

ESTUDIO SEROLOGICO COMPARATIVO PRE Y POST EPIDEMICO PARA RUBEOLA EN MUJERES EN EDAD FERTIL

Asdrúbal Valles Inciarte y Hugo Machado Paz*

RESUMEN

Entre mayo y noviembre de 1976, se estudiaron 235 sueros de alumnas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, determinando en ellas la presencia de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación para rubeola. Los resultados obtenidos indican un 31% de susceptibles, lo cual comparado con un 50% de un estudio similar realizado en el año 1974, determina una disminución del 19% de la población no inmune. El aumento de la población inmune es consecuencia de la epidemia que azotó la ciudad de Maracaibo durante el año 1975.

Sin embargo, el alto porcentaje de susceptibilidad aún presente, debe llamar la atención a las Autoridades Sanitarias para emprender un programa de inmunización artificial en la población femenina en edad de concebir.

INTRODUCCION

La historia de la rubeola abarca un período de más de 150 años. El estado de confusión con el sarampión y la fiebre escarlatina permaneció hasta comienzos del siglo pasado, cuando autores alemanes describen una nueva entidad clínica a la que denominan "Rotheln" (8). Posteriormente, autores ingleses introdujeron el término "Rubella" (26).

* Cátedras de Microbiología y Virología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

La rubeola es una enfermedad aguda, leve, sin consecuencias graves cuando ocurre en el período post-natal, donde se manifiesta de manera variable desde el punto de vista clínico. Sin embargo, ella constituye un grave problema médico cuando se presenta en mujeres durante el embarazo, debido a la posibilidad de ocasionar daño severo al feto por infección transplacentaria (11). Esta propiedad del virus de rubeola fue descrita por primera vez en 1941 por Sir Norman Mc Alister Gregg (9) al lograr determinar que los niños que acudían a su consulta de oftalmología presentando catarata congénita, eran nacidos de madres que habían sufrido rubeola durante el primer trimestre de su embarazo. Las conclusiones de Gregg fueron confirmadas y ampliadas por Swan y col. (23), condicionando lo que se conoce como síndrome de rubeola congénito (defectos oculares, auditivos, cardíacos y anomalías del sistema nervioso central). La epidemia que azotó a los Estados Unidos de Norte América durante 1964 (20) y observaciones realizadas por otros autores en diversos países (6, 17), han permitido delinear el llamado síndrome de rubeola congénito ampliado, al ser apreciadas otras alteraciones congénitas causadas por el virus de rubeola.

El aislamiento del virus por Weller y Neva (28) en cultivo primario de amnios humano, con un leve efecto citopatogénico, y por Parkman y col. (15) en cultivo primario de riñón de mono verde africano, mediante el mecanismo de interferencia con enterovirus, lógicamente determinó la posibilidad de crear condiciones para el estudio de las propiedades del virus (16) y su posterior clasificación como un Togavirus (18, 27).

En un trabajo realizado por nosotros en 1974 (25) determinamos el estado inmunitario para rubeola en 202 estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, encontrando un 50% de susceptibles; valor muy alto para los grupos etarios estudiados. Durante el año 1975, nuestra ciudad fue afectada por una epidemia de rubeola, como lo revelan los 2.530 casos denunciados, 574 de ellos en mujeres embarazadas (24). Es menester recordar que el conocimiento epidemiológico de la rubeola en cuanto a su morbilidad es difícil, debido a su carácter benigno, la ocurrencia de casos subclínicos y a los errores de diagnóstico; por otra parte, la rubeola no es de notificación obligatoria en nuestro país. De tal manera que el número de casos denunciados debe ser multiplicado por 10 (10) para tener una idea más real del problema.

La ocurrencia de la epidemia antes mencionada nos ha motivado a realizar el presente trabajo, y comparar sus resultados con los del trabajo anterior, para determinar si se ha producido algún cambio en las condiciones de inmunidad de nuestra población estudiantil femenina.

