

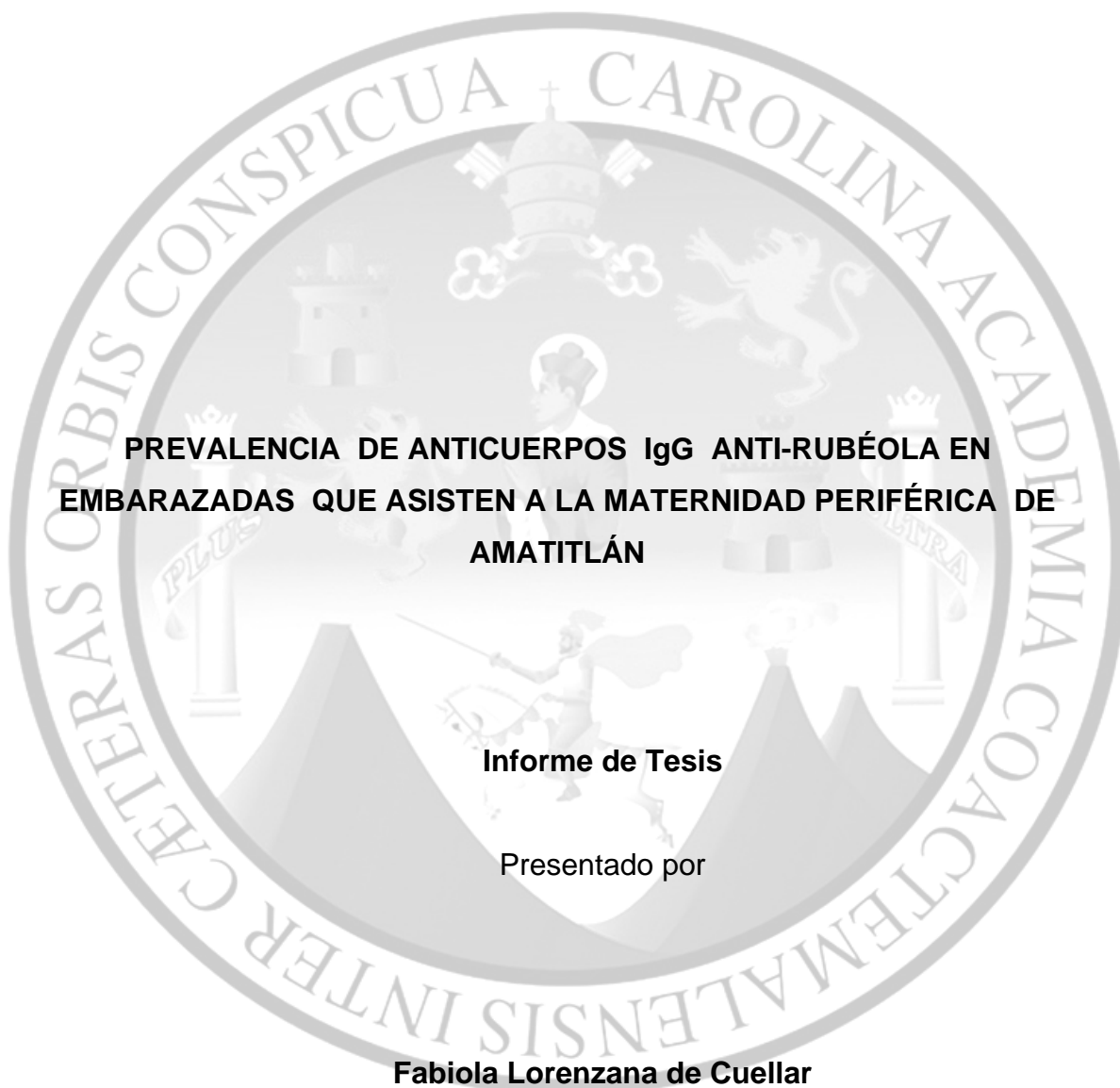
**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, noviembre del 2009

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgG ANTI-RUBÉOLA EN
EMBARAZADAS QUE ASISTEN A LA MATERNIDAD PERIFÉRICA DE
AMATITLÁN**

Informe de Tesis

Presentado por

Fabiola Lorenzana de Cuellar

Para optar el título
QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, noviembre del 2009

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

DEDICO ESTE ACTO:

- A JEHOVÁ DIOS:** Por ser mi plaza fuerte y permitirme cumplir esta meta permaneciendo siempre dentro de su pueblo y al lado de mi familia.
- A MIS PADRES:** Mario Andrés y Doris por su gran ejemplo de vida, por ser siempre haber tenido una seguridad plena sobre mis capacidades, gracias por el apoyo e inmenso amor que me han brindado de manera incondicional.
- A MI ESPOSO:** Carlos Enrique, por completarme como persona, por ser quien día a día me demuestra su amor, comprensión y apoyo, y me ha ayudado a alcanzar siempre lo que nos hemos propuesto.
- A MIS SUEGROS:** Carlos y Lubia, por siempre demostrame su cariño sincero, siempre haber confiado en mí y a quienes quiero y respeto.
- A MIS HIJOS:** Marian, Rodrigo y Daniela, quienes han dado de su tiempo para que yo pudiera crecer profesionalmente, de quienes de su paciencia y amor inocente obtuve fuerzas para siempre seguir adelante.
- A MIS HERMANOS:** Heidi, José Andrés y Patricia, quienes siempre estuvieron a mi lado dándome su apoyo incondicional.
- A MIS ABUELITOS:** José y Salomé, gracias por su ejemplo y por su inmenso amor.
- A MIS TÍOS:** En especial a mi tía Shený y tía Betty quienes me han apoyado y demostrado su amor durante toda mi vida.
- A MI FAMILIA Y AMIGOS:** Con quienes hoy comparto este triunfo.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala por permitirme llevar a cabo una de mis metas.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia por hacer mi estadía agradable.

Al Hospital Nacional de Amatlán por su tiempo y ayuda al permitir el uso de sus instalaciones.

A la Dra. María Elena Godoy por su colaboración en la realización de esta investigación.

A la M.Sc. Vivian Matta y M.A. María Paula De León por su apoyo en la asesoría de la investigación.

Al M.Sc. Martín Gil y Lic. Armando Cáceres por su tiempo y ayuda en las revisiones de esta investigación.

Al personal de la Facultad de Farmacia por su colaboración, en especial a Shený.

Fabiola Lorenzana Argueta de Cuéllar
Autora

M.Sc. Vivian Matta Ríos de García
Asesora

M.A. María Paula De León
Asesora

M.Sc. Martín Gil
Revisor

Lic. Armando Cáceres
Revisor

M.Sc. Vivian Matta Ríos de García
Directora de Escuela

Oscar Cobar Pinto, Ph. D
Decano

ÍNDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	3
III.	ANTECEDENTES.....	5
	A. Definición.....	5
	B. Modo de transmisión.....	6
	C. Patogénesis.....	6
	D. Inmunidad.....	7
	E. Manifestaciones clínicas.....	8
	1. Síndrome de Rubéola Congénita	8
	F. Morbilidad y mortalidad	10
	G. Epidemiología.....	10
	1. Epidemiología de rubéola en el mundo	11
	2. Situación en Guatemala.....	13
	H. Diagnósticos diferenciales de rubéola.....	14
	1. Diagnóstico de laboratorio	14
	I. Pronóstico	18
	J. Tratamiento	18
	K. Prevención	18
	1. Inmunogenicidad y Eficacia.....	20
	2. Indicaciones	20
	3. Interacciones	20
	4. Contraindicaciones.....	20
	L. Uso de la vacuna en el embarazo	21
IV.	JUSTIFICACIÓN	23
V.	OBJETIVOS.....	24
VI.	HIPÓTESIS.....	25
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	26
	A. Universo de trabajo	26
	B. Recursos	26
	C. Metodología	27
	D. Diseño de la investigación.....	29

VIII. RESULTADOS	31
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	36
X. CONCLUSIONES	39
XI. RECOMENDACIONES	40
XII. BIBLIOGRAFIA	41
XIII. ANEXOS	45

I. RESUMEN

La rubéola es una enfermedad producida por un virus de la familia *Togaviridae* del género *Rubivirus*. Se encuentra distribuida en todo el mundo siendo el hombre el único reservorio del virus. Su epidemiología varía según los países y el clima, la densidad de población y las oportunidades para la reintroducción del virus (1-5).

La infección adquirida de forma natural induce la producción de anticuerpos IgG e IgM; los de tipo IgM desaparecen a las pocas semanas, mientras que los IgG proporcionan una inmunidad duradera (3).

La rubéola congénita es una enfermedad neonatal por infección crónica del embrión y persistencia del virus en diversos tejidos del feto, hasta varios meses después del nacimiento. El Síndrome de Rubéola Congénita (SRC) puede producir daños en el feto o en el recién nacido cuando las madres se infectan durante la gestación (1-3).

La vacunación contra la rubéola induce la producción de anticuerpos en menor cantidad que la infección natural y al no completarse el esquema de vacunación, indicado generalmente al año de vida con un refuerzo en edad escolar, no se obtienen niveles de anticuerpos adecuados que brinden protección contra el patógeno agresor (3).

La prevalencia de anticuerpos anti-rubéola en la población guatemalteca adulta se situó en un 84.7 % para el año 2006 según el Programa Nacional de Inmunización del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala (MSPAS), sin embargo, se desconoce la tasa de gestantes que presentan inmunidad frente al virus de la rubéola.

La última campaña de vacunación contra rubéola y sarampión se llevó a cabo en todo el territorio de Guatemala durante los meses de abril a mayo del año 2007. Por ello, el presente estudio tuvo como objetivo establecer la prevalencia de anticuerpos IgG anti-rubéola en 88 embarazadas que fueron vacunadas en la jornada de vacunación del 2007 y que asistieron a su control prenatal a la consulta externa de la Maternidad Periférica de Amatitlán en el período comprendido entre los meses de diciembre del 2008 a enero del 2009. La presencia de anticuerpos se determinó empleando la prueba de ensayo inmunoenzimático (ELISA) IgG anti-rubéola (6).

Con los datos obtenidos se determinó que el porcentaje de madres susceptibles a adquirir rubéola en el embarazo es del 1.2%, obteniéndose una prevalencia del 98.8% de seropositividad, superior al 84.7% obtenido por el MSPAS previo a la realización de la campaña de vacunación.

La evaluación serológica fue complementada con los datos obtenidos en una encuesta epidemiológica, a través de la cual se recolectaron datos generales de las pacientes como edad

gestacional, residencia, número de embarazos, antecedentes de transfusión de sangre, consumo de alcohol y tabaco, encontrando que únicamente el 6.8% de las embarazadas reportó haber padecido de rubéola con anterioridad. No se encontró asociación entre la susceptibilidad a la enfermedad con las variables estudiadas.

La mayoría de las embarazadas (62.5%) que asistieron a su consulta se encontraban en el tercer trimestre de gestación y de ellas, el 100% mostró resultado positivo para anticuerpos IgG anti-rubéola.

Con este dato se concluye que la jornada de vacunación para esta población específica tuvo resultados exitosos. Este estudio es una colaboración con la vigilancia epidemiológica de la rubéola en esta población y permite contribuir en la prevención de este tipo de enfermedades infecto-contagiosas. En conclusión, los resultados sugieren un adecuado porcentaje de anticuerpos anti-rubéola en embarazadas, obtenido a partir de la jornada de vacunación realizada en el año 2007 como parte del Programa Nacional de Inmunización del MSPAS, minimizando el riesgo de transmisión vertical.

II. INTRODUCCIÓN

La rubéola es una enfermedad producida por un virus de la familia *Togaviridae* del género *Rubivirus*. La rubéola está distribuida en todo el mundo, su epidemiología varía según los países y el clima, la densidad de población y las oportunidades para la reintroducción del virus. El único reservorio del virus es el hombre (1-5).

La infección adquirida de forma natural induce la producción de anticuerpos IgG e IgM; los de tipo IgM desaparecen a las pocas semanas, mientras que los IgG proporcionan una inmunidad duradera (3).

