

## ANTICUERPOS DE RUBEOLA EN MUJERES SOLICITANTES DE CERTIFICADO PRENUPIAL EN MAR DEL PLATA, ARGENTINA

Francisco Pereira<sup>1</sup> y Osvaldo Uez<sup>1</sup>

*Se realizó este trabajo con el fin de conocer la tasa de susceptibles a la infección por virus de la rubéola en la población femenina solicitante del certificado prenupcial, dado que este es uno de los factores causales de malformaciones congénitas.*

### Introducción

En la historia natural de la rubéola se pueden distinguir dos períodos bien delimitados. El primero se inicia con la descripción de la enfermedad por el médico alemán Friedrich Hoffman en 1740, y abarca: la rubéola benigna de diagnóstico fácil cuando la sintomatología se presenta clara y ordenada, los cuadros atípicos en los que se impone el diagnóstico diferencial con otros procesos exantemáticos de origen infeccioso o alérgico y la rubéola de diagnóstico imposible en los casos de curso asintomático. El segundo período, que llega a la actualidad, comienza en 1941, cuando la rubéola adquiere trascendencia como enfermedad de importancia en salud pública, al relacionarse la ocurrencia de cataratas congénitas en niños con la de rubéola materna durante el embarazo (1).

En estudios posteriores se han descrito diversas malformaciones patológicas en el

feto según el período de gestación (2); algunos autores han indicado que las malformaciones del primer trimestre por rubéola presentaban un porcentaje similar (20%) a las observadas en hijos de embarazadas de Hiroshima afectadas por radiación atómica (3).

En el Simposio Internacional sobre Vacuna de la Rubéola celebrado en Washington, D.C., en 1969, se comunicó la experiencia de investigadores sobre 400 niños, hijos de madres que habían padecido rubéola (4). En esos niños se encontró 84% de malformaciones cuando la infección se había producido en las cuatro primeras semanas de embarazo; 70% de la quinta a la octava semana, y 50% de la novena a la duodécima semana. Estas cifras se basaron en casos en que el diagnóstico había sido confirmado por el laboratorio virológico y se habían contado las semanas a partir del último período menstrual. Esto demuestra que la rubéola considerada enfermedad benigna puede constituir un proceso de graves consecuencias individuales y sociales.

La notificación de morbilidad en Argentina, según información suministrada por el Área de Vigilancia Epidemiológica

<sup>1</sup> Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente, Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan Héctor Jara", Departamento de Laboratorio, Mar del Plata, Argentina.

del Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente para 1981, fue de 15 194 casos de rubéola, 63 por 100 000 habitantes. En la realidad esta cifra se ve aumentada por la subnotificación existente y por los casos muy comunes que evolucionan subclínicamente (5). Si tenemos en cuenta los datos por año del quinquenio que arrojan 10 541 casos de rubéola en 1977; 7 520 en 1978; 9 667 en 1979; 16 421 en 1980 y los ya citados 15 194 en 1981, se puede suponer la posibilidad de un aumento de casos en el futuro con el subsecuente incremento de malformaciones congénitas por esa causa. Varios estudios serológicos (6-9) han demostrado que del 10 al 20% de la población femenina fecunda no tiene anticuerpos contra el virus de la rubéola, lo que hace suponer la presencia de susceptibilidad.

El objetivo del presente trabajo es conocer el porcentaje de mujeres de 15 a 49 años susceptibles a la infección por virus de la rubéola de un grupo de solicitantes de certificado prenupcial, con el propósito de aportar pruebas que abonen la adopción de medidas de salud pública para evitar la posible infección de las mujeres durante el período de gestación.

## Material y métodos

La población femenina del partido<sup>2</sup> de General Pueyrredón, comprendida entre 15 y 49 años en 1980, según el Censo Nacional de las Personas era de 113 769. El total de casamientos en Mar del Plata—ciudad de ese partido—durante 1981 fue de 2 621, según el informe del Registro Provincial de las Personas.

El estudio se realizó en el Departamento de Laboratorio del Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan Héctor Jara", Mar del Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Se trabajó con una muestra de 781 mujeres solicitantes de certificado prenupcial, con edades comprendidas entre 15 y 49 años, que constituyeron el 36,1% del total de certificados prenupciales solicitados durante 1981 (2 164).