MATERIAL Y METODOS

Para la obtención de las muestras se solicitó la cooperación voluntaria del estudiantado femenino de la Facultad de Medicina, enfatizando sobre la importancia de determinar el estado inmunitario para la rubeola en mujeres en edad de concebir. Se obtuvo la colaboración de 235 estudiantes, cuyas edades oscilaron entre 19 y 26 años. A cada voluntaria se le llenó una pequeña ficha anotando sus datos personales y antecedentes clínicos de rubeola.

Las muestras de sangre se obtuvieron mediante venipuntura, colectándolas en tubos al vacío sin anticoagulante; se colocaron en refrigeración (4° a 8°C); se separaron los sueros mediante centrifugación y se almacenaron en frascos viales estériles a temperatura de -20°C hasta ser realizada la prueba de inhibición de la hemaglutinación.

Prueba de la inhibición de la hemaglutinación.— Las pruebas se llevaron a cabo mediante el sistema de microtitulación (19) siguiendo las normas preconizadas por el Centro de Control de Enfermedades (3); excepto que se utilizaron placas con hoyos en "U". La remoción de los inhibidores no específicos de la hemaglutinación se realizó mediante el tratamiento de los sueros con heparina-Cl₂Mn (2, 7, 12). Los sueros se probaron en diluciones seriadas al doble desde 1:8 hasta 1:512, considerándose positivos los que inhibían la hemaglutinación del antígeno de rubeola a partir de la dilución 1:8. Se incluyeron en cada prueba 3 sueros controles, uno negativo, y dos positivos de título bajo y alto, respectivamente. Se utilizaron 4 unidades hemaglutinantes de antígeno comercial preparado en células BHK-21 y extraído con tween-éter (Behringwerke-AG, Marburg, Alemania). Se usaron glóbulos rojos de pollo de 1 día de edad, en concentración al 50% para la adsorción de las aglutininas heterófilas, y al 0,25% para la titulación del antígeno y la realización de la prueba de inhibición de la hemaglutinación. Los eritrocitos fueron lavados con buffer dextrosa-gelatina-veronal (DGV) y las suspensiones realizadas en buffer Hepes-sero albúmina bovina-gelatina (HSAG).

RESULTADOS

Los resultados se expresan en forma comparativa con los obtenidos en el estudio realizado en el año 1974 (25).

La tabla I expresa el número total de personas encuestadas en ambos estudios, divididos en tres grupos etarios y sus correspondientes porcentajes. Se puede observar que el mayor porcentaje corresponde al grupo etario de 20-24 años; por otra parte, hay un aumento substancial en la

población de 25-29 años: de una persona encuestada en el año 1974 se incrementó a 20 personas en 1976.

TABLA I

CUADRO COMPARATIVO DE LA DISTRIBUCION POR GRUPOS ETARIOS DE LAS ALUMNAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA, ESTUDIADAS PARA DETERMINAR ANTICUERPOS PARA RUBEOLA. 1974-1976.

Grupos etarios (Años)	Número de personas		Porcentaje	
	1974	1976	1974	1976
15-19	11	2	5,5	0,9
20-24	190	213	94,0	90,6
25-29	1	20	0,5	8,5
Totales	202	235	100,0	100,0

La tabla II resume y relaciona la distribución por grupos etarios, el número de inmunes y susceptibles, y sus porcentajes parciales y totales. Al igual que en la tabla I, el mayor número de inmunes y susceptibles corresponde al grupo etario de 20-24 años. Así mismo se observa la disminución del porcentaje de susceptibles en dicho grupo etario: de un 50% en 1974 a un 32% en 1976; así como también el porcentaje total de los mismos: de un 50% en 1974 a un 31% en 1976.

TABLA II

RELACION ENTRE INMUNIDAD PARA RUBEOLA Y GRUPOS ETARIOS. 1974-1976.