La rubéola congénita es una enfermedad neonatal por infección crónica del embrión y persistencia del virus en diversos tejidos del feto, hasta varios meses después del nacimiento. El SRC puede producir daños en el feto o en el recién nacido cuando las madres se infectan durante la gestación (1-3).

Durante el primer trimestre de embarazo, los fetos están expuestos a mayor riesgo de muerte intrauterina o aborto espontáneo. Además, hasta el 90 % de los recién nacidos infectados puede presentar malformaciones congénitas de importantes órganos y sistemas que incluyen defectos aislados o combinados, tales como sordera, cataratas, microftalmia, glaucoma congénito, microcefalia, meningoencefalitis, persistencia del conducto arterioso, defectos del tabique interauricular o interventricular, púrpura, hepatoesplenomegalia, ictericia y osteopatía radiolúcida (1,3).

Los casos moderados y graves por lo común se reconocen en el momento del nacimiento. En el caso de los leves, es posible que no se descubran hasta meses o años después del nacimiento (3,6).

El riesgo de un solo defecto congénito disminuye a un 10 – 20 % aproximadamente para la decimosexta semana de gestación y son raros cuando la madre se infecta después de la vigésima semana (5).

La vacunación induce la producción de anticuerpos en menor cantidad que la infección natural, lo cual nos indica que al no completarse el esquema de vacunación no se obtienen niveles de anticuerpos adecuados que brinden una protección y control del patógeno agresor (3).

En Guatemala, la tasa de gestantes que presentan inmunidad frente al virus de la rubéola se desconoce a pesar de que según el Programa Nacional de Inmunización del MSPAS, la prevalencia de anticuerpos anti-rubéola en la población guatemalteca adulta se situó en un 84.7 % para el año 2006. Por esta razón se determinó el porcentaje de anticuerpos de la población en estudio, luego de la realización de la campaña de vacunación contra la rubéola y sarampión que

se llevó a cabo en todo el territorio de Guatemala, durante los meses de abril a mayo del año 2007 (6).

La Maternidad Periférica de Amatitlán es una institución de salud pública que atiende mensualmente un promedio de 300 embarazadas y en el cual no se realizan pruebas de rutina que puedan determinar anticuerpos anti-rubéola. Es por ello que el presente estudio tuvo como objetivo establecer la prevalencia de anticuerpos anti-rubéola en mujeres que fueron vacunadas en la pasada jornada de vacunación y que asistieron a su control prenatal. Para ello se evaluó la presencia de anticuerpos IgG contra rubéola empleando la prueba de ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Con el resultado obtenido se determinó que el porcentaje de madres susceptibles a adquirir rubéola en el embarazo es del 1.2% y de esta manera se colaboró con la vigilancia epidemiológica de la rubéola en esta población, previniendo así este tipo de enfermedad infecto-contagiosa.

III. ANTECEDENTES

La rubéola fue considerada inicialmente como una variación del Sarampión o de la fiebre escarlatina y por esto fue llamada la Tercera Enfermedad. El nombre rubéola, deriva del latín y significa pequeño rojo (7,8).

No fue sino hasta en 1814 cuando fue descrita en la literatura médica alemana por primera vez como una enfermedad separada. En 1914, Hess postuló que la etiología de la enfermedad era viral. En 1938, Hiro y Tosaka confirmaron la etiología viral mediante el contagio a niños con filtrados nasales de otros casos. Luego de una epidemia en 1940, Norman Gregg, reportó en 1941 la ocurrencia de cataratas congénitas en 78 infantes nacidos luego de la infección de rubéola en el embarazo temprano. Este fue el primer reporte que reconoció el SRC (8,9).

A. Definición

Es conocida también como sarampión alemán o sarampión de tres días y es menos contagiosa que el propio sarampión (10).

El virus fue aislado en 1962 por primera vez por Parkman y Weller, y fue clasificado como un togavirus del género *Rubivirus*. Este virus es relativamente inestable y es inactivado por solventes, lípidos, tripsina, formalina, luz ultravioleta, pH ácido y calor (8,9).

Es un virus pequeño, esférico y encapsulado; su genoma está constituido por ácido ribonucleico (ARN) de un solo filamento. Posee una nucleocápside de 30 nm de diámetro, cuya proteína consiste en cuatro polipéptidos, ésta a su vez se encuentra recubierta por una envoltura de lípidos de 60 a 70 nm que contiene glucoproteínas constituidas por los glucopéptidos E1 y E2. Los anticuerpos de inhibición y neutralización de la hemaglutinación reaccionan con el péptido E1 (10).

La replicación del virus es intracitoplasmática y madura mediante la liberación de viriones a través de vesículas en la membrana (10).

Se multiplica en diversos sistemas primarios de cultivos de células y en algunas líneas celulares continuas. En casi todos los sistemas en los que se multiplica lo hace sin causar daños celulares detectables, por lo que su presencia debe mostrarse mediante técnicas de interferencia (10).

El virus es termolábil inactivándose a 56 °C; sin embargo a 4 °C el título del virus permanece relativamente estable durante 24 horas. Para su conservación prolongada es preferible emplear temperatura de -60 °C en vez de congelación profunda. Cuando se estabiliza

con una proteína puede congelarse y descongelarse repetidamente sin pérdida de títulos. El virus es inactivado por pH inferior a 6.8 o superior a 8.1, también por luz visible, luz ultravioleta, éter, cloroformo, formol, betapropiolactona y otros. Resiste al mertiolato y a los antibióticos. El clorhidrato de adamantina inhibe la multiplicación del virus y la 5-yodo-2'-desoxiuridina la favorece (10).

B. Modo de transmisión

El reservorio del virus de la rubéola es exclusivamente humano. Se transmite por vía aérea a través de secreciones nasofaríngeas de la persona infectada. En el SRC el contagio se produce por vía tras-placentaria durante los primeros meses del embarazo (8).

La rubéola es sólo moderadamente contagiosa, es más contagiosa cuando la erupción estalla, pero el virus puede estar encubierto a partir de 7 días antes o hasta 5-7 días o más, después del inicio del brote (8).

El período de transmisión abarca desde la semana anterior a la aparición del exantema hasta al menos 5-7 días de la aparición del mismo. Los niños con SRC eliminan el virus en grandes cantidades por las secreciones nasales, heces y orina incluso hasta 12 meses después del nacimiento (8).

Puede contagiarse cualquier persona que no la haya padecido antes o que no esté vacunada contra esta enfermedad. Es más frecuente entre niños, adolescentes y adultos jóvenes, y raramente se produce en lactantes o en adultos por encima de los 40 años de edad (8,11).

C. Patogénesis

Como virus respiratorio, el virus infecta en primer lugar la nasofaringe; de ahí se disemina a los ganglios linfáticos locales, donde se produce una primera replicación viral y la presencia de linfadenopatías. Posteriormente se produce la primera viremia y el virus se aloja en las células parenquimatosas, especialmente en el bazo y el hígado donde se replica de forma masiva. De ahí se disemina a todo el organismo (segunda viremia), incluyendo piel y mucosas, para terminar con la aparición del exantema (8,12).

En el caso de una mujer embarazada, durante la segunda viremia el virus puede infectar la placenta y la replicación viral en ella disemina el virus a la circulación y a los tejidos fetales. El virus se puede replicar en casi todos ellos y aunque no es citolítico, altera a veces el crecimiento normal, la mitosis y la estructura de los cromosomas (12-14).

Recientemente se han identificado algunos mecanismos patogénicos que explican el daño celular y se ha descrito que algunas proteínas del virus inducen alteraciones en el ciclo celular, generando subpoblaciones de células con núcleos tetraploideos. Inducen además apoptosis celular en cultivos de tejidos y perturbaciones funcionales de la citron-K cinasa, que conducen a células tetraploides apoptóticas en células tipo-específicas (7,14).

Todo ello conduce a un desarrollo anómalo, al crecimiento fetal retardado y a efectos teratogénicos asociados a esta infección. El daño que puede producirse durante la infección va a estar determinado por el tejido afectado y por el momento de la gestación en que se produjo la infección. El daño producido al embrión va a ser variable y a condicionar desde aborto, muerte intrauterina, malformaciones congénitas graves hasta, incluso, un recién nacido de aspecto normal (14).

La viremia ocurre de 5 a 7 días después de la exposición con esparcimiento del virus en todo el organismo. La infección trasplacentaria del feto ocurre durante la viremia (8).

D. Inmunidad

La inmunidad pasiva es adquirida a partir de los anticuerpos maternos y la inmunidad activa se adquiere por medio de la infección natural o por la vacunación. Los niños cuyas madres han adquirido la inmunidad, generalmente permanecen protegidos por los anticuerpos de ella durante los primeros seis a nueve de meses de vida. La inmunidad activa es duradera, acreditándose que permanece por toda la vida (9,14).

Sin embargo, se han reportado embriopatías rubeólicas en mujeres con antecedentes de vacunación lo que hace necesario realizar al menos una revacunación en la etapa adolescente, así como vacunar a todas las mujeres en etapa fértil mayores de catorce años de edad, continuando con la vacunación sistemática de los lactantes (13).

Se recomienda que la vacuna se aplique a las adolescentes mayores de catorce años de edad para garantizar la persistencia de anticuerpos durante la etapa fértil. Se ha encontrado anticuerpos luego de 16 años de vacunación, en el 11% de los casos se pierden los anticuerpos (13).

En niños nacidos de madres que padecieron rubéola en el embarazo es posible detectar anticuerpos específicos de rubéola IgM entre 0 y 5 meses en casi el 100%, alrededor del 60% entre 6 y 12 meses y 40% entre los 2 y 18 meses. Raramente es posible detectar IgM después de los 18 meses, detectándose únicamente niveles de anticuerpos IgG (9).

E. Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de 14 días con un rango de 12 a 23 días. Los síntomas son a menudo leves y más del 50% de las infecciones pueden ser subclínicas o inaparentes. En niños, la urticaria es usualmente la primera manifestación y el exantema se da raramente. En adultos, hay a menudo un exantema del día 1 al 5 con fiebre de calidad inferior. El malestar, la linfadenopatía y los síntomas respiratorios superiores preceden la erupción. La erupción ocurre inicialmente en la cara y después progresa de la cabeza a los pies. Dura cerca de 3 días y es de vez en cuando prurítico. La erupción es más prominente después de una ducha o de un baño caliente, es más débil que la del Sarampión (8,9).

La linfadenopatía puede comenzar una semana antes de la erupción. Los nódulos postauriculares, cervicales y suboccipitales posteriores están comúnmente implicados (9).

La artralgia y la artritis ocurren con tanta frecuencia en adultos que son considerados por muchos una parte integral de la enfermedad más bien que una complicación (9,14).

Otros síntomas incluyen conjuntivitis, testalgia u otitis. Las complicaciones no son comunes y tienden a ocurrir más a menudo en adultos que en niños (9,14,15).

La artralgia o la artritis pueden ocurrir hasta en el 70% de las mujeres adultas que contraen la rubéola, pero es rara en niños y varones adultos. La artritis crónica es rara. Los dedos, las muñecas y las rodillas se afectan a menudo. Los síntomas comunes tienden a ocurrir poco después de la erupción y pueden durar hasta un mes (9,14).

La encefalitis ocurre en uno de cada 6.000 casos confirmados, con más frecuencia en adultos (especialmente en mujeres) que en niños. Las estimaciones de la mortalidad varían del 0 al 50% (8).

Las manifestaciones hemorrágicas ocurren en aproximadamente 1 por 3.000 casos, ocurriendo más a menudo en niños que en adultos. Estas manifestaciones pueden ser secundarios al recuento plaquetario bajo y al daño vascular, siendo la púrpura trombocitopénica la manifestación más común. Hemorragias gastrointestinales, cerebrales o intra-renales pueden ocurrir. Los efectos pueden durar de días a meses, pero la mayoría de los pacientes se recupera (8,14).