Se esperaba encontrar un 10% de seronegativas, con una amplitud del 2,5% para una probabilidad del 95%, lo que arrojó un resultado de alrededor de 700 solicitantes. Como la solicitud de este certificado es espontánea, se tomaron en forma consecutiva las muestras de sangre hasta alcanzar el número requerido para el porcentaje de seronegatividad esperado. Cabe aclarar que el trámite para solicitar el certificado prenupcial por parte de la futura cónyuge es obligatorio ante el Registro Nacional de las Personas, pero se puede optar entre dos laboratorios.

Los sueros utilizados se separaron de las extracciones sanguíneas realizadas para la reacción VDRL, y se conservaron a -20 °C hasta su procesamiento. Se utilizaron equipos Rubeokit-Pasteur (Pasteur Production, París, Francia) para la prueba de inhibición de la hemaglutinación (IH) adaptada a microplaca. Se trabajó con una dilución inicial de los sueros de 1:8 por el tratamiento para reducir los inhibidores inespecíficos que se encuentran asociados a las  $\beta$  lipoproteínas y a las glicoproteínas. Se efectuaron diluciones seriadas de los sueros de 1:8 hasta 1:512; el antígeno se tituló a cuatro unidades hemaglutinantes. Simultáneamente se procesaron testigos de hematíes, sueros positivos y negativos de Pasteur Production y Flow Laboratories (EUA), (10-12).

Se interpreta que las muestras con títulos iguales o superiores a ocho unidades contienen anticuerpos específicos (seropositivos) y las de títulos inferiores a ocho son seronegativos (supuestamente susceptibles). Los sueros que dieron títulos de ocho unidades se retitularon para descartar una posible reacción falsa positiva a una dilución baja.

<sup>2</sup> Entidad administrativa similar a "departamento"

## Resultados

Se encontró que el 72% de la población en estudio por grupo de edad se concentraba entre los 15 y 24 años y el 96% se hallaba en el grupo de hasta los 34 años (cuadro 1). Se eliminaron de la muestra cinco sueros que presentaban reacciones inespecíficas, y quedaron entonces en total 776 sueros. De ellos 92 dieron reacciones negativas, lo que indica que el 11,9% del grupo estudiado no presentaba anticuerpos específicos para la infección por virus de rubéola.

En el cuadro 2 se presenta la distribución por grupo de edad de las mujeres seronegativas (susceptibles) en la muestra estudiada. Esta distribución es semejante en los grupos de edad de 15-19, 20-24, 25-29 y 30-34 años donde se encontraba concentrada la muestra. En el cuadro 3 se muestra la distribución en porcentaje según el título de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación contra el virus de rubéola de los 684 seropositivos. El título más frecuente fue de 32 unidades, seguido de los títulos de 64 y 16 unidades. En el cuadro 4 se presenta la distribución por grupo de edad y títulos de anticuerpos IH contra el virus de rubéola en mujeres seropositivas de la muestra. En cada grupo de edad se observa que la distribución en porcentaje es mayor para los títulos entre 16 y 64 unidades. Los títulos altos, 256 y 512 unidades,

**CUADRO 2—Distribución y porcentaje de las mujeres susceptibles, por grupo de edad, Mar del Plata, 1982.**

Edad	Susceptibles		Total de muestras
	Número	Porcentaje	
15-19	23	10,1	228
20-24	40	12,2	329
25-29	20	13,2	151
30-34	5	11,6	43
35-39	2	11,1 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>
40-44	2	33,3 <sup>a</sup>	6
45-49	0	0	1
Total	92		776

<sup>a</sup> Datos no representativos porque su denominador es menor que 20.

des, se concentran en el grupo más joven de 15 a 29 años.

## Discusión

El porcentaje de susceptibilidad hallado,  $11,9 \pm 1,16\%$ , está dentro de los valores esperados del 10 al 20% encontrados por otros investigadores en Argentina (7-9) y del informado por los Centros para el Control de Enfermedades, EUA, y el Ministerio de Salud del Reino Unido (13-14).

Es necesario señalar que este estudio se realizó en mujeres posibles gestantes. Dado que la incidencia de rubéola en mujeres embarazadas en tiempos no epidémicos es aproximadamente de ocho casos por 10 000 y que la misma se eleva en época de epidemia a 200 casos por 10 000 (15), el porcentaje de susceptibilidad hallado se considera significativo desde el punto de vista epidemiológico.