Grupos etarios	Inmunes		Porcentaje		Susceptibles		Porcentaje	
	1974	1976	1974	1976	1974	1976	1974	1976
15-19	5	1	45,0	50,0	6	1	54,5	50,0
20-24	95	145	50,0	68,0	95	68	50,0	32,0
25-29	1	16	100,0	80,0	-	4	0,0	20,0
Totales	101	162	50,0	69,0	101	73	50,0	31,0*

* $\chi^2 = p < 0.001$

En la tabla III se muestra la frecuencia de los títulos de anticuerpos y la relación entre ambos grupos estudiados. Se observa en ambos grupos una gran incidencia de sueros con títulos de 1:64 ó más. A pesar de que la cantidad de sueros con títulos altos es mayor en el grupo estudiado en 1976, los porcentajes respectivos son sensiblemente iguales: 81,2% para 1974 y 78,3% en 1976.

TABLA III

RELACION PORCENTUAL DE LOS ANTICUERPOS INHIBIDORES DE LA HEMAGLUTINACION. 1974-1976.

Título*	Número de Sueros		Porcentaje	
	1974	1976	1974	1976
8	—	—	0,0	0,0
16	3	8	3,0	5,0
32	16	27	15,8	16,7
64	24	40	23,8	24,7
128	26	45	25,7	27,8
256	21	33	20,8	20,3
512	11	9	10,9	5,5
Totales	101	162	100,0	100,0

* Recíproca de la dilución mas alta donde se observó completa inhibición.

La figura 1 nos muestra la distribución de la frecuencia de los títulos en los sueros de ambos grupos; se aprecia una mayor frecuencia de los títulos 1:64 y 1:128.

La figura 2 establece una relación gráfica entre los porcentajes de inmunes y susceptibles de ambos grupos estudiados. Se observa la apreciable disminución (19%) del porcentaje de susceptibles en el período post-epidémico.

La figura 3 establece una relación gráfica entre las cantidades de inmunes y susceptibles de ambos grupos estudiados.

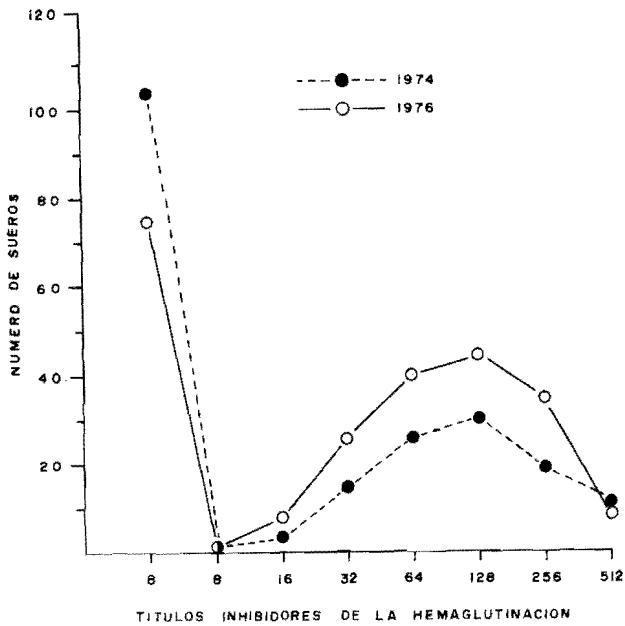


Fig. 1.— Distribución de la frecuencia de los títulos IH en los sueros de ambos grupos.