Complicaciones adicionales incluyen neuritis y un raro síndrome de panencefalitis progresiva (9,14).

1. Síndrome de Rubéola Congénita

La meta de la vacunación contra la rubéola y su control es prevenir el SRC, ya que la infección con el virus en etapas tempranas del embarazo puede ser desastrosa. El virus puede

afectar todos los órganos y causar una gran variedad de defectos congénitos. La infección puede conducir a una sordera fatal, aborto espontáneo o nacimiento prematuro. La severidad de los efectos del virus en el feto depende del tiempo de gestación en el cual ocurre la infección. Más del 85% de los infantes que fueron infectados durante el primer trimestre de embarazo, se van a ver afectados luego del nacimiento. Mientras que si la infección fetal ocurre después de la vigésima semana de gestación, ya los efectos aparecen escasamente (9).

Las manifestaciones clínicas en la rubéola congénita han sido agrupadas en tres categorías que reflejan el diferente mecanismo patogénico (13).

a. Manifestaciones transitorias del recién nacido y el lactante.

Se presentan habitualmente en los primeros días de vida y son propias de la infección viral persistente; comprenden hepatoesplenomegalia, hepatitis, ictericia, púrpura trombocitopénica, lesiones dérmicas, erupción crónica, adenomegalias, neumonía intersticial, diarrea, miocarditis, meningoencefalitis. Todas estas manifestaciones son autolimitadas y ceden en días o semanas. Existen algunos reportes que describen una mortalidad de aproximadamente 35%. En el periodo de recién nacido también pueden estar presentes alteraciones óseas en las metafisis, lesiones que tienden a la curación espontánea en algunas semanas (13).

b. Manifestaciones estructurales permanentes.

Propias de los defectos producidos en el momento de la organogénesis y por la destrucción de tejidos. En la rubéola adquirida en los dos primeros meses de la gestación se presentan cardiopatías congénitas en el 50% de los casos (persistencia del conducto arterioso, estenosis de la válvula pulmonar, estenosis de la arteria pulmonar, estenosis aórtica y tetralogía de Fallot). La retinopatía es el hallazgo más importante; también se encuentran cataratas, microftalmia y glaucoma. En el sistema nervioso central, la microcefalia, el retraso motor y la discapacidad mental están asociados a la meningoencefalitis presente en el recién nacido; el daño cardíaco y ocular es más frecuente en las primeras ocho semanas de gestación. La sordera puede presentarse en un porcentaje elevado. Se pueden manifestar algunos trastornos psiquiátricos y autismo (13).

c. Manifestaciones tardías.

Sordera progresiva con el tiempo, endocrinopatías (hay mayor incidencia de diabetes, hipertiroidismo e hipotiroidismo), daño ocular y progresión del daño en el sistema nervioso. La explicación para las manifestaciones tardías de daño, que incluso pueden presentarse en la

etapa adulta, puede estar en función de que: a) sólo un número pequeño de células fetales queden infectadas (1/250,000 células) produciendo en ellas retardo en el crecimiento y mostrando aumento en la ruptura cromosómica; y b) lesión orgánica como producto de un mecanismo autoinmune. Las manifestaciones tardías de SRC pueden aparecer hasta 2-4 años después. Se han observado encefalopatías progresivas y panencefalitis esclerótica en algunos niños mayores con SRC. Los niños con SRC pueden tener títulos bajos en la inhibición de hemaglutinación, pero poseen títulos elevados del anticuerpo neutralizado, lo que persiste por años. Por esto, la re-infección puede ocurrir (9,13).

En la forma clásica se ha considerado que el SRC incluye principalmente alteraciones cardíacas, oculares, auditivas y encefálicas; sin embargo, como puede observarse, prácticamente todos los órganos pueden estar involucrados. Las principales alteraciones anatómicas en la rubéola congénita se resumen en el Cuadro 1 (Anexo 1) (13).

F. Morbilidad y mortalidad

En las Américas a través del sistema de vigilancia del Sarampión se ha podido conocer la amplia circulación del virus de la rubéola. En la región de las Américas, previo a la introducción de la vacuna triple viral, se calculó que más de 20,000 niños nacían cada año con SRC después de una epidemia (8,9).

La tasa de mortalidad de los niños afectados es de 10 a 20% en el primer año. Los que sobreviven pueden tener una vida normal, a excepción de los que tienen alteraciones en el cerebro (retraso mental, cerebro pequeño) (16).

Las causas de muerte son: insuficiencia cardíaca, infecciones generalizadas y desnutrición (16).

G. Epidemiología

Antes de la introducción de la vacuna, la rubéola era una enfermedad endémica a escala mundial con ciclos epidémicos cada 6-9 años y que afectaba sobre todo a la población infantil. En los países con alta cobertura vacunal la incidencia de esta enfermedad ha descendido drásticamente, modificándose su patrón epidemiológico de tal manera que en la actualidad la mayoría de los casos se producen en adultos jóvenes no vacunados. Estudios serológicos han demostrado que un 10% de los adultos jóvenes son susceptibles de padecer la enfermedad (9).

1. Epidemiología de rubéola en el mundo

En Estados Unidos, la mayor epidemia se produjo en 1964 y afectó a 12,500,000 personas. Actualmente, y en los países con alta cobertura vacunal la incidencia de esta enfermedad ha descendido drásticamente, modificándose su patrón epidemiológico de tal manera que en la actualidad la mayoría de los casos se producen en adultos jóvenes no vacunados. Estudios serológicos han demostrado que un 10% de los adultos jóvenes son susceptibles de padecer la enfermedad (15).

En Francia, se censaban 45 casos por 100,000 nacimientos en 1982, contra 3.9 casos por 100,000 en 1992. En 1994, fueron declarados en Francia 7 casos de rubéola en gestantes, país que tiene un 84% de cobertura vacunal y con importantes variaciones regionales, por lo que deja una proporción importante de niños receptivos, facilitando la circulación del virus. En los Estados Unidos, se contaban con 47,745 casos en promedio entre 1966-68, tres años antes del lanzamiento al mercado de la vacuna, contra 345 casos reportados en 1998. La incidencia disminuyó a menos de 1 caso por 100,000 habitantes, y la de la rubéola congénita a menos de 0.1 casos por 100,000 nacimientos. El número de casos de rubéola disminuyó así en el Atlántico de 106 casos en los años 1970 a 7 casos en 1983, 2 casos en 1984, 2 casos en 1985, 1 caso en 1989 y 5 casos en 1998. En Inglaterra y en el país de Gales, se contaban hasta 70 casos en gestantes en los años de epidemia antes de la introducción de la vacuna contra la rubéola. En 1970 fue administrada la vacuna a las jóvenes prepúberes y a las mujeres no inmunizadas. Esta práctica vacunal permitió aumentar el porcentaje de mujeres portadoras de anticuerpos contra el virus de la rubéola de 85-90% antes de 1970 a 97-98% en 1987, nivel que se ha mantenido desde entonces. En Suecia, ningún caso de rubéola en gestantes se ha declarado desde 1985, lo mismo en Finlandia desde 1986 (17).

El brote de rubéola ha afectado a lo largo de los años a muchos países, principalmente a los ubicados en la región americana. Los datos publicados presentaron que para la semana 24 del año 2007 se reportaron 333 casos en Chile, Brasil: 658 casos, México: 28 casos, Venezuela: 12 casos, Estados Unidos: 8 casos, Guatemala: 2 casos y Canadá: 1 caso (17).

No se conoce la incidencia real de en madres gestantes en el mundo. Incluso en aquellos países que cuentan con sistemas de vigilancia de SRC existen importantes porcentajes de subnotificación. Así, en Estados Unidos se estima que los casos notificados corresponden al 20-30%. En América Latina la situación empeora al considerar que, en algunos países, ni siquiera es obligatoria la notificación de la rubéola adquirida (12-14).

La detección de SRC es compleja, solamente una minoría de los niños afectados después de la infección intrauterina pueden ser detectados al momento del nacimiento y el diagnóstico es

cada vez más difícil con la edad. Se estima que el SRC endémico es responsable de menos del 1% del total de anomalías congénitas, aumentando en los períodos posteriores a los brotes de rubéola. Durante el brote de 1964 en Estados Unidos, un estudio de seguimiento de neonatos estableció una tasa de SRC de más del 2% del total de nacidos vivos mientras que, en la misma población, la tasa en un período no epidémico fue de alrededor del 0.1%, es decir 20 veces menos (12,13).

En Noruega durante los años epidémicos la incidencia de SRC fue de 1.5 por mil nacidos vivos (NV), mientras que para otros años fue de 0.2. En Gran Bretaña los casos de SRC notificados en los primeros años de la vacunación (década de los '70) alcanzaron una incidencia de alrededor de 0.14 por mil nacidos vivos durante los brotes de rubéola y 0.08 en años normales. Sin embargo, estimaciones realizadas en base a la incidencia de sordera y enfermedad cardíaca congénita y de la proporción de cada una de ellas atribuida a SRC, muestran que la incidencia promedio real en años no epidémicos podría haber llegado a 0.5 por mil nacidos vivos, es decir 3.5 veces más que los casos notificados (13).

En Europa, entre 1980-1986, la tasa de incidencia promedio de SRC detectable en recién nacidos ha sido de 0.74 por cien mil habitantes, lo que puede significar una subnotificación considerable debido a la falta de sistemas de notificación en muchos países. En Estados Unidos entre 1985-1996 se notificaron 122 casos de SRC, 106 (87%) de ellos fueron confirmados y 16 fueron casos probables. Esto significa un promedio de 10 niños al año. Este número es inferior al observado entre 1970-85, donde se registraban 26 casos al año (12).

Si bien existe una importante subnotificación, el descenso en el número de casos reportados correspondería a un descenso real de la incidencia. Esto se relaciona directamente con la incidencia, que ha bajado de 553 (0.23 por cien mil) en 1986 a un promedio de 186 casos anuales entre 1992-1996 (12).

En países subdesarrollados luego de brotes epidémicos se han observado incidencias entre 0.6 y 2.2 por 1000 NV: 1.5 por mil NV en Singapur (1969); 1.7 en Israel (1972); 0.6 en Trinidad y Tobago (1982-83); 2.2 en Panamá (1986); 0.7 en Omán (1993); y 0.9 en Sri Lanka (1994-95). Estos datos excluyen los casos de abortos terapéuticos en mujeres con rubéola durante el embarazo y están subestimando las malformaciones congénitas, ya que sólo incluyen aquellas que se detectan en los primeros meses de vida, con excepción de Israel donde se incluyeron niños hasta los 3 años. En la región de las Américas se estima que nacen anualmente 20,000 niños con SRC (12).

Se ha observado que el principal factor que influye en el descenso de la incidencia de SRC es la vacunación anti-rubeólica (12).

Otro factor que contribuye al descenso de la incidencia de SRC es la existencia del aborto terapéutico. En Estados Unidos, un estudio de seguimiento de 333 mujeres que presentó rubéola en los primeros meses de embarazo (1957 a 1964), determinó que el 75% (251) de los embarazos no llegó a término: 213 (64%) tuvieron aborto terapéutico y las 38 restantes abortos espontáneos. Durante una epidemia en la Isla de Oahu en Hawaii en 1977, en la que se notificaron 429 casos, se detectaron 11 mujeres con rubéola en el embarazo; 10 de ellas eligieron interrumpirlo y solamente 1 lo llevó a término (12).

En Guatemala no hay estudios ni registros que permitan estimar la incidencia nacional del SRC.

2. Situación en Guatemala

En 1975, Rodríguez realizó un estudio en el cual reportó una frecuencia de inmunidad al virus de un 20% en la ciudad de Guatemala. En 1982, Bojorquez realizó un estudio en pacientes del Hospital Gineco-obstétrico del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), en donde encontró una prevalencia de anticuerpos anti rubéola del 88.8% (18,19).

Otros estudios realizados en fechas posteriores, tales como el de Carrera en 1982 y Ramos en 1998 en adolescentes femeninas, encontraron porcentajes de frecuencia de susceptibilidad a la enfermedad del 16 y 19% respectivamente (20,21).