La presencia de un nivel de anticuerpos IH mayor o igual que 1:8 indica que la mujer tuvo infección rubeólica en un determinado tiempo y desarrolló inmunidad. Los títulos comprendidos entre 16 y 24 unidades indicarían probablemente la existencia de inmunidad antigua, perfec-

**CUADRO 1—Número y porcentaje de sueros estudiados en mujeres solicitantes de certificado prenupcial, por grupo de edad, Mar del Plata, 1982.**

Grupo de edad	Número de sueros	Porcentaje	Porcentaje acumulativo
15-19	229	29,3	29,3
20-24	331	42,4	71,7
25-29	153	19,6	91,3
30-34	43	5,5	96,8
35-39	18	2,3	99,1
40-44	6	0,8	99,9
45-49	1	0,1	100,0

**CUADRO 3—Distribución de pruebas seropositivas en la muestra en estudio por título de anticuerpos y porcentaje, Mar del Plata, 1982.**

Título de seropositivos	Sueros		
	Número	Porcentaje	Porcentaje acumulativo
8	28	4,1	4,1
16	171	25,0	29,1
32	187	27,3	56,4
64	183	26,8	83,2
128	94	13,7	96,9
256	19	2,8	99,7
512	2	0,3	100,0
Total	684	100,0	100,0

tamente establecida, y los 115 sueros (14,8%) que dieron resultados mayores o iguales a 128 unidades, que se concentran en el grupo más joven (15 a 29 años), revelarían infecciones no muy antiguas, que demostrarían que existe circulación vírica.

A partir de 1969, año en que se fabricó una vacuna eficaz (16) se llevan a la práctica dos estrategias de prevención de la enfermedad y sus secuelas. En Estados Unidos se adoptó la vacunación masiva de niños y niñas de 10 a 12 años con el supuesto de que bloquearía la cadena de transmisión del virus y que, por esa causa, también daría protección indirecta a la mujer gestante. En algunos estados, como

Colorado, California y Rhode Island, se efectúa estudio serológico en solicitantes de certificado prenupcial y se vacuna solamente a las mujeres susceptibles. En Inglaterra, por su parte, se estudia mediante pruebas sistemáticas el grupo de niñas de 10 a 14 años y se vacuna a las susceptibles, para que lleguen así a la edad fértil convenientemente inmunizadas. Según estudios realizados en Estados Unidos (17), el costo de caso de rubéola congénita es de US\$ 162 000, cálculo que incluye atención médica, medicación y educación especial del afectado. En Argentina existe información suficiente para afirmar que la rubéola presenta características endemoepidémicas, ya que el 88% de las mujeres en edad de concebir han sufrido la enfermedad.

Por esta razón sería conveniente buscar el grupo de mujeres susceptibles mediante pruebas serológicas e inmunizarlas posteriormente. Esto sería factible en el grupo solicitante de certificado prenupcial, ya que toda institución que realice pruebas serológicas para detectar sífilis también podría realizar la investigación de anticuerpos específicos de rubéola y vacunar a las mujeres seronegativas. Esta acción se podría llevar a cabo con la expresa voluntad de las mujeres de evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación (18).

**CUADRO 4—Distribución y porcentaje de títulos de anticuerpos IH de seropositivas por grupo de edad, Mar del Plata, 1982.**

Grupo de edad	Títulos												Total de muestras		
	8		16		32		64		128		256			512	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		Nº	%
15-19	7	3,4	60	29,3	60	29,3	44	21,5	28	13,6	6	2,9	—	—	205
20-24	10	3,5	72	24,9	74	25,6	81	28,0	41	14,2	10	3,5	1	0,3	289
25-29	8	6,1	29	22,1	39	29,8	31	23,7	20	15,3	3	2,3	1	0,7	131
30-34	2	5,3	8	21,0	10	26,3	15	39,5	3	7,9	—	—	—	—	38
35-39	—	—	2	12,5	4	25,0	9	56,3	1	6,2	—	—	—	—	16 <sup>a</sup>
40-44	1	25,0	—	—	—	—	2	50,0	1	25,0	—	—	—	—	4 <sup>a</sup>
45-49	—	—	—	—	—	—	1	100,0	—	—	—	—	—	—	1 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Datos no representativos porque su denominador es menor que 20.

