

17
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA RUBEOLA EN
MUJERES ADOLESCENTES Y ADULTAS DE
LA REPUBLICA MEXICANA.**

TESIS MANCOMUNADA

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A N :

**BARRERA LUMBRERAS GEORGINA
UGALDE RUIZ MARGARITA ELVA**

México, D. F.

1990

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	8
VIRUS DE LA RUBEOLA	
CARACTERISTICAS DEL VIRUS	9
CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD	10
RESPUESTA INMUNE EN LA INFECCION	
AGUDA DE RUBEOLA	10
MATERIAL Y METODOS	
AREA ESTUDIADA	13
SUEROS	13
METODO	14
REACTIVOS	14
SUEROS CONTROL	15
PROCEDIMIENTO EMPLEADO	16
INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS	17
RESULTADOS	19
COMPARACION DE RESULTADOS	35
DISCUSION	40
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFIA	46

Las consecuencias de la rubeola congénita también conocida como "síndrome de rubeola congénita" (SRC) son variadas e impredecibles, entre las anomalías que se pueden presentar se encuentran: sordera, cardiopatías, cataratas, retinitis, retardo en el desarrollo, lesión en los huesos largos, encefalitis, púrpura trombocitopénica, hepatitis, etc.; cuando el feto está en las primeras semanas de gestación y ocurre una infección crónica, hay inhibición de la multiplicación celular, retardando la formación de órganos que pueden contribuir a la formación de estructuras defectuosas, y puede manifestarse como una enfermedad aguda en el recién nacido o por retardo fisicomotor progresivo.

En resumen, el resultado de una infección materna puede ser: una infección no transplacentaria, infección placentaria sin involucrar al feto, infección de ambos placenta y feto o un aborto espontáneo (5,6).

Entre los neonatos infectados durante las primeras ocho semanas de gestación, aproximadamente un 85% a 90% tienen daños detectables durante los primeros cuatro años de edad; este porcentaje disminuye al 52%, para los que se infectan durante las 9 a 12 semanas del embarazo; a un 16%, para los infectados dentro de las 13 a las 20 semanas y es muy poco frecuente para los infectados después de la semana número 20 (5).

El diagnóstico de SRC, se hace por: aislamiento del virus, detección de anticuerpos IgG e IgM en el feto y por las manifestaciones congénitas en el infante (2,7).

Para conocer la prevalencia de infección natural se utilizan encuestas serológicas, que evalúan la presencia de anticuerpos contra rubeola. Puesto que el riesgo principal de la infección con el virus de la rubeola es la infección intrauterina del producto en gestación, los estudios serológicos realizados en diversos países se enfocan principalmente en la determinación del estado inmune de la mujer en edad reproductiva (aunque también se realizan estudios de la población en general).

Los estudios serológicos han demostrado que reflejan el patrón epidemiológico de rubeola en una comunidad; sin embargo, esto es mucho más relevante, cuando se relacionan los hallazgos serológicos a los patrones característicos de la edad específica de fertilidad en la comunidad estudiada.

Para evaluar el impacto de la infección de rubeola congénita (IRC), en países sin programas de control para erradicar la rubeola como es el nuestro, deberá estimarse la frecuencia de infección en mujeres embarazadas, por la existencia de una vigilancia dada o determinada por encuestas que midan la susceptibilidad y/o edad específica de adquisición de anticuerpos para rubeola en mujeres postpuberes.

La vigilancia por métodos serológicos proporciona una estimación más precisa de susceptibilidad que la evaluación del grado de incidencia de rubeola adquirida.

La rubeola al parecer es endémica mundialmente, excepto "en algunas áreas remotas o islas" en donde pueden ocurrir brotes explosivos (5), Martín Sosa (8), menciona que pueden existir "bolsas" de susceptibles dentro de una misma área o país, lo que establece claramente la necesidad de realizar encuestas de anticuerpos en diferentes comunidades y regiones.

Una encuesta realizada en Australia en 1983 (9), muestra que más del 96% de la población estudiada tiene anticuerpos contra el virus de la rubeola (resultado de la vacunación); en Asia 1980 - 1984 (5,10,11) se encontró que más del 90%, eran seropositivos para este virus; en Africa 1985 (5, 12, 13), se obtuvo más del 90% de seropositividad; en Europa 1985 (5, 14), más del 85% de la población analizada fue seropositiva; en Estados Unidos y Canadá (5), se encontró una seropositividad de 85%, porcentaje que fue observado también en toda Latinoamérica. En islas, comunidades rurales y ciudades pequeñas la seronegatividad es relativamente alta, varía entre un 30% y un 60%, como es el caso de Japón, Trinidad y Tobago, Jamaica y Panamá, donde la seronegatividad está entre un 20% y un 40% (15).