En el año 2000 se realizó un estudio de seroprevalencia de anticuerpos anti-rubéola en estudiantes del tercer año de medicina, en donde se encontró una prevalencia del 93.7% (22).

Otros datos comparativos se reportan en el estudio sobre la frecuencia de anticuerpos en embarazadas que asistían a la maternidad del Hospital Roosevelt, realizado por Sanabria en el 2006 donde reportó un porcentaje de positividad en embarazadas de 79% (10).

Con los datos disponibles en la base de datos del sistema de vigilancia epidemiológica de los casos sospechosos de sarampión / rubéola (MESS, por sus siglas en inglés) para el año 2005 tres áreas de salud de las 29 no notificaron casos sospechosos siendo éstas: Ixcán, Ixil y Sacatepéquez, pero, para el año 2006 el 100% de las áreas mantienen notificación de casos sospechosos. El total de casos notificados para 2005 fue de 392 casos sospechosos y para el año 2006 fue de 402. Los resultados de laboratorio reportan confirmados para rubéola 4 casos para el año 2005 y 5 para el 2006 (23).

Para el año 2007, un estudio realizado por parte del MSPAS en cinco regiones de Guatemala, reportó que el 15% de mujeres y hombres entre 10 y 35 años aún se encuentran susceptibles, representando un riesgo para la ocurrencia de casos de SRC en el país. Con lo que se espera que con la campaña de vacunación de SR en adolescentes y adultos se haya

logrado aumentar la seroprotección a rubéola en Guatemala, eliminando el riesgo de transmisión y de potenciales epidemias en adultos (24).

Actualmente, los casos han disminuido en su notificación en 50% para el 2008 (6) respecto del 2007 (12); en 2008, 5 de 29 (17%) casos sospechosos proceden de las áreas de salud de Escuintla, Guatemala Central, Jutiapa, Santa Rosa y 2 en Baja Verapaz; las áreas para el 2007 fueron 9 de 29 (31%) Escuintla, Baja Verapaz, San Marcos, Guatemala Sur, Chimaltenango, Zacapa, Guatemala Nor Occidente, Huehuetenango y 3 en Jutiapa (25).

H. Diagnósticos diferenciales de rubéola

Los diagnósticos diferenciales incluyen, dengue, parvovirus B19, herpesvirus-6, virus coxsackie, echovirus, adenovirus y estreptococo Beta hemolítico del grupo A. Debido a la dificultad para realizar el diagnóstico basado sólo en la clínica, la confirmación serológica es fundamental (9,14).

1. Diagnóstico de laboratorio

Muchas enfermedades pueden imitar la infección de rubéola y la cual puede ser subclínica hasta en un 50 % de infecciones. Las únicas pruebas confiables de infección aguda son la presencia de anticuerpos específicos de rubéola IgM y un aumento significativo del anticuerpo IgG del suero de un paciente convaleciente, un cultivo positivo viral para la detección del virus por medio de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa o en tiempo real (RT-PCR) (8,26).

El virus puede ser aislado de exudado nasal, sangre, garganta, orina y especímenes de fluidos cerebroespinales. El virus puede ser aislado de la faringe una semana antes y hasta dos semanas después del inicio de la enfermedad. Aunque el aislamiento del virus sea diagnóstico de infección, los cultivos virales no son realizados de rutina por lo que no son usados para el diagnóstico. El aislamiento viral es un instrumento sumamente valioso epidemiológicamente y debería ser intentado para todos los casos sospechosos de rubéola o SRC (8,26).

La serología es el método más común de confirmar el diagnóstico de rubéola. La infección aguda puede ser serológicamente detectada por el aumento significativo del título de anticuerpos en especímenes de suero en etapa aguda y convalecientes o por la presencia de rubéola de suero IgM. El suero debe ser recogido lo más pronto posible (dentro de 7-10 días) después del inicio de enfermedad y otra vez 14-21 días (el mínimo de 7) días más tarde (8,9,26).

Falsos positivos en suero han ocurrido en personas con infecciones de parvovirus, en pacientes con una prueba positiva para la mononucleosis infecciosa o con un factor reumatoideo positivo. Las pruebas de serología disponibles para infecciones de rubéola varían entre laboratorios (8,26).

a. Diagnóstico directo

Se realiza a partir de secreciones faríngeas, orina, líquido amniótico y placenta, en cultivo celular tipo Vero, RK-13 o AGMK, siendo ésta la línea celular estándar. La presencia del virus se detecta por destrucción completa de la monocapa celular y la confirmación se realiza por neutralización con anticuerpos específicos o el fenómeno de interferencia con otros virus, como los echovirus. En células RK-13 o Vero, el virus produce efecto citopático, pero no siempre es evidente en cultivo primario y es necesario realizar sucesivos pases para detectarlo. El diagnóstico definitivo se realiza, en estos casos, por inmunofluorescencia directa (IFD) (26).

La amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aplicada a la detección del ARN del virus se realiza transcribiendo a ADNc, que posteriormente se amplifica, pero su aplicación se limita a laboratorios de referencia (26).

b. Diagnóstico indirecto

El virus tiene antígenos con capacidad hemaglutinante, fijadora de complemento, agregante de plaquetas y precipitante. Posee tres grandes proteínas estructurales: las glucoproteínas E1 y E2, asociadas con la envoltura y la proteína C de la nucleocápside. Las proyecciones virales contienen fundamentalmente la glucoproteína E1(58.000 Da), donde se localizan al menos seis epítomos lineales, de los que cuatro son hemaglutininas, otro es neutralizante y del sexto aún no se conoce su función. En la glucoproteína E2 (42.000-47.000 Da) se han encontrado, hasta el momento, cuatro diferentes antígenos específicos que han permitido diferenciar otras tantas cepas diferentes de virus con idéntica hemaglutinina E1. La proteína C (33.000 Da) tiene dos epítomos para las células B y uno para las T (26,27).

i. Diagnóstico serológico

Existe una gran variedad de métodos en el mercado entre los cuales encontramos: inhibición de la hemaglutinación, hemaglutinación pasiva, hemólisis radial, fijación de complemento, inmunofluorescencia indirecta (IFI), aglutinación con látex (AL) e enzimoimmunoanálisis (EIA), así como métodos más precisos y laboriosos que implican la separación de las diferentes inmunoglobulinas. Dada la complejidad tanto del aislamiento en

cultivo como de los métodos de PCR, en la actualidad, el diagnóstico de elección es el serológico (Anexo 2) (26,27).

En el caso de la EIA de captura, la detección de IgM emplea la unión a la cadena pesada anti- μ en el fragmento Fab, con lo que se evitan falsos positivos, o bien se absorbe el factor reumatoide y las IgG, previo tratamiento del suero, lo que evita falsos positivos y negativos, respectivamente (26).

Las técnicas EIA detectan anticuerpos en la fase inicial de la enfermedad y son adecuadas tanto para el diagnóstico de la infección como para conocer el estado inmunitario, ya que las IgG pueden durar de por vida, mientras que las IgM suelen detectarse hasta los 2 meses después del comienzo del exantema. En las reinfecciones puede observarse un incremento del título de IgG, o la reaparición, aunque débil, de las IgM (26).

Los métodos MEIA y ELFA son variaciones de la técnica que utilizan un sustrato fluorescente y que están totalmente automatizados. Otra posibilidad actual es la medición de la avididad de los anticuerpos para su antígeno, la cual es alta en la infección reciente (26).

Para la determinación de la inmunidad en las gestantes en las que no se conoce su estado inmunitario o en personas vacunadas para valorar la eficacia de la vacuna, se debe contar con técnicas sensibles que permitan medir cantidades mínimas de anticuerpos totales. Se suele recomendar, en esta situación, la IH, hemaglutinación pasiva, hemólisis radial, aglutinación con látex, o las técnicas de IFI o EIA (Anexo 2) (27).

c. Diagnóstico de la rubéola postnatal

Esta situación se produce ante un cuadro de infección aguda exantemática o en la sospecha de contacto en una gestante. En este supuesto es imprescindible un método que permita diferenciar entre IgG e IgM específica, o bien una técnica que detecte anticuerpos de forma sensible y temprana, como la IH, IFI, EIA. Es muy útil contar con un estudio previo del paciente frente a rubéola, pues la existencia de una muestra anterior de suero ayuda en gran manera a llegar a un diagnóstico de forma rápida, ya que el procesamiento de esta muestra antigua en paralelo con la actual, en el caso de ser positiva para IgG, descarta la existencia de una infección primaria (20,27,28).

Esta muestra previa es especialmente importante en las reinfecciones, que aunque poco frecuentes, son posibles. La existencia de IgG e IgM específica frente a rubéola en la primera extracción de un control rutinario en una gestante no permite diferenciar entre primoinfección subclínica o reinfección (20,27,28).

En el caso de no tener un anterior control deberá tomarse otra muestra a los 5-7 días de la primera. En ausencia de datos previos, un resultado positivo para IgG y negativo para IgM, debe de comprobarse con la 2ª muestra; si a los 7-10 días del cuadro clínico no se detecta IgM específica, se descarta la infección por rubéola. Si se evidencia la presencia de IgM en la primera determinación, en ausencia de datos previos, la segunda muestra detectará la seroconversión de IgG y confirmará el diagnóstico de infección por rubéola. La ausencia de anticuerpos de las clases IgG e IgM en las dos muestras descarta la infección (26,27,28).

d. Diagnóstico de la rubéola congénita

Esta situación puede producirse antes o después del parto. En el supuesto de haber detectado una seroconversión a la rubéola en el transcurso de la gestación, se requiere diagnosticar la infección fetal mediante pruebas como la cordocentesis que, en el caso de resultar negativa, no excluye la infección. En estas circunstancias, está indicada la realización de un estudio de ARN del virus en líquido amniótico o sangre fetal (27).

Bosma *et al.* (1995) evaluaron el papel de la RT-PCR (transcripción reversa en cadena de la polimerasa) en el diagnóstico de la rubéola adquirida *in utero* y durante la infancia, comparándola con el aislamiento vírico retrospectivo en placenta y tejido fetal. Se llegó a la conclusión de que, a pesar de las limitaciones, es muy útil en el diagnóstico de la rubéola infantil adquirida congénitamente. Sin embargo, no siempre predice la infección fetal en los casos de rubéola materna. Este grupo de investigadores detectó mediante RT-PCR el genoma del virus de la rubéola en dos casos en los que el feto no llegó a infectarse. Por el contrario, no fue detectado en la placenta en un caso en el que el feto sí lo estaba (26).

El diagnóstico postnatal tiene unos criterios publicados por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y recogidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1985. Se resumen en lo siguiente: a) la detección de IgM específica en sangre de cordón al nacimiento o en los primeros días de vida extrauterina, b) mantenimiento de los títulos de IgG más allá de los primeros 8 meses y c) detección de ARN viral en el recién nacido (27).

En lo que respecta a los métodos serológicos aplicables al diagnóstico de la rubéola congénita, el laboratorio debe utilizar técnicas sensibles y que sean capaces de diferenciar entre las distintas inmunoglobulinas como la IFI, EIA o sus variantes MEIA y ELFA (26,28).

I. Pronóstico

La rubéola es una infección leve autolimitada. Casi invariablemente hay una recuperación total en la rubéola adquirida después del nacimiento. La mortalidad atribuida a la rubéola es a consecuencia de las complicaciones raras de meningoencefalitis. La infección en el embarazo implica grave peligro para el feto, pero no para la madre (10).

Sin embargo, el pronóstico depende del mes de embarazo donde se haya presentado el virus y de los aparatos o sistemas afectados. El virus llega a producir defectos congénitos aún después del primer trimestre. De un 10 a 20% de los embarazos complicados con rubéola terminan en abortos espontáneos o niños que nacen muertos (16,20,28).

Los niños afectados son portadores del virus por varios meses. Un número elevado de nacidos de madres que tuvieron rubéola durante el embarazo nacen sanos y posteriormente pueden presentar diversos problemas (ojos, retraso mental, anemias, infecciones, hepatitis y trastornos en la coagulación) (16,28).