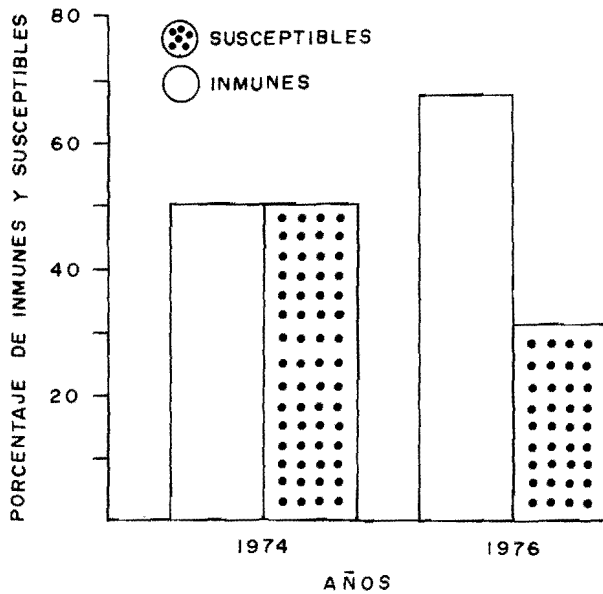


Fig. 2.— Relación entre los porcentajes de inmunes y susceptibles, en los dos grupos estudiados.

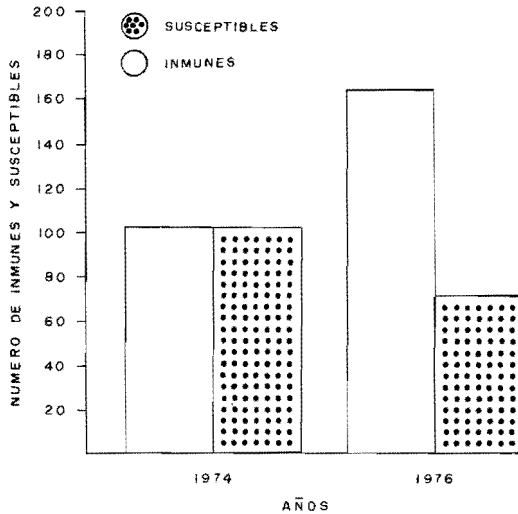


Fig. 3.— Relación entre número de inmunes y susceptibles en los dos grupos estudiados.

DISCUSION

Desde el aislamiento del virus de rubeola en 1961, cuatro métodos para realizar pruebas serológicas han sido desarrolladas: neutralización, fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta e inhibición de la hemaglutinación; esta última, cuando es realizada y controlada en forma apropiada, dá resultados esencialmente idénticos al método de neutralización, aunque los títulos son mayores (21).

El laboratorio de diagnóstico viral juega un papel invaluable en el diagnóstico, manejo y prevención de la infección por virus de rubeola, ya que un diagnóstico seguro de esta entidad nosológica no puede ser realizado sobre bases clínicas solamente. Utilizando la ya ampliamente aceptada prueba de inhibición de la hemaglutinación, el laboratorio puede determinar el "status" inmune para la rubeola en mujeres en edad fértil.

En base a la prueba antes mencionada, en la mayoría de los países un 80 a 90% de las mujeres en edad de concebir tienen niveles detectables de anticuerpos (6), incluyendo estudiantes universitarias (1, 13), como es la población objeto de nuestro estudio.

La presente encuesta serológica comparativa pre y post-epidémica, realizada en 2 grupos de estudiantes universitarias en los años 1974 y 1976 respectivamente, nos muestra (Tabla I) dos grupos de población perfectamente comparables, por cuanto no existen diferencias significativas en cuanto a su composición numérica total y menos aún en los porcentajes del grupo etario mayoritario: el de 20-24 años, con un 94% en 1974 y 90% en 1976. La preponderancia de dicho grupo etario se debe a que casi el 70% de la población estudiantil de la Facultad de Medicina la conforma dicho grupo.