En México, se han realizado encuestas seroepidemiológicas para evaluar la presencia de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación contra rubeola en mujeres prepúberes y en edad de concebir, y así, en 1969, la Dra. Ordoñez y col. (16) encontraron más del 93.5% de protección en mujeres mayores de 15 años de edad; en 1970, Michel Lozano y col. (17) encuentran un 87% de seropositividad en mujeres entre 12 y 23 años de edad en

la ciudad de Guadalajara; en 1970, Golubjatnikov en Huixquilucan, Estado de México, obtuvo un 75.8% en individuos de 1 a 17 años de edad (18); en 1970, Gutiérrez y col. (19) obtuvieron el 95.8% de seropositividad en mujeres entre 18 y 50 años de edad (personal que laboraba en un área hospitalaria); en un estudio serológico llevado a cabo por Martín Sosa y col. en 1974 (8), se observó que el 90.8% de las estudiantes de la Universidad de Morelos, cuyas edades se encontraban entre 14 y 24 años, presentaban anticuerpos contra el virus de la rubeola; finalmente en 1974, el Dr. Ruiz Gómez y col. (20) estudiaron un total de 19,644 muestras de sueros de individuos de 1 a 55 años de edad, obtenidos de los diferentes estados de la República Mexicana (Encuesta Serológica Nacional), en este estudio se observó más del 90% de seropositividad a partir de los 15 años de edad.

En general, en la población mundial, el porcentaje de personas susceptibles se ha encontrado que está entre un 10%-20% (5), siendo una gran proporción de la población la que adquiere la inmunidad natural antes de llegar a la pubertad, por lo que la infección congénita no es tan elevada y sólo algunas mujeres llegan a embarazarse sin haber adquirido la inmunidad natural, mujeres que son potencialmente candidatas de adquirir la infección rubeólica.

Sin embargo, la vigilancia serológica requiere del apoyo del laboratorio, de una cuidadosa estandarización del método y de una definición de susceptibilidad, aún cuando la estimación de susceptibilidad en este caso es dependiente del tiempo en el

cual fueron tomadas las muestras.

Durante 1987, se notificaron al Sector Salud (Boletín Mensual Epidemiología) 35,378 casos de rubeola y de enero a septiembre de 1988, un total de 24,899 casos de rubeola en nuestro país.

En 1967, la técnica de Inhibición de la hemaglutinación (IHA), fue la primera en describirse y puede adaptarse a estudios de microtitulación de un gran número de muestras. Un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (WHO), estableció la técnica IHA, como método de elección para estudios seroepidemiológicos de rubeola, ya que es sencillo y específico. Aunque en la actualidad existen otras técnicas como: Ensayo inmuno-enzimático (ELISA), radio inmuno-ensayo (RIA), aglutinación pasiva en latex (PLA), inmunofluorescencia (IFA), hemólisis radial simple (SHR), neutralización (NT), fijación de complemento (CF) y hemaglutinación pasiva (PHA), que han sido utilizadas para la determinación del estado inmune a rubeola (detección de anticuerpos contra rubeola); utilizando como puntos de corte para positivos $\geq 1:4$ en PLA, $\geq 1:8$ en IFA, $\geq 1:8$ en IHA que corresponde a 15 UI/ml (método estándar, CDC Atlanta), en ELISA un índice = 1.0 corresponde a 10 UI/ml siendo positivo (21-25). El punto de corte para considerar el resultado de una muestra como positivo, es dependiente del método empleado y de las modificaciones hechas por el investigador.

Los métodos de ELISA y PLA tienen la ventaja de que el

suero no es pretratado, son técnicas muy sensibles y específicas que son seleccionadas cuando se desea hacer determinaciones más finas, ya que pueden detectar muy bajas cantidades de anticuerpos (0.5 - 1.0 ng. de proteína/ml.) Como cada técnica presenta ventajas y desventajas, el investigador selecciona el método más adecuado para su estudio dependiendo de las necesidades y/o limitaciones para llevar a cabo su investigación.