En la toma de decisión entre programas de vacunación masiva o selectiva, la relación costo-beneficio adquiere un importante papel. El estudio serológico del grupo de niñas de 10 a 14 años necesitaría una infraestructura de la que Argentina no dispone. Así también la vacunación masiva de niños y niñas resultaría costosa con la metodología propuesta. Los valores comerciales en plaza al mes de diciembre de 1981, con la técnica de IH, eran de US\$ 2,00 por reacción y \$ 8,00 por dosis de vacuna, pero se debe tener en cuenta que en Argentina es muy difícil analizar en profundidad costos por los desfases que produce el proceso inflacionario.

El costo de la prueba se verá reducido sensiblemente si se aplica la técnica de hemólisis radial en gel, método más simple, específico y sensible que la IH, dado que los sueros solo son inactivados, no se utiliza el tratamiento para remover inhibidores inespecíficos, y un solo técnico puede

realizar de 200 a 300 reacciones en una hora (19, 20).

## Resumen

El objetivo del trabajo es conocer el porcentaje de mujeres entre 15 y 49 años de edad susceptibles a la infección por virus de rubéola que solicitaron el certificado prenupcial en el Instituto Nacional de Epidemiología de Mar del Plata, Argentina. Se estudiaron 776 sueros, y se encontró que el 11,9% de ellos no habían desarrollado anticuerpos contra el virus de rubéola. Esto supone que existen mujeres en edad fértil susceptibles de contraer la infección. Se propone que las instituciones que realizan exámenes prenupciales en el país, lleven también a cabo un análisis de anticuerpos de rubéola y se informe a las mujeres susceptibles, con el propósito de evitar la posible infección en su período de gestación. ■

## REFERENCIAS

1. Gregg, N. Mc. A. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalm Soc Aust (BMA)* 3:(35-46), 1941.
2. Dudgeon, A. J. Congenital rubella. *Am J Dis Child* 118:35-44, 1969.
3. Guerrero, N., Vergara, I. y Campodónico, I. Estudio serológico y vacunación antirrubéola en adolescentes. *Rev Chil Obstet Ginecol* 63(3):176-180, 1978.
4. Cooper, L. Z., Fedun, B. A., Matters, B. A. y Khugman, S. *Ser Immunobiol Stand* 11:13, 1969.
5. Dudgeon, J. A. y Path, F. C. Vacunas antirrubélicas. *Bol Of Sanit Panam* 74(5):411-464, 1973.
6. Dowle, W. R., Ferreira, W., De Salles Gomes, L. F., King, D., Kourany, M., Madalengoitia, J., Pearson, E., Swanston, W. H., Tosi, H. C. y Vilches, A. M. WHO Collaborative study on the sero-epidemiology of rubella in Caribbean and Middle and South American populations in 1968. *Bull WHO* 42(3):419-422, 1970.
7. Depetris, A., Márquez, A. y Helnan, J. R. Seroepidemiología de la rubéola en la ciudad de Córdoba. III Jornadas Argentinas de Microbiología. Tucumán, Argentina, 1973.
8. Paseggi, C., Zukas, P. y Gollán, A. Inmunidad al virus rubéola en la ciudad de Santa Fe, Provincia de Santa Fe, Argentina. Ministerio de Agricultura y Ganadería, Laboratorio de Diagnóstico en Investigación, 1981.
9. López Zamora, H. de y Torres, P. de. Infectopatología de la gestante: infección rubeólica. *Rev Asoc Bioquim Argent* 44(243):192-214, 1980.
10. Hierholzer, J. C., Suggs, M. T. y Hall, E. C. Standardized viral hemagglutination inhibition test. *Appl Microbiol* 18(5):816-833, 1969.
11. Estados Unidos de América. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control. *Rubella Hemagglutination Inhibition Test*. 1977.
12. Herrmann, K. L. *Rubella Virus. Manual of*