J. Tratamiento

No existe tratamiento antiviral específico. Las cefalalgias, las mialgias y la artritis pueden controlarse con analgésicos y antipiréticos tales como el acetaminofén, pero ningún tratamiento puede curar la encefalitis (10,20,28).

Si se demuestra infección por el virus durante el embarazo, la paciente y el médico deberán decidir sobre el curso del embarazo con base en las características o circunstancias clínicas. A menor edad gestacional, mayor probabilidad de lesiones orgánicas severas. Existen comités que analizan la posibilidad de la interrupción de la gestación cuando se establece el diagnóstico dentro del primer trimestre. Esta situación tiene múltiples implicaciones que requieren análisis más complejos. El uso de gammaglobulina estándar por vía intramuscular modifica en forma mínima los riesgos de embriopatía. Hasta el momento, ninguno de los antivirales ha demostrado utilidad en el tratamiento de la rubéola congénita (12).

Todo recién nacido de madre con rubéola durante el embarazo debe ser vigilado estrechamente hasta llegar a la etapa escolar, buscando intencionadamente lesiones oculares, auditivas o encefálicas de lenta progresión (12,28).

K. Prevención

Una medida importante es evitar la exposición a personas infectadas con el virus, pero debido a la gran cantidad de casos asintomáticos esto no representa ninguna garantía. También

debe evitarse el contacto con personas recién vacunadas (durante la primer semana posterior a la vacunación) y con bebés con SRC durante el primer año de vida (11,20).

Por otra parte, a las embarazadas que han tenido contacto con la rubéola se les administra gammaglobulina en un intento de evitar que contraiga la enfermedad. Sin embargo, esto tampoco garantiza la inmunidad (11).

Se ha observado que el principal factor que influye en el descenso de la incidencia de rubéola es la vacunación anti-rubeólica (11,28).

Se han utilizado con el fin de evitar la infección fetal, técnicas de inmunización activa y pasiva. Como método de inmunización activa se desarrolló una vacuna con virus vivo atenuado de rubéola. Esta se recomienda para todos los niños y rutinariamente se administra entre los 12 y 15 meses de edad. Una segunda dosis (refuerzo) se aplica normalmente entre los 4 y 6 años (8,10).

En la actualidad se utilizan las vacunas de virus vivos atenuados, en concreto es la vacuna de la cepa Wistar RA 27/3 que es la única comercializada actualmente. Esta vacuna se obtiene tras diferentes pares del virus en células diploides humanas (8,9).

Cada dosis de vacuna contiene al menos 1.000 DICT50 (dosis infecciosa en cultivo de tejidos) y trazas de neomicina y en algunas kanamicina. El medio de liofilización puede contener sucrosa o sorbitol, aminoácidos y sales tampón (9).

Existen tanto preparados monovalentes como combinados en forma de vacuna triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis) (9).

Guatemala introdujo la vacuna triple viral (sarampión, paperas y rubéola) en el 2001 en el esquema regular de los niños y niñas de un año de edad. También se utilizó esta vacuna junto con la vacuna dupla viral (SR) en la campaña de seguimiento para la eliminación de Sarampión en 2002 con una cobertura de 95% (12,28).

Las experiencias reportadas de embriopatía rubeólica en mujeres con antecedente de vacunación apoyan la necesidad de realizar al menos una revacunación en la etapa adolescente, reduciendo los fallos vacunales primarios, en los cuales no se presenta una seroconversión inicial a la vacuna y los fallos secundarios, situación en la que una persona adquiere una enfermedad frente a la que había sido vacunado, después de haber tenido una seroconversión inicial (29).

Para lograr un adecuado impacto en la reducción de los casos de rubéola congénita se requiere una acción que disminuya en forma inmediata el riesgo, vacunando a todas las mujeres en etapa fértil mayores de catorce años de edad y continuando la vacunación sistemática de los lactantes (12).

Se recomienda que la vacuna se aplique a las adolescentes mayores de catorce años de edad para garantizar la persistencia de anticuerpos durante la etapa fértil. Se ha encontrado que a dieciséis años de seguimiento, 11% de los vacunados pierden sus anticuerpos, aunque en otros estudios la seronegatividad se reduce a sólo 2% (12).

1. Inmunogenicidad y Eficacia

Tras la vacunación se obtienen proporciones de seroconversión del 95% al 100%. La cepa vacunal Wistar RA 27/3 induce la producción de anticuerpos humorales tipo IgM e IgG, así como anticuerpos secretores tipo IgA en la nasofaringe (8).

Estudios de eficacia vacunal indican que del 90-95% de los vacunados permanecen protegidos de la enfermedad clínica o la viremia asintomática. Se estima que la protección conferida por la vacunación tiene una duración mínima de 18 años, prolongándose probablemente durante toda la vida (9).

2. Indicaciones

El objetivo de la vacunación es prevenir la embriopatía rubeólica y se indica de forma selectiva para mujeres seronegativas en edad fértil para impedir la libre circulación del virus y por tanto, la aparición de epidemias que pudieran afectar a potenciales embarazadas seronegativas y la vacunación universal de la población infantil, tanto niños como niñas (8,9).

3. Interacciones

Si el paciente ha recibido previamente gammaglobulina o hemoderivados, la vacunación debe posponerse según los plazos indicados. La administración de gammaglobulinas tras la vacunación debe posponerse, al menos dos semanas. La administración simultánea de otras vacunas deberá evitarse en el mes anterior y posterior a la vacunación con otra vacuna de virus vivos, a menos que se administre en combinación con las vacunas anti-parotiditis y anti-Sarampión y/o simultáneamente con la vacuna anti-polio oral o de la varicela (8,9,30).

La administración de inmunoglobulina humana anti-Rh (D) o sangre durante el parto o postparto inmediato, no constituye una contraindicación para la vacunación, si bien, en esta situación debe verificarse la seroconversión a las 6-8 semanas de la administración de la vacuna (8,9,30).

4. Contraindicaciones

Presenta, además de las contraindicaciones generales de las vacuna, las siguientes:

a. Embarazo

Las embarazadas no deben recibir la vacuna por el riesgo teórico que ésta podría suponer para el feto. Debe evitarse el embarazo en los tres meses siguientes a la vacunación. Actualmente la vacunación accidental de una mujer embarazada no es indicación de aborto terapéutico (31,32).

b. Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas

Niños VIH positivos asintomáticos deberían recibir la vacuna de la rubéola como parte de la triple vírica y debe considerarse su aplicación en niños sintomáticos que no presenten inmunosupresión severa (31).

c. Tratamientos inmunosupresores (corticoides, antimetabolitos, radioterapia)

La administración de corticosteroides durante un período inferior a 2 semanas no es una contraindicación para la administración de la vacuna frente a la rubéola (20).

d. Trasplante de médula ósea

Algunos autores recomiendan la vacunación anti-rubeólica en forma de triple vírica a los 2 años del trasplante alogénico, si no presentan rechazo del transplante activo y no reciben tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, una reciente conferencia de consenso en España no recomienda la vacunación contra la rubéola ni la parotiditis en estos casos, salvo en mujeres en edad fértil y en niños (<15 años), siempre que se cumplan las condiciones anteriores. No constituyen contraindicación la lactancia ni la existencia de una mujer embarazada en el entorno familiar de la persona vacunada (8,9,31).

L. Uso de la vacuna en el embarazo

La vacuna triple viral (sarampión, rubéola, parotiditis) y las vacunas que la componen no deben ser administradas a embarazadas. Debido a que por razones teóricas no puede excluirse el riesgo que implica la administración de estas vacunas con virus vivos para el feto. Se recomienda a las mujeres no quedar embarazadas durante los veintiocho días siguientes a la vacunación contra el sarampión o la parotiditis, la triple o cualesquiera otras vacunas que contengan la vacuna contra la rubéola (12,31-34).

Si por equivocación una mujer embarazada es vacunada o si queda embarazada en las cuatro semanas después de recibir la vacuna triple, se le debe informar de las razones teóricas

que generan preocupación en cuanto al feto; sin embargo, la vacuna triple durante el embarazo por lo general no es razón para interrumpir el embarazo (12,31,32).

A las mujeres vulnerables a la rubéola que no son vacunadas porque según ellas están embarazadas o podrían estarlo, se les debe hablar del riesgo potencial del SRC y de la importancia de ser vacunadas inmediatamente después del embarazo (12,31,32).

IV. JUSTIFICACIÓN

La infección por el virus de la rubéola provoca una enfermedad autolimitada que generalmente es leve y con pocas complicaciones en niños y adultos. Sin embargo, se reconoce el efecto teratógeno del virus, por lo cual, si se presenta en mujeres durante el primer trimestre del embarazo puede ocasionar el SRC, el que se caracteriza por una serie de alteraciones, dentro de las cuales las más frecuentes son: sordera, cataratas, anomalías cardíacas y retardo mental.

El SRC puede prevenirse con la vacunación de niños y de mujeres en edad fértil que no presenten inmunidad contra la rubéola. La primera vacuna contra la rubéola se aprobó en 1969 en Estados Unidos y su uso ha permitido reducir la incidencia de rubéola y SRC en 99% de las tasas reportadas antes de la aparición de la vacuna. Sin embargo, a pesar de la reducción en la incidencia de la enfermedad, continúan apareciendo casos como consecuencia de oportunidades perdidas de vacunación, que durante el período de 1985 a 1996 en Estados Unidos se estimaron en 122 casos de SRC (21).

En Guatemala la vacuna anti-rubeólica se incluyó en el esquema básico en el 2001 ante los repetidos brotes y los cambios en los grupos de edad de la población (33).

Sin embargo, Guatemala presenta elevadas tasas de mortalidad infantil siendo de 44 por cada 1.000 nacidos vivos y que en algunas zonas del país es mucho más elevada, perteneciendo esta a una de las tasas más altas de Latinoamérica (34).

Una de las principales causas de enfermedad y mortalidad es por la presencia de enfermedades prevenibles por vacuna, entre estas la rubéola, en donde la falta de vacunación se debe a factores como la inaccesibilidad geográfica y el rechazo que algunas poblaciones tienen por patrones culturales o porque desconocen sus beneficios (34).

Por estas razones, la vacunación se repitió en una jornada a nivel nacional en el año 2007 para de este modo modificar las tendencias de la enfermedad en el tiempo, ya que ha afectado a grupos de mujeres de edad fértil por lo que interesa conocer la situación de susceptibilidad en estos sectores de población.

La posibilidad de determinar seroprevalencia de anticuerpos anti-rubéola en pacientes embarazadas vacunadas en esa jornada que asisten a la Maternidad Periférica, representó una alternativa de bajo costo que proveyó información de importancia clínica y epidemiológica dado que el interés sobre esta enfermedad radica en los efectos teratógenicos que produce en el feto, lo que coloca actualmente a la rubéola como un problema de salud pública en Guatemala.

V. OBJETIVOS

A. General:

1. Determinar la prevalencia de anticuerpos IgG anti-rubéola en embarazadas vacunadas contra la rubéola que asisten a la Maternidad Periférica de Amatlán.

B. Específico:

1. Identificar los factores de riesgo relacionados con la ausencia de inmunidad.
2. Determinar la susceptibilidad de las embarazadas que asisten a la Maternidad Periférica de Amatlán a la enfermedad.

VI. HIPÓTESIS

El presente estudio no presenta hipótesis debido a que es un estudio descriptivo transversal.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo de trabajo

1. Población:

Embarazadas vacunadas contra la rubéola en la última jornada de vacunación que asistieron a su control prenatal a la consulta externa del departamento de Maternidad Periférica de Amatlán.

2. Muestra:

88 embarazadas que asistieron a las clínicas de la consulta externa de la Maternidad Periférica de Amatlán, vacunadas contra la rubéola en la jornada de vacunación del 2007.