OBJETIVOS

- Estimar la frecuencia y distribución de mujeres adolescentes y adultas, inmunes contra la rubeola en la República Mexicana como consecuencia de haber sufrido la infección en la infancia.
- Contribuir a la identificación de factores de riesgo socio-económicos y demográficos asociados a la frecuencia y distribución de la infección rubeólica.
- Contribuir al establecimiento de estrategias de vacunación anti-rubeólica en nuestro país.

VIRUS DE LA RUBEOLA

- CARACTERISTICAS DEL VIRUS

El virus de la rubeola es clasificado como un miembro de la familia Togaviridae dentro del género Rubivirus, constituido por RNA (donde está contenida su información genética) y proteínas estructurales conteniendo ocho distintos polipéptidos. Aunque el virus de la rubeola se diferencia de otros miembros de la familia, sólo tiene un tipo inmunológicamente distinto, que no tiene relación serológica con otros grupos de virus dentro de la misma familia. El virus de la rubeola contiene 3 proteínas estructurales mayores: 2 glicoproteínas, E1 (PM 58,000) y E2 (PM 42,000 a 47,000) asociado con la envoltura viral y la proteína C (PM 33,000) en la nucleocápside interna. Cada uno de estos polipéptidos son inmunológicamente activos, aunque no tienen sitios antigénicos distintos asociados con la infectividad viral (26, 27, 28).

Morfológicamente, el virus de la rubeola es una partícula esférica con un diámetro de 60 a 70 nm y una prolongación de 6 nm. El virión contiene, un núcleo denso de aproximadamente 30 nm rodeado por una bicapa lipídica, que adquiere durante el brote del virus en las vesículas citoplasmáticas o de la membrana plasmática marginal, que es donde el virus lleva a cabo su replicación. Es un virus teratogénico, lo cual lo distingue de otros virus con características semejantes.

El virus es destruido por solventes lipídicos y tripsina,

es lábil al calor, pierde infectividad a temperaturas mayores o iguales a 37°C, se puede conservar en hielo seco sin daño por mucho tiempo, es sensible a pH extremo (<6.8 o >8.1); su infectividad es destruida con la exposición a la luz ultravioleta, pero es relativamente estable a repetidas congelaciones y descongelaciones o tratamientos con ultrasonido (26, 28).

- CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

La infección de rubeola puede manifestarse de dos formas, ya sea después del nacimiento o como infección congénita, cuando la madre no está protegida y llega a adquirir la infección durante el embarazo.

La infección.. después del nacimiento puede presentar desde un cuadro asintomático inaparente, hasta un cuadro caracterizado por la aparición de exantemas y/o fiebre ligera que en adultos puede ser más severa, presentandose poliartritis y poliartralgia, otras complicaciones no muy comunes son la encefalitis y púrpura trombocitopénica, etc. Aunque el exantema puede ser confundido con el que producen otras infecciones por virus (ECHO, Coxackia, Sarampión, etc.) o fármacos (2, 28).

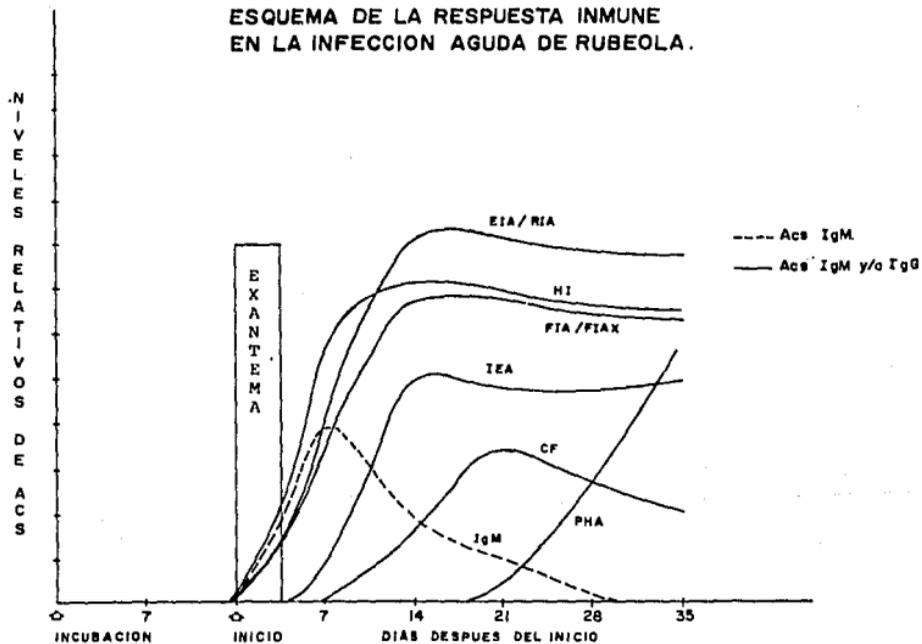
- RESPUESTA INMUNE EN LA INFECCION AGUDA DE RUBEOLA

Cuando el virus de la rubeola entra en contacto por primera vez en el organismo de una persona (infección aguda), éste desencadena en condiciones normales un mecanismo de defen-