La tabla II evidencia una disminución del porcentaje de susceptibles del 50% en 1974 a 31% en 1976; una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Esto ha ocurrido particularmente en el grupo etario mayoritario (20-24 años), el cual de un 50% de no inmunes en 1974, se reduce a un 32% en 1976. De tal manera, que el aumento del grupo etario de 25 a 29 años sólo contribuyó en una mínima proporción (1%) a disminuir dicha susceptibilidad. Sabido es que en un área geográfica determinada, los porcentajes de personas con inmunidad para la rubeola tienden a incrementarse con cada grupo etario sucesivo (4). Es indudable que la disminución del porcentaje de susceptibles es consecuencia de la epidemia del año 1975. Aunque la rubeola es menos contagiosa que el sarampión o la varicela (22), cuando ocurre en comunidades cerradas como cuarteles y orfanatos, o en sitios donde el contacto interhumano es intenso como sucede en los Institutos Educativos, su transmisibilidad aumenta. Por otra parte, la presencia de una población altamente susceptible como en el caso nuestro (50%), favoreció indudablemente la propagación del agente viral.

La tabla III nos muestra que aún cuando la cantidad de sueros con títulos altos (1:64 y más) es mayor en el grupo estudiado en el año 1976, los porcentajes para los diferentes títulos son sensiblemente iguales. En la figura 1 observamos que las curvas de frecuencia de títulos para ambos grupos siguen una misma dirección, siendo la del año 76 de mayor altura debido al mayor número de sueros positivos. En el caso de la rubeola, es criterio aceptado para la interpretación epidemiológica de los títulos (14), que valores de 1:64 hasta 1:512 representan una inmunidad bien establecida y de más o menos un año de adquirida; es lógico pensar que el mayor número de sueros con títulos altos en el grupo del año 1976 representan infecciones recientes, clínicas o subclínicas, determinadas por la onda epidémica del año 1975 (24).

Los resultados obtenidos nos permiten concluir que la muestra de la población femenina en edad fértil estudiada sigue siendo altamente susceptible a la rubeola y ésto, quizás, podría ser un reflejo de la población en

general. Por lo tanto, las Autoridades de Salud Pública deben estudiar a corto plazo la realización de un programa de prevención en dicha población, por ser la de mayor riesgo, debido a los graves efectos que determina la acción del virus sobre el producto de la concepción (6, 9, 17, 20, 23).

Agradecimientos

A Carlos Márquez, por su excelente labor técnica, a Yolanda Izarra por la transcripción del manuscrito, y a VILVA, S.A., por la donación de los pollos usados en la prueba.

ABSTRACT

Serological comparative study pre and post epidemic for rubella of females in fertile age. *Valles-Inciarte A. (Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela) and Machado-Paz. H. Invest. Clín. 18(2): 86-96, 1977.*— Two hundred and thirty five sera of females medical student were studied from May to November 1976; the presence of rubella hemagglutination-inhibition antibody was determined. Rubella susceptibility rate was of 31%, which compared with a similar study performed by us in 1974, indicate a significant decrease of 19% of the non immune females. The immune population is higher because an epidemic wave had whipped the city of Maracaibo during 1975. However, these data indicate that induction of artificial immunity in women of child bearing age should be a priority public health goal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ANGELES M, GUTIERREZ G, GARCILAZO J: Estudio inmunológico de la rubeola en un grupo de alumnas de la Universidad Iberiana, Ciudad de México. Bol OSP 71: 402-410, 1971.
- 2— BIANO SA, CHANG TW, DANIELS JB: Rubella hemagglutination inhibition: Removal of nonspecific agglutination due to manganous chloride. Appl Microbiol 28: 992-994, 1974.
- 3— CENTER FOR DISEASE CONTROL: A procedural guide to the performance of the standardized rubella hemagglutination-inhibition test. Atlanta, Georgia, The Center, 1970, 47-49 p.
- 4— CENTER FOR DISEASE CONTROL: Rubella Surveillance. Atlanta, Georgia, The Center, 1973, 18 p.