B. Recursos

1. Humanos:

a. Investigador:

Br. Fabiola Lorenzana Argueta de Cuellar

b. Asesor:

MSc. Vivian Matta

c. Co-Asesor:

MA. María Paula De León

d. Personal de la Maternidad Periférica de Amatlán

2. Físicos

a. Equipo:

- Lector de ELISA
- Agitador de micro placas
- Centrifugadora
- Refrigeradora a 4 °C

b. Materiales

- Tubos de extracción al vacío (vacutainer)
- Sujetador vacutainer
- Agujas multimuestra de 21 x 1 ½ para extracción al vacío
- Algodón
- Alcohol al 70%

- Ligadura para extracción sanguínea
- c. Reactivos
- 1 kit de reactivo IgG contra rubéola, marca Calbiotech®, Inc., método ELISA.

3. Institucionales

- Maternidad Periférica de Amatitlán, Guatemala.
- Laboratorio Clínico Lorenzana
- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC

C. Metodología

1. Se obtuvo la autorización de la Dirección de la Maternidad Periférica de Amatitlán y del Área de Salud Guatemala Sur para realizar el estudio en dicho centro.
2. Recolección de datos, encuesta y toma de muestra:
 - a. Se seleccionaron al azar a 88 embarazadas que asistieron a su control prenatal a la consulta externa de la Maternidad Periférica de Amatitlán.
 - b. Criterio de inclusión:
 - Haber sido vacunadas en la campaña de vacunación contra la rubéola y sarampión en el año 2007.
 - c. A cada paciente se le explicó el objetivo del estudio, datos generales sobre la rubéola y su implicación en el estudio. Se le solicitó firmar el informe de consentimiento (Anexo 3) en el cual aceptó participar voluntariamente en el estudio, posteriormente se tomaron sus datos personales los cuales fueron incluidos dentro de la ficha epidemiológica (Anexo 4).
 - d. Toma de muestra:
 - Se seleccionó el sitio de punción. Las venas mediana cubital y mediana cefálica son las que se utilizaron con mayor frecuencia.
 - Se aplicó un torniquete por medio de una ligadura y se desinfectó el área con un algodón impregnado con alcohol al 70%.
 - Se extrajeron 10 ml de sangre con extracción al vacío sin aditivo.
 - Se transportaron las muestras al Laboratorio Clínico Lorenzana en una gradilla dentro de una hielera con batería.
 - Se centrifugaron las muestras por 5 min a 3000 rpm.

- Se almacenaron las muestras de suero por duplicado a 4°C hasta su procesamiento.
3. Detección de anticuerpos IgG contra rubéola:
- a. Detección de anticuerpos IgG contra rubéola Calbiotech®, Inc. por medio de la técnica ELISA a 88 muestras.
 - b. Procedimiento:
 - Se marcaron las tiras de microtitulación a utilizar.
 - Se realizó una dilución de 1:21 del suero agregando 10 µL del suero en 200 µL de amortiguador.
 - Se agregaron 100 µL de la dilución a la muestra, 100 µL del control positivo, 100 µL del control negativo y 100 µL del calibrador en los pozos respectivos. El calibrador se procesó en 5 repeticiones y se calculó un promedio y de este se obtuvo el valor de corte, al multiplicarlo por el valor proporcionado por el fabricante.
 - Para el blanco se agregaron 100 µL de la solución diluyente en la posición 1^a. Se incubó por 20 min a temperatura ambiente.
 - Posteriormente, se lavó tres veces los pozos por 30 segundos con la solución de lavado provista en el kit.
 - Se agregaron 100 µL de una antiglobulina humana IgG (conjugado anti-IgG) marcado con peroxidasa a cada pozo. Se incubó por 20 minutos a temperatura ambiente.
 - Se lavó tres veces los pozos por 30 seg con la solución de lavado provista por el kit.
 - Se agregaron 100 µL de (sustrato) solución cromógena de tetrametilbenceno y peróxido de hidrógeno (TMB) a cada pozo. Se incubó por 10 min a temperatura ambiente, evitando la exposición directa a luz solar.
 - Se agregaron 100 µL de H₂SO₄ 0.3 M para detener la reacción.
 - Se procedió a leer la absorbancia de cada pozo a 450 nm.
 - Se dividió cada absorbancia dentro del valor de corte obtenido, siendo éste de 0.278 y se calculó el índice.

Interpretación del índice de anticuerpos:

- Positivo: Índice calculado > 1.1
Zona Gris: Índice calculado entre 0.9 y 1.1
Negativo : Índice calculado < 0.9

D. Diseño de la Investigación

1. Tipo de estudio:

- Estudio descriptivo, transversal.

2. Diseño de muestreo:

- Considerando que la población que se atiende en la consulta externa de la Maternidad Periférica de Amatlán es aproximadamente de 300 pacientes al mes, el número de muestra que se determinó fue de 73. Sin embargo, se completaron 88 pacientes debido al formato del kit de detección de anticuerpos IgG contra rubéola Calbiotech®, Inc. por medio de la técnica ELISA.
- Se asumió la máxima variación posible, se estimó la prevalencia de anticuerpos IgG anti-rubéola con un intervalo de confianza del 95% (varianza = 0.25) y un límite de error del 5.45%.
- Se realizó un muestreo en 88 embarazadas, completamente al azar, quienes asistieron a su control prenatal a la consulta externa de la Maternidad Periférica de Amatlán en el período comprendido entre los meses de diciembre del 2008 a enero del 2009 y que cumplieron con el criterio de inclusión.

3. Análisis:

- Se estimó la prevalencia de anticuerpos IgG anti-rubéola en 88 embarazadas con un intervalo de confianza del 95% (varianza = 0.25) y un límite de error del 5.45%.
- Se realizó estadística descriptiva de la muestra con las siguientes variables:
 - a. Edad
 - b. Lugar de residencia
 - c. Abortos

- d. No. de embarazos
- e. Semanas de gestación
- f. Uso de sustancias
- g. Uso de medicamentos
- h. Transfusiones de sangre

VIII. RESULTADOS

En el presente estudio se estableció el porcentaje de positividad para anticuerpos IgG anti-rubéola en 88 embarazadas que fueron vacunadas contra la rubéola en la última jornada de vacunación realizada en el año 2007 y que asistieron a su control prenatal a la consulta externa del departamento de Maternidad Periférica de Amatlán, en el período comprendido entre los meses de diciembre del 2008 a enero del 2009. La detección de anticuerpos IgG contra rubéola se realizó por medio de la técnica ELISA, para lo cual el calibrador se procesó en 5 repeticiones y de ello se obtuvo el valor de corte, siendo de 0.278, con el cual se calculó el índice de cada muestra.

De las 88 embarazadas estudiadas el 98.8% (87/88) presentó positividad a los anticuerpos IgG anti-rubéola y el restante 1.2% (1/88) no los presentó (Tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de positividad para anticuerpos IgG anti-rubéola

	(n)	(%)
Positivo	87	98.8
Negativo	1	1.2
TOTAL	88	100

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

En la distribución etárea de las mujeres que participaron en el estudio, se observó que los grupos más frecuentes fueron los comprendidos entre los rangos de edad de 16-20 años y 21-25 años, con un porcentaje de 32.9% y 28.4% respectivamente (Tabla 2).

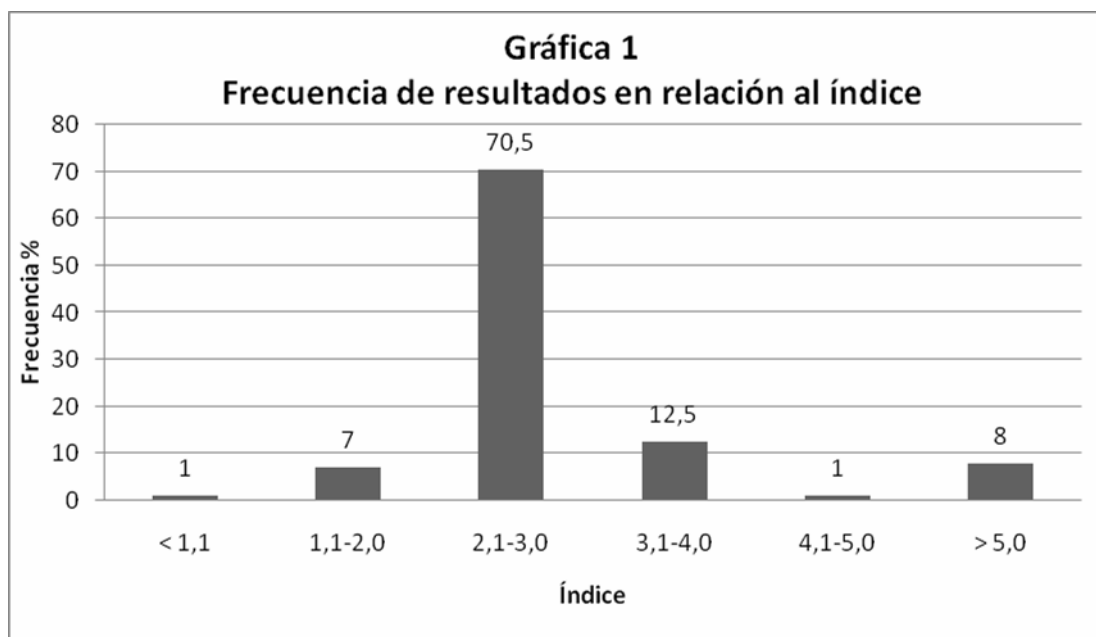
En relación con la presencia de anticuerpos IgG anti-rubéola por grupo etáreo, se puede observar que la mayoría de casos positivos se encuentran en el grupo etáreo de 16-20 años, representando el 32.9% (29/87) seguido del grupo entre 21-25 años con el 28.4% (25/87) (Tabla 2).

Tabla 2. Presencia de anticuerpos IgG anti-rubéola por grupo etáreo

Rango de Edad	<15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	TOTAL
Positivo	2	29	25	16	10	5	87
(%)	2.3	32.9	28.4	18.1	11.4	5.7	98.8
Negativo	0	0	0	1	0	0	1
(%)	0	0	0	1.2	0	0	1.2
TOTAL	2	29	25	17	10	5	88

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

En la Gráfica 1 se muestra el índice de las muestras analizadas, de las cuales el 98.8% se encuentra por arriba del índice de interpretación obtenido para el valor detectable de anticuerpos de rubéola IgG (>1.1), observándose la frecuencia de resultados según índice obtenido.



Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Un 70.5 % de los resultados presenta un índice comprendido en el rango de 2.1-3.0, únicamente el 1% se observa dentro del rango menor a 1.1, estando por debajo del valor de positividad.

Las mujeres provenían de diferentes grupos de población, presentando similar porcentaje de positividad. Las pacientes provenientes de Amatitlán constituyeron el 71.3%, seguida por un 17% de pacientes provenientes de Villa Nueva (Tabla 3).

Tabla 3. Presencia de anticuerpos IgG anti-rubéola por lugar de residencia

Lugar Residencia	Positivo	(%)
Amatitlán	62	71.3
Villa Nueva	17	19.5
Escuintla	4	4.6
Chinautla	1	1.15
San Miguel Petapa	1	1.15
Santa Rosa	1	1.15
San Vicente Pacaya	1	1.15
TOTAL	87	100

Fuente: Encuesta epidemiológica

Las mujeres que se encontraban en su primer embarazo presentó el 42.5% anticuerpos IgG anti-rubéola, constituyendo el mayor porcentaje de casos IgG positivos dentro de esta población de mujeres, seguido por el grupo de mujeres con dos embarazos con 19.4% y 17.5% en las mujeres con cuatro (Tabla 4).

Tabla 4. Presencia de Anticuerpos IgG anti-rubéola distribuidos según el número de embarazos

No. de Embarazo	Positivo	(%)
1	37	42.5
2	17	19.4
3	9	10.3
4	15	17.5
>=5	9	10.3
TOTAL	87	100

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente
>= (mayor o igual que)

Las mujeres que se encontraban en el segundo y tercer trimestre de embarazo obtuvieron resultados positivos en la presencia de anticuerpos IgG anti-rubéola (Tabla 5).

