAS NO VACUNADAS CON Y SIN ANTECEDENTES DE RUBEOLA EN LAS ESCUELAS: CEPAZ, JACOBO VILLA URRUTIA, RAYMOND RIGNALL E INST. DR. MARTINEZ DURAN. MAYO-JUNIO 1998

36



Fuente: Cuadro No. 4

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

En el presente estudio se encontró que el 81% de las adolescentes no vacunadas estudiadas son inmunes a la enfermedad y el 19% restante son susceptibles. Esto es porque durante la niñez tuvieron la enfermedad o contacto con el virus de la rubéola sin manifestaciones clínicas, o bien porque no se realizó un diagnóstico certero de la misma. Si comparamos estos datos con lo descrito en la literatura mundial podemos darnos cuenta que estos resultados están muy cercanos a la misma y es justificable porque en el estudio se tomaron adolescentes no vacunadas.

La mayoría de las adolescentes susceptibles están dentro del rango de 10 a 12 años de edad, reflejando que este fenómeno es menor conforme avanza la edad por tener más posibilidades de contacto con el virus de la rubéola, lo cual ayuda a establecer que en las primeras etapas de la adolescencia hay más riesgo de adquirir la enfermedad.

De las adolescentes que afirmaron haber tenido la enfermedad, se encontró que el 100% de éstas tienen anticuerpos contra rubéola, fenómeno que apoya lo descrito en la literatura.

CONCLUSIONES

1. El 19% de la población estudiada es susceptible a adquirir rubéola.
2. El grupo etareo entre los 10 y 12 años de edad, tienen mayor susceptibilidad a la rubéola.
3. Toda adolescente que tuvo la rubéola, tienen anticuerpos para la misma.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda implementar una adecuada vigilancia epidemiológica de la rubéola durante la niñez y la adolescencia.
2. Incluir en los programas actuales de salud, información acerca de prevención de enfermedades infecto-contagiosas.
3. Tratar de implementar en el esquema actual de inmunizaciones, la vacuna contra la rubéola, para erradicar esta enfermedad y sus riesgos durante el embarazo, en nuestro país.
4. Orientar y educar a la población en general acerca de enfermedades tales como la rubéola y sus características, a fin de saber como prevenirlas.

RESUMEN

El presente estudio titulado "DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE ANTICUERPOS IgG CONTRA RUBEOLA EN ADOLESCENTES FEMENINAS NO VACUNADAS" es un estudio prospectivo realizado en 179 adolescentes elegidas por medio del método al "azar" usando una tabla de números aleatorios, y con previa autorización de las adolescentes y padres de las mismas, inscritas en las escuelas participantes, que son área de práctica de la Facultad de Ciencias Medicas de la USAC.

Se entrevisto a cada una de las adolescentes (ver anexo 1), y se les relacionó cada una de las variables que a continuación se exponen: 81% de adolescentes con anticuerpos protectores a Rubéola, y 19% susceptibles, utilizando el método de ELISA.

Se encontró que en etapas tempranas de la adolescencia la inmunidad disminuye, así como también la susceptibilidad es mayor en el ciclo escolar de primaria que en el ciclo básico.

Las adolescentes refirieron antecedentes de la enfermedad en un 6%, de las cuales al 100% se les encontraron anticuerpos protectores, fenómeno que apoya lo descrito en la literatura, el resto adquirieron la inmunidad por infección subclínica que no fue diagnosticada con certeza en su momento.

Por último enumeramos una serie de recomendaciones, basadas en los resultados obtenidos en nuestro estudio, que incluyen el implementar un programa de vacunación contra rubéola e implantar programas para la prevención de esta enfermedad, que tengan como propósito orientar y educar a la población en general acerca de la rubéola, para así prevenir riesgos congénitos en futuras generaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Best, J.S. Palmer, P. Morgan-Capner P. and J Hodgson. A Comparison of Rubaxync M. and MACRIA for the detection of rubella-specific IgM. J. Hyg. (Camb.) V. 86. 1981. (pp 139-153).
2. CDC. Recommended Childhood Immunizations Schedule-United States, 1998. Morbidity and Mortality, Vol. 47, Jan 16, 1998. (pp 8-12).
3. CDC. Recommended Childhood Immunization Schedule-United States, 1995. Morbidity and Mortality, Vol. 44, Number RR-5, June 16, 1995.
4. Cecil. Infecciones virales caracterizadas por lesiones cutáneas, en su Tratado de Medicina Interna 18ª. Edición México. Inter Americana 1991. (pp 1957-1959).
5. Center for Disease Control. Rubella and congenital rubella syndrome, United States, 1984-1985. MMWR 1986. 35: (pp 129-135).
6. Center for Disease Control. Rubella and congenital rubella syndrome, United States, 1996-1997. MMWR-April 1997. (pp 350-354).
7. Cutts-FT; Robertson-SE; Diaz Ortega-JL; Samuel-R. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Bull-World-Health-Organ. 1997. (pp 59-80).
8. Christopher B. Wilson MD. Congenital nonbacterial infections. In Diagnosis of congenital rubella in utero. Washington. Barrington Publications. 1985 (pp 9-57).
9. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. 1994, Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 23 edition, Elk Grove Village, IL American Academy of Pediatrics, 1,994. (pp 406-412).
10. Cooper, Louis Z. Fetal Rubella syndrome, in Buyse, Mary Louise (de): Birth Defects Encyclopedia, Dove, MA. Center for Birth Defectos Information Services, 1,990, (pp 723-725).