- 5-- COCKBURN WCH: World aspects of the epidemiology of rubella. Amer J Dis Child 118: 112-122, 1969.
- 6-- DESMOND MM, MONTGOMERY JR, MELNICK JL, COHRAN GG, VERNIAND W: Congenital rubella encephalitis. Effects on growth and early development. Amer J Dis Child 118: 30-31, 1969.
- 7-- FELDMAN HA: Removal by heparin-MnCl₂ of nonspecific rubella hemagglutinin serum inhibitor. PSEBM 127: 570-573, 1968.
- 8-- FORBES JA: Rubella: Historical Aspects. Amer J Dis Child 118: 5-11, 1969.
- 9-- GREGG NM: Congenital cataract following German Measles in the mother. Trans Ophtal Soc Austr 3: 35, 1941.
- 10-- HORSTMANN DM: Rubella: The challenge of its control. J Infect Dis 123: 640-654, 1971.
- 11-- IWAKATA S, RHODES AJ, LABZOFFZKY NA: Laboratory diagnosis of rubella virus infections. CMA Journal 108: 894-904, 1973.
- 12-- MAGUREANU E, GROBNICU M, BOIEZ D: Contribution to the serologic diagnosis of rubella. Application of a modified hemagglutination and inhibition method. Rev Roum Inframicrobiol 8: 163-167, 1971.
- 13-- MARTIN SOSA S, MAGAÑA MC: Encuesta de anticuerpos contra la rubeola en estudiantes universitarias. Biol Med Hosp Infant 31: 1165-1170, 1974.
- 14-- NAJERA E, NAJERA R, PEREZ GALLARDO F: The seroepidemiology of rubella. The independent analysis of current prevalence and past incidence in serological survey in Spain. Bull WHO 49: 25-30, 1973.
- 15-- PARKMAN PD, BUESCHER EL, ARTENSTEIN MS: Recovery of rubella virus from Army recruits. PSEBM 111: 225-230, 1962.
- 16-- PARKMAN PD, BUESCHER EL, ARTENSTEIN MS, Mc COWN JM, MUNDOW FK, DRUZD AD: Studies of rubella. I. Properties of the virus. J Immunol 93: 595-607, 1964.
- 17-- RAUSEU AR, RICKTER P, TALLAD L, COOPER LZ: Hematologic effects on intra-uterine rubella. JAMA 199: 75-78, 1967.
- 18-- RAWLS WE: Virology and epidemiology of rubella virus. Inst Ophthalmol Clin 12: 21-66, 1972.

- 19-- SEVER JL: Application of a microtechnique to viral serological investigations. *J Immunol* 88: 320-329, 1962.
 - 20-- SEVER JL, NELSON KB, GILKESON MR: Rubella epidemic, 1964: Effect on 6.000 pregnancies. *Amer J Dis Child* 110: 395-407, 1965.
 - 21-- SEVER JL, FUCCILLO DA, GITNICK GL, HUEBNER RJ, GILKESON MR, LEY AC, TZAN N, TRAUB RG: Rubella antibody determinations. *Pediatrics* 40: 789-797, 1967.
 - 22-- SEVER JL: Epidemiología de la rubeola. *Bol OSP* 63: 1-7, 1967.
 - 23-- SWAN C, TOSTEVIN AL, BLACK GHP: Final observations of congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy, with special reference to rubella. *Med J Austr* 2: 889-908, 1946.
 - 24 - UNIDAD SANITARIA DE MARACAIBO: Archivo, 1975.
 - 25-- VALLES INCIARTE A, MACHADO PAZ H, SANCHEZ I: Investigación de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación para rubeola en mujeres en edad fértil. *Invest Clin* 16 (4): 129-142. 1975.
 - 26-- VEALE H: History of an epidemic of Rotheln, with observations on its pathology. *Edin Med J* 12: 404-414, 1866.
 - 27-- VIROLOGY AND EPIDEMIOLOGY OF RUBELLA: Discussion on session II. *Amer J Dis Child* 118: 146-154, 1969.
 - 28-- WELLER TM, NEVA FA: Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. *PSEBM* 111: 215-225, 1963.
-