Tabla 5. Porcentaje de positividad para rubéola según el trimestre de embarazo

Trimestre de Embarazo	Positivo	(n)	(%)
Primero	6	6	100
Segundo	27	27	100
Tercero	54	55	98.2
TOTAL	87	88	98.8

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

En relación al número de abortos, el 85% de las pacientes con serología IgG positiva no refirió abortos, 10.3% refirió uno y un 5% refirió dos o más abortos (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de número de abortos vrs. resultado positivo para rubéola IgG

No. Abortos	Positivo	(n)	(%)
0	74	75	98.6
1	9	9	100
>=2	4	4	100
TOTAL	87	88	98.8

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente
>= (mayor o igual que)

Solamente el 1.14% de las pacientes refirió haber tenido previamente algún aborto y haber padecido alguna enfermedad de transmisión sexual.

Únicamente un 4.6% de las pacientes que presentó positividad a los anticuerpos IgG anti-rubéola, refirió estar consumiendo drogas, alcohol o tabaco; así 3.45% refirió el uso de medicamentos (Tabla 7). Ninguna de las pacientes refirió haber recibido transfusiones sanguíneas.

Tabla 7. Resultados para anticuerpos IgG anti-rubéola vrs. uso de sustancias

Sustancia	Usuario	Positivo	(%)
Drogas, alcohol o tabaco	SI	4	4.6
	NO	83	95.4
Medicamentos	SI	3	3.45
	NO	84	96.5

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente / Encuesta epidemiológica

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La inmunidad es duradera cuando se adquiere de manera activa, sin embargo, en el caso de la vacunación, se han reportado embriopatías rubeólicas en mujeres con antecedentes de vacunación. Esto hace necesario realizar al menos una revacunación en la etapa adolescente, así como vacunar a todas las mujeres en etapa fértil mayores de catorce años de edad, continuando con la vacunación sistemática de los lactantes (9,13,14).

Para demostrar la presencia de anticuerpos se realiza una medición de anticuerpos IgG. En este estudio, el 98.8% de la población presentó un porcentaje de positividad a rubéola, observándose en el 92% de los resultados índices superiores a un índice de 2.1, muy por arriba del valor 1.1, indicativo de positividad para la presencia de anticuerpos de rubéola. Constituyéndose en una población de pacientes con una adecuada inmunización contra la rubéola, dado el alto valor de índice encontrado.

Únicamente, el 6.8% del total de pacientes refirió haber padecido la infección con anterioridad, este porcentaje puede ser mayor dada la sintomatología inespecífica que presenta comúnmente esta infección, por lo que en la mayoría de los casos no se notifica. Por otro lado, con estos datos se cumple uno de los objetivos específicos, mostrando que únicamente el 1.2% de la población resultó ser seronegativa a rubéola y por lo tanto susceptible de adquirir la enfermedad. Por ello, no se pueden establecer factores de riesgo relacionados con la ausencia de inmunidad, ni relacionar la susceptibilidad a la enfermedad con las variables estudiadas.

Estos resultados se encuentran por arriba de los datos obtenidos en estudio realizado por el MSPAS en cinco regiones de Guatemala para el año 2007, donde se reportó que el 15% de mujeres y hombres entre 10 y 35 años aún presentaban susceptibilidad a la rubéola, lo cual representaba un riesgo para la ocurrencia de casos de SRC en nuestro país. Con la campaña de vacunación de sarampión y rubéola en adolescentes y adultos realizada a nivel nacional en los meses de abril y mayo del 2007, se esperaba aumentar la seroprotección a rubéola en Guatemala, disminuyendo el riesgo de transmisión de esta infección y de esta manera posibles epidemias en adultos. Con los datos obtenidos en este estudio se confirma esta seroprotección (6).

El 32.9% (29/88) de la población estudiada se ubicó en el grupo etéreo comprendido entre 16-20 años, encontrándose dentro del rango edad fértil de la mujer, considerado entre los 15 y 49 años para Guatemala. Seguida por el grupo etéreo de 21 a 25 años, siendo más susceptibles de adquirir este tipo de infecciones y de causar SRC (34).

Se observó mayor frecuencia de embarazadas en el tercer trimestre de gestación (55/88) (Tabla 5); de ellas el 98.2% obtuvo un resultado positivo para anticuerpos IgG contra rubéola, sin embargo, pueden ser atribuidos en un 6.8% a inmunización primaria, dado que refirieron haber padecido esta infección en el pasado.

Únicamente un 1.8% no presentó anticuerpos de rubéola, a pesar de haber sido vacunadas contra la misma. Sin embargo, en estudios realizados en Cuba, como el de Ribas en el año 2005, revela menores porcentajes de positividad (72.5%) transcurridos varios años posteriores a la vacunación, por lo que consideran necesaria la revacunación para incrementar la cobertura, estimular la respuesta inmune de los individuos y reducir los fallos vacunales primarios, los cuales se presentan cuando la persona no crea anticuerpos contra esta vacuna y los fallos secundarios, cuando posterior a la creación de anticuerpos post vacunales, la persona adquiere la enfermedad frente a la cual había sido vacunado (29).

Solamente un 14.8% de las pacientes refirió haber tenido uno o más abortos (Tabla 6), desconociéndose la causa de los mismos, sin embargo, no se puede descartar algún caso de rubéola congénita, ya que se conoce que las infecciones intrauterinas por el virus de la rubéola pueden provocar el aborto espontáneo del feto infectado, principalmente si se desconoce el estado materno de susceptibilidad o inmunidad prevacunal. No se pudo establecer asociación entre abortos y enfermedad de transmisión sexual, dado que solamente el 1.14% de las pacientes refirió haberlas padecido previamente.

Se debe valorar la posibilidad de continuar con la estrategia de vacunación, dado que una sola dosis puede no ser suficiente para mantener esta prevalencia de anticuerpos permanentemente. A la fecha, no se cuenta con ningún dato previo de seroprevalencia en este grupo que sirva de referencia en vigilancia de eficacia de campañas de vacunación. Por esta razón, permanece la necesidad de continuar la vacunación a este grupo aprovechando que la edad 11-12 años es la indicada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), OMS,

CDC, la Academia Americana de Medicina Familiar (AAFP) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) para la administración de una dosis de vacuna de salvamento si no se administró la segunda dosis de 4-6 años de edad (37,38).

X. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de seropositividad de anticuerpos IgG anti-rubéola encontrado en 88 embarazadas que acudieron a la Maternidad Periférica de Amatitlán en distintos trimestres de gestación fue de 98.8%.
2. El 92% de los resultados mostró índices superiores a 2.1, estableciendo una adecuada inmunización contra la rubéola, dado el alto valor de índice encontrado.
3. No fue posible encontrar asociación entre factores de riesgo y la ausencia de inmunidad, ni relación entre la susceptibilidad a la enfermedad con las variables estudiadas debido a que el 98.8% de las pacientes presentó anticuerpos anti-rubéola.
4. La inmunidad obtenida en las pacientes con resultado positivo para anticuerpos IgG anti-rubéola no pudo ser atribuida exclusivamente a la vacunación, debido que un 6.8% refirió haber padecido esta infección en el pasado.
5. El 32.9% de la población estudiada se ubicó en los grupos etáreos comprendidos entre los 16-20 años, seguido por el de 21-25, encontrándose dentro del rango de edad fértil considerado desde los 15 a los 45 años para Guatemala.
6. Un 14.8% de las pacientes refirió haber tenido uno o más abortos, sin embargo, no se pudo establecer asociación entre abortos y enfermedad de transmisión sexual, dado que solamente el 1.14% de las pacientes refirió haberlas padecido previamente.
7. Los resultados sugieren un adecuado porcentaje de anticuerpos anti-rubéola en embarazadas, obtenido a partir de la jornada de vacunación realizada en el año 2007 como parte del Programa Nacional de Inmunización del MSPAS, minimizando el riesgo de transmisión vertical.

XI. RECOMENDACIONES

1. Completar esquema de vacunación en mujeres en edad reproductiva para mantener niveles de anticuerpos adecuados que brinden protección y control del patógeno agresor.
2. Realizar el monitoreo de anticuerpos anti-rubéola durante el transcurso del embarazo, para de esta manera evitar una seroconversión o la presencia de una infección activa.
3. Colaborar con la ejecución de los distintos programas de vacunación, para de esta manera completar los esquemas y así mantener bajas las tasas de infección a causa de estas patologías.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sirvent E, Rodríguez J, Royo G. Rubéola en embarazada. Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Elche (Alicante). 2000, 5p.
2. Josefson D. Rubella vaccine may be safe in early pregnancy. *Brit Med J*. 2001;322:695.
3. González L, Sáenz E. Confirmación serológica de la rubéola en Costa Rica, 1998-1999. *Rev Costarricense Cienc Méd*. 2002; 23:1-2.
4. Boaventura A *et al*. Prevalence of antibodies against measles, mumps, and rubella before and after vaccination of school-age with three different triple combined viral vaccines, Rio Grande do Sur, Brazil. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;20(5):299-306.
5. Stevens L. Rubéola. *JAMA*, 2002;287(4):542.
6. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Protocolo de seguimiento de Mujeres Embarazadas vacunadas contra la Rubéola en la Campaña y Evaluación del Recién Nacido. 2007, 24p. (p.2-9).
7. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy-United States, 1971-1988. *MMWR* 1989;38:289-293.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases*. 10th. Edition- Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2007.
9. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Guía para la erradicación del Sarampión, control de la Rubéola y prevención del Síndrome de Rubéola, Dirección Provincial de Medicina Preventiva de Epidemiología. Programa de control de enfermedades inmunoprevenibles, 2003. 34p.
10. Sanabria M. Porcentaje de positividad de Rubéola en embarazadas que asisten a la maternidad de Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2006. 52p.
11. Comité pro-ciegos y sordos de Guatemala. Rubéola - Evitar la sordera está en tus manos. 2004.4p.
12. El Vigía. Boletín de Vigilancia Epidemiológica de Chile. Edición especial. 1999;2(7):1-23.
13. Solórzano F, Novales G. Repercusión perinatal del virus de la Rubéola. *Rev Mexicana de Enf Infec y Microbiol*. 2004;24(4):5.
14. Organización Mundial de la Salud. Lucha contra la Rubéola y el síndrome de Rubéola congénita (SRC) en los países en desarrollo. *Vacunas y productos biológicos*. 2003, 63p.

15. Picazo J. Guía Práctica de Vacunaciones. Fundación para el estudio de la Infección, España. 2002, 239p.
16. Ramírez C. Determinación de Niveles Séricos de Anticuerpos IgG anti-rubéola en madres embarazadas. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1989, 49p.
17. MINSAL. Boletín Semanal Vigilancia Integrada Sarampión - Rubéola, Chile, Reporte semana 24. 2007, 49p.
18. Rodríguez M. Inmunidad al virus de la Rubéola en la ciudad de Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1975. 59p.
19. XVII Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación Ciudad de Guatemala. Protegiendo la Salud de las Américas: Avanzando de la vacunación de los niños a la de la familia, Guatemala. 25-27 de julio del 2006.
20. Carrera S. Rubéola Congénita. Estudio de frecuencia de anticuerpos para Rubéola en mujeres embarazadas. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1982. 62p.
21. Ramos L. Determinación de anticuerpos IgG contra Rubéola en adolescentes femeninas no vacunadas. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1998. 49p.
22. López K. Seroprevalencia de anticuerpos anti-Rubéola en estudiantes de medicina. Guatemala: Universidad de San Carlos,(tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas. 2000. 58p.
23. MSPAS. Boletín epidemiológico Nacional, No. 23:2008.62p.
24. Vargas M *et al.* Seroepidemiología de la Rubéola y el Sarampión en 5 regiones de Guatemala: Evidencia para la Planificación de la Campaña SR 2006 en Adultos (Abstracto). Programa Nacional Inmunización-MSPAS, MSPAS, Universidad Del Valle y Johns Hopkins, Laboratorio Nacional de Salud, OPS/OMS. 2006. 1p.
25. MSPAS. Boletín Semana Epidemiológica, Guatemala. Semana No. 3, 2008. 7p.
26. González D, Ferreruela R. Diagnóstico de laboratorio de la Rubéola. Boletín de control de calidad. Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Rev Española de Infec y Microb Clín (EIMC). 1998;10(2):1-45.
27. Organización Mundial de la Salud. Manual para el diagnóstico de laboratorio de los virus del Sarampión y de la Rubéola. 2ª. Edición. 2006. 106p.
28. Nazer J, Ramírez R. Neonatología. Editorial Universitaria, Chile. 2003, 523p. (431-522).