11. Cooper, Louis Z. Rubella, in Rudolph, M.M. Hoffman, JIE, Rudolph, C.D. (Eds): Rudolph's Pediatrics 20. Edition, Stanford, CT. Appleton And Lange, 1996. (pp 673- 683).
12. Diane S. Leland. Clinical virology, Saybours de 1,996.
13. E.H. Lennette, D.A. Lennette, E.T. Lennette. Eds. Diagnostic procedures F/viral, Rickettsial and Chamydial Infections. 1995. American Public Health Association.
14. Girón Quiñones Arely, Determinación de niveles sericos de anticuerpos contra Rubéola en madres embarazadas. Tesis (Medico y Cirujano) Universidad de San Carlos de Guatemala, 1,989. (54pp).
15. Haukenes G, Haabheim L.R. Patison J.R. A Practical guide to clinical virology. John Wiley de 1989.
16. Index Epidemiológico de Guatemala, Direccion General de Servicios de Salud, Estadísticas 1997, sobre Enfermedades de Notificación Obligatoria en Guatemala.
17. Immunization Practices Advisory Committee. Rubella Prevention. Morbidity Weekly Report, Volume 39, number RR-15, November 23, 1990.
18. Jawetz, Ernest. Melnick Joseph L. Edward A. Adelberg. Paramoxivirus y virus de la Rubéola, en su Microbiologia Medica. 14ª. Edición. México, Editorial El Manual Moderno, 1992 (pp 559-579).
19. Mandel, Douglas and Bennetts. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4ª. Edición Churchill and Livingstone edit. 1995.
20. Mortimer, P.P. Teder R.S., Hmbling M.H. Shafi M.S.. Burkhardt F., Shilt U. Antibody capture radioimmunoassay for anti-rubella IgM. J Hyg (Camb). V.86 1981. (pp 139- 153).
21. Nelson. Infecciones virales y otras presuntamente causadas por virus. El feto y el recién nacido. 14ª. Edición Editorial InterAmericana México 1992. (pp 625-627; 965-967).

22. Ramírez López, Cesar Francisco. Determinación de niveles sericos de anticuerpos contra Rubéola en madres embarazadas. Tesis (Medico y Cirujano), Universidad de San Carlos de Guatemala, 1989(pp 49).
23. Robbins Cotran Kumar. Infecciones por virus, clamidias, rickettsias y bacterias. en su Patología Estructural y Funcional, 4ª. Edición. Madrid. InterAmericana. 1990 (pp 71,330).
24. Rodriguez M., Cáceres A. Inmunidad al virus de la Rubéola en la ciudad de Guatemala. Bol. Oficina Sanit. Panam; Dic. 1976. (pp 503-511).
25. Suggs, M. Brés, P. Huoang, L. Sobelavsky, O. Evaluación de posibles métodos Internacionales. de referencia para la prueba de la hemaglutinación para la rubéola. Informe de un estudio en colaboración. Bol. Oficina Sanit. Panm; nov. 1985. (pp 95-107).
26. Shawarcz, R. Duverges C. Diaz G. Fescina R. Enfermedades Maternas inducidas en el Embarazo o que lo complican. En su Obstetricia. 5ª. Edición. Buenos Aires. Editorial El Ateneo. 1995. (pp 299-300).
27. Thomas HIJ, Morgan-Capner P. Rubella-specific IgG subclass avidity ELISA and its role in the differentiation between primary huella and rubella reinfection. Epidemiol. Infect. 1988. (591-598).
28. Thomas HIJ. Morgan-Capner P. The use of antibody avidity measurements for the dia diagnosis of rubella. Rev. Med. Virol. 1991; (pp 41-50).

ANEXOS

ANEXO No. 1.

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre de la adolescente: _____

Edad: _____ Años y _____ Meses.

Escuela: _____

Grado que cursa: _____

Ha tenido Rubéola: Si _____ No _____

A qué edad: _____

La vacunaron contra la Rubéola: Si _____ No _____

A qué edad: _____

ANEXOS No. 2.

**Guatemala,
17 de julio de 1998.**

Por medio de la presente hacemos constar que la Dra. Lilia Raquel Ramos Polanco, realizo en la escuela laboratorio "Raymond Rignall" charlas informativas sobre el tema de rubéola a las adolescentes de 3°. a 6°. primaria, el día 9 de junio, previo a realización de su trabajo de campo.

Atentamente,

f. *Lidia*
Dirección.

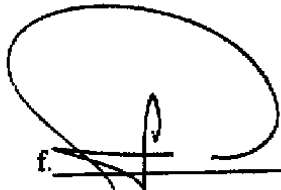



ANEXOS No. 2.

Guatemala,
17 de julio de 1998.

Por medio de la presente hacemos constar que la Dra. Lilia Raquel Ramos Polanco, realizo en el instituto "Dr. Carlos Martinez Durán" charlas informativas sobre el tema de rubéola a las adolescentes de 1°. a 3°. básico, los días 12 y 15 de junio, previo a realización de su trabajo de campo.

Atentamente,


f. _____
Dirección


ANEXOS No. 2.

Guatemala,
17 de julio de 1998.

Por medio de la presente hacemos constar que la Dra. Lilia Raquel Ramos Polanco, realizo en la escuela "Jacobo de Villa Urrutia" charlas informativas sobre el tema de rubéola a las adolescentes de 2°. a 6°. primaria, el día 11 de junio, previo a realización de su trabajo de campo.

Atentamente,



Lilia de Fuentes
Dirección.

ANEXOS No. 2.

Guatemala,
17 de julio de 1998.

Por medio de la presente hacemos constar que la Dra. Lilia Raquel Ramos Polanco, realizo en la escuela "Complejo educacional para la paz" charlas informativas sobre el tema de rubéola a las adolescentes de 5°. a 6°. primaria, el día 10 de junio, previo a realización de su trabajo de campo.

Atentamente,



f. 
Dirección.