sa (generación de anticuerpos contra el virus de la rubeola). Esta respuesta inmune puede ser seguida y evaluada desde el inicio de la enfermedad con la aparición del exantema hasta varios días después, con técnicas serológicas cuantitativas que identifican anticuerpos como: ELISA, IFA, IHA, PHA y CF por la detección y cuantificación de anticuerpos, IgA, IgG e IgM (Figura No. 1), (29)

Figura No. 1

ESQUEMA DE LA RESPUESTA INMUNE
EN LA INFECCION AGUDA DE RUBEOLA.



Acs = Anticuerpos.
HI = IHA

MATERIAL Y METODOS

- AREA ESTUDIADA

El área de estudio comprendió la República Mexicana con sus 32 entidades federativas divididas en 595 municipios, 593 unidades de muestreo, 2,641 áreas geoestadísticas básicas y 31,745 viviendas representativas de todos los estratos socioeconómicos de la población rural y urbana del país. El tamaño de muestra se calculó en base a la frecuencia estimada de mujeres seropositivas en encuestas serológicas previas y a la selección de un intervalo de confianza de 95%, con coeficiente de variación de 0.30, correspondiente a una $P = 0.01$. Para corregir el efecto de diseño, debido a que la selección de viviendas se hizo por conglomerados se duplico el tamaño de la muestra (30).

- SUEROS

El material de estudio estuvo constituido por sueros obtenidos por punción venosa durante una Encuesta Seroepidemiológica Nacional; dichos sueros se almacenaron a -20°C en el banco de sueros de la Dirección General de Epidemiología de la S.S.A. Las muestras estudiadas en este caso, comprendieron a mujeres de 10 a 44 años de edad (grupo constituido por mujeres adolescentes y adultas), se seleccionó este grupo en vista de que en él se encuentran los individuos potencialmente candidatos a la vacunación antirubeólica y representan el 28.6% de la población

total según el censo de 1980. El número de sueros analizados fue de 24,331.

- METODO

Para la realización de esta técnica se utilizaron reactivos RUBENOSTICON, Organon Teknika.

Se investigó la presencia de anticuerpos totales para el virus de la rubeola, mediante la técnica de inhibición de la hemaglutinación (IHA). Debido a que el título de 1:8 -- -- o superior es indicativo de inmunidad para el virus de la rubeola (31), se decidió trabajar únicamente con esta dilución.

El procedimiento seguido fue una modificación a la prueba de IHA, que emplea reactivos liofilizados; se empleó la microtécnica, la cual en un estudio realizado por la casa comercial Organon Teknika, compara ésta y la macrotécnica, obteniendo las correlaciones respectivas que son de 95.9% y 95.2%, comparadas con el método estándar, en el cual se emplea dextran sulfato cloruro de calcio para remover inhibidores inespecíficos y eritrocitos humanos modificados con tripsina como indicadores, Grist y Col. 1974 (32).

- REACTIVOS

1.- Amortiguador HEPES.- El amortiguador HEPES, está constituido por: ácido N-2-hidroxi-etil-piperazin-N'-2-etansulfónico (pH 6.6), 0.14 M de NaCl y 0.01 M de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 0.5% (p/v) de BSA (albúmina de suero bovino).

- 2.- Caolín.- Suspensión de caolín al 25% en amortiguador de borato salino a pH 9.0; Caolín: caolinita ($Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$) alúmina, sílice más impurezas y agua.
- 3.- Eritrocitos de absorción.- Los eritrocitos de carnero liofilizados con formol, son reconstituídos en agua destilada (1 ampolleta del equipo en 1.4 ml), quedando una suspensión final de G.R. al 5% .
- 4.- Hemaglutinina liofilizada.- Preparada a partir de cultivos celulares BHK-21 (C-13), infectados con el