- Clinical Microbiology*. 3 ed. Washington, D.C., American Society for Microbiology, 1980.
13. Estados Unidos de América. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control. *Morb Mortal Wkly Rep* 30(4), 1981.
  14. Reino Unido. Ministerio de Salud. Public health laboratory service working party on rubella. *Br Med J* 3:203, 1969.
  15. Villarejos, V. M. Notas sobre patogenia, epidemiología y control de la rubéola. *Bol Of Sanit Panam* 69(6):511-517, 1970.
  16. International Conference on Rubella Immunization. Panel Discussion of future of rubella virus vaccines. *Am J Dis Child* 118:382-396, 1969.
  17. Farber, M. E. y Finkelstein, S. N. A cost-benefit analysis of a mandatory premarital rubella-antibody screening program. *N Engl J Med* 300(15):856-859, 1979.
  18. Estados Unidos de América. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control. *Morb Mortal Wkly Rep* 31(35):477-481, 1982.
  19. Väheri, A., Saksela, O. y Väänänen, P. Rubella screening by hemolysis in gel test (letter). *Lancet* 2(8143):644, 1979.
  20. Mortimer, P. P. y Kurtz, J. B. Rubella screening (letter). *Lancet* 2(8146):790-791, 1979.

---

### Rubella antibodies in women applying for a medical certificate for marriage in Mar del Plata, Argentina (Summary)

The purpose of this study was to determine the percentage of women between 15 and 49 years of age who are susceptible to rubella virus infection among those applying for a medical certificate for marriage at the National Institute of Epidemiology in Mar del Plata, Argentina. An examination of 776 sera indicated that 11,9% of the cases had not

developed antibodies against the rubella virus, therefore it may be assumed that there are women of childbearing age susceptible to the infection. It is proposed that institutions conducting medical examinations for marriage also make an analysis for rubella antibodies and immunize susceptible women in order to prevent possible infection during pregnancy.

### Anticorpos de rubéola nas mulheres que solicitam certidão de exame pré-nupcial em Mar del Plata, Argentina (Resumo)

O trabalho tem como objeto conhecer a percentagem de mulheres na faixa etária de 15 a 49 anos suscetíveis à infecção por vírus de rubéola que solicitaram a certidão de exame pré-nupcial ao Instituto Nacional de Epidemiologia de Mar del Plata, Argentina. Estudaram-se 776 soros e achou-se que 11,9% dos mesmos não tinham desenvolvido anticorpos contra o vírus da rubéola. A

suposição sobre este achado é que existem mulheres em idade fértil suscetíveis de contrair a infecção. Propõe-se que as instituições responsáveis pelos exames pré-nupciais no país façam também testes de anticorpos de rubéola e que se imunizem as mulheres suscetíveis com o objeto de evitar uma possível infecção durante o período de gravidez.

## Anticorps de la rubéole chez les femmes en quête de certificat prénuptial à Mar del Plata, Argentine (Résumé)

Cette étude a pour objectif de connaître le pourcentage de femmes âgées de 15 à 49 ans susceptibles d'être infectées par le virus de la rubéole et qui ont fait une demande de certificat prénuptial à l'Institut national d'Epidémiologie de Mar del Plata, en Argentine. L'examen de 776 sérums a révélé que dans 11,9% il n'existait pas d'anticorps contre le virus de la rubéole, d'où il est conclu

que des femmes en âge de procréer sont vulnérables aux atteintes de la maladie. Il est proposé que les institutions chargées d'effectuer les examens prénuptiaux dans le pays procèdent à la recherche d'anticorps de la rubéole et que les femmes non immunisées soient vaccinées afin de leur éviter une éventuelle infection en période de gestation.

### **NUEVA** **PUBLICACION DE LA OPS** **P** Trastornos depresivos en diferentes culturas Publicación Científica 458 US\$ 8,00

En este libro se describen los progresos realizados en la primera fase de un estudio sobre la depresión hecho en colaboración por dos centros de Japón, uno de Canadá, uno de Irán y uno de Suiza, y coordinado por la Organización Mundial de la Salud. En él se presentan instrumentos sencillos, confiables y válidos para el diagnóstico de las depresiones y se establece una serie de conceptos que se podrían utilizar en el plano internacional para explorar y describir los datos clínicos propios de la depresión.

El libro se puede obtener dirigiéndose al Servicio de Publicaciones y Documentación de la OPS/OMS, Apartado postal 105-50, 11570 México, D.F., o bien a Distribución y Ventas, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third Street, N.W., Washington, D.C. 20037, EUA.