29. Ribas A *et al.* Presencia de anticuerpos a sarampión, rubéola y parotiditis en una población cubana de 7 meses a 23 años. *Rev Cubana Med Trop* 2004;56(3):192-6.
30. World Health Organization. Rubella vaccines. WHO Position Paper. *Weekly Epidemiological Record* 2000;75:161-170.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome. *MMWR*. 2001;50(12):1-23.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Guía para la vacunación de mujeres embarazadas. Departamento de Salud y Servicios Humanos. 2005, 15p.
33. Exposición de la delegación de Guatemala durante el segmento de alto nivel del Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas. N.Y., Estados Unidos, 1-3 julio, 2002.
34. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Encuesta Nacional Materno Infantil (ENSMI), 2002. 295p. (156-164).
35. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002;24(4):1-5.
36. National Immunization Program-Center for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices, American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians. Recommended Childhood Immunization Schedule. United States: CDC; 2000.
37. Atkinson W, Humiston S. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 5^{ta} ed. Washington DC, Center for Disease Control and Prevention. 1999. 153p.
38. Ministerio de Salud Pública de Chile. Sistema de Vigilancia de Síndrome de Rubéola Congénita. Departamento de Epidemiología. Ministerio. 2007, 26p.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome. *MMWR*. 2001;50(12):1-23.
40. Morice A, Gonzalez L, Castillo-Solorzano C. Tendencias de la inmunidad a la Rubéola en mujeres de edad fértil y pre-escolares en Costa Rica 1969-1996. *Acta pediátr costarricense* 2005;19:13-18.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Measles, Mumps and Rubella Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1998; 47(RR-8):1-57.

42. Castillo-Solórzano C, Quadros C. Control acelerado de la Rubéola y prevención del síndrome de Rubéola congénita en las Américas. *Pan Am J Public Health*, 2002;11(4):273-276.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Revised ACIP Recommendation for Avoiding Pregnancy After Receiving a Rubella-Containing Vaccine. *MMWR*. 2001;50(49):1117.
44. Organización Panamericana de la Salud. El control de las enfermedades transmisibles. 18^{ava}. Ed. Washington, DC., 2001. 848p.
45. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2006;55:(RR-15):32-33.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Current Trends Rubella Vaccination during Pregnancy United States, 1971-1988. *MMWR*. 1989;38(17);289-293.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1

Cuadro 1

Alteraciones anatómicas en Rubéola congénita	
ÓRGANO	ALTERACIÓN
Sistema nervioso central	Meningitis crónica, degeneración vascular, retraso en mielinización, panencefalitis progresiva.
Ojo	Catarata, iridociclitis, atrofia del iris, glaucoma, miopía.
Oído	Hemorragia coclear fetal, degeneración subcoclear.
Cardiovascular	Persistencia de conducto arterioso, comunicación interventricular e intraauricular, miocarditis.
Pulmón	Neumonía intersticial crónica.
Hígado	Hialinización de hepatocitos, éstasis biliar
Sangre	Trombocitopenia, histiocitosis en ganglios linfáticos.
Sistema inmune	Ausencia de centros germinales en bazo y ganglios, disgamaglobulinemia.
Endócrino	Diabetes mellitus, deficiencia de hormona del crecimiento, disfunción tiroidea.

Fuente: Enfermedades Infecciosas y Microbiología 2004, Vol. 24: Núm. 4, octubre-diciembre.

ANEXO 2

Diagnóstico serológico:

1. Inhibición por hemaglutinación

La prueba de Inhibición por Hemaglutinación (IH) fue "el estándar" y la técnica más comúnmente usada. Es sensible y simple de realizar y permite el diagnóstico. Un aumento cuádruple o mayor en el título del anticuerpo en suero es diagnóstico de infección reciente. La prueba puede ser modificada para descubrir el anticuerpo específico de Rubéola IgM indicativo de infección primaria (8).

2. Fijación de complemento

Es un método laborioso y está estandarizado desde 1965; presenta poca aplicación práctica en el diagnóstico de Rubéola, por detectar anticuerpos a partir de los 20 días de comienzo del cuadro clínico. Sólo es útil cuando la muestra se recoge en la fase de convalecencia y la seroconversión ya se ha producido. (26).

3. Hemólisis radial

Es un buen método para medir el estado inmunitario de la población. Se utilizan hematíes frescos de cordero que, tras sensibilizarlos con el antígeno E1, se mezclan a 43 °C con complemento de cobaya y con agarosa al 0.8%, vertiéndose en placas de Petri que pueden ser conservadas a 4 °C. Los sueros descomplementados se colocan en pocillos y se dejan toda la noche a 4 °C en cámara húmeda; posteriormente se incuban las placas 2 horas a 37 °C y se lee el halo de hemólisis producido. Se consideran indicativos de inmunidad diámetros de halo mayores de 5 mm. Si la hemólisis producida es incompleta, se coloca en el pocillo complemento de cobaya y se reincuba. La precocidad de esta prueba es algo menor que la de la IH, pues detecta anticuerpos tras la fase de exantemática, por lo que no se suele emplear para el diagnóstico (26).

4. Aglutinación con látex

Es una prueba rápida, que se utiliza sobretodo para la determinación del estado inmunitario. Se basa en la unión del antígeno a una partícula de látex que, al ponerse en contacto con los anticuerpos aglutina de forma visible. La sensibilidad de la prueba es buena, detectando los anticuerpos al mismo tiempo que la IH e IFI (26,27).

5. Inmunofluorescencia indirecta

Utiliza células LLC-MK infectadas por el virus. Las células tripsinizadas se depositan en portaobjetos, donde se fijan y sirven de sustrato para la reacción. El antígeno, localizado en el citoplasma de las células, fija anticuerpos específicos del virus y se detecta mediante una anti-gammaglobulina humana conjugada con fluoresceína, pudiendo diferenciar, según el tipo de ésta, entre anticuerpos IgM e IgG (26).

Este método tiene la misma sensibilidad que la IH, AL y el EIA y permite la diferenciación entre los distintos tipos de inmunoglobulinas. Está especialmente indicado para el diagnóstico de la infección congénita y postnatal (26).

6. Enzimoimmunoanálisis

Todos los EIA comerciales se basan en la fijación del antígeno a una fase sólida, generalmente placas de microtitulación. Los antígenos varían según el fabricante pero suelen ser E1, E2 y C. La lectura es colorimétrica y, en la actualidad, estos métodos están perfectamente automatizados, pudiendo detectar IgG o IgM. Hay variantes técnicas, según la firma comercial: EIA de captura, en sandwich, competitivo, determinantes de la avidéz, etc. Cada método comercial tiene sus características propias de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo (26).

ANEXO 3

Informe de Consentimiento

Frecuencia de anticuerpos IgG anti-Rubéola en mujeres embarazadas que asisten a la Maternidad Periférica de Amatitlán

Identificación: Este estudio está siendo conducido por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala y la Maternidad Periférica de Amatitlán. Usted está invitada a participar como voluntaria dentro de un estudio que trata sobre la prueba de sangre para la enfermedad infecciosa de Rubéola, de las mujeres embarazadas que asisten a la consulta prenatal de la Maternidad Periférica de Amatitlán.

Procedimientos: Durante el estudio será entrevistada acerca de usted, su trabajo y enfermedades. Además se le solicitará consentimiento para revisar su historial médico. Las entrevistas se llevarán a cabo en el área de toma de muestras. La información recolectada será confidencial. Se le brindará información individual sobre los síntomas y signos de la Rubéola, los cuales motivan la presente investigación. Su participación es totalmente voluntaria y confidencial. Se le extraerán 10 ml. de sangre que equivalen a 2 cucharaditas.

Riesgos: No existen riesgos específicos relacionados con su participación en este estudio que difieran de los riesgos mínimos asociados al seguimiento clínico regular que se realiza a todos los pacientes de la Maternidad Periférica de Amatitlán. Cuando se le realice la extracción de sangre puede sentir un pinchazo o sensación de picadura. Después, puede quedarle morada el área de punción.

Beneficios: Si usted desea participar, recibirá información acerca de su condición y su prevención. Su participación ayudará a adquirir un mejor enfoque sobre el control y prevención de la misma, además en caso de detectar la infección, se le brindará el seguimiento, si así se requiere.

Confidencialidad: Su información será mantenida en la confidencialidad de acuerdo a la práctica médica estándar. Su nombre no será utilizado en ningún reporte o publicación resultante de este estudio. La información del estudio será codificada y guardada en archivos bajo llave. Sólo el personal tendrá acceso a los archivos, cuando sea necesario.

Consideraciones Financieras: Su participación en el estudio no implicará ningún gasto para usted. No se le dará compensación directa por participar en el estudio.

Preguntas: Si usted tiene alguna pregunta o problema relacionado con este estudio, por favor no dude en contactar al Dr. Mario Andrés González al teléfono 66337784.

Participación Voluntaria: Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no ser parte del estudio o salir de él en cualquier momento y sin ningún perjuicio.

Consentimiento:

1. Yo reconozco que mi participación en este estudio es voluntaria. Tengo la libertad para participar o salir del estudio en cualquier momento.

2. Yo doy el permiso a los investigadores de este estudio para usar la información recolectada en el cuestionario y concedo el acceso al archivo médico del Hospital.

Firma del paciente ofamiliar: _____ Nombre: _____
Fecha: _____

Firma del testigo: _____ Nombre: _____
Fecha: _____

Firma de quien obtuvo el consentimiento: _____ Nombre: _____
Fecha: _____

ANEXO 4

**FRECUENCIA DE ANTICUERPOS IgG ANTI- RUBÉOLA EN MUJERES
EMBARAZADAS QUE ASISTEN A LA MATERNIDAD PERIFÉRICA DE AMATITLAN**

Nombre: _____ Código: _____
 Fecha de Nacimiento: _____ Edad: _____
 Lugar de Nacimiento: _____
 Residencia: _____
 Ocupación: _____

Antecedentes:

Edad de embarazo actual:

Partos: _____

Edad del primer embarazo:

Abortos: _____

Número de embarazos:

Mortinatos: _____

Semanas de embarazo: _____

Uso de medicamentos:

Uso de sustancias:

Alcohol: _____ Tabaco: _____ Drogas: _____

Infecciones de transmisión sexual:

Sífilis _____ Gonorrea _____ Chancro _____ Papilomas _____
 Herpes _____ Leucorrea _____ Otras: _____

Antecedentes de transfusiones de sangre: Si _____ No _____

Número de transfusiones previas: _____

Año de transfusiones: _____

Otras infecciones:

Sarampión: _____ Varicela: _____ Rubéola: _____

Otras: _____

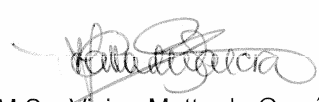
Vacunaciones:

Rubéola: _____ Sarampión: _____

Fecha de vacunación: _____



Fabiola Lorenzana Argueta de Cuéllar
Autora



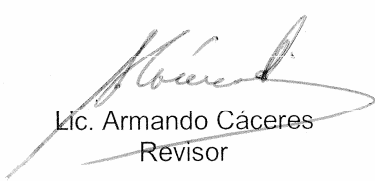
M.Sc. Vivian Matta de García
Asesora



M.A. María Paula De León
Asesora



M.Sc. Martín Gil
Revisor



Lic. Armando Cáceres
Revisor



M.Sc. Vivian Matta de García
Directora de Escuela



Oscar Cobar Pinto, Ph. D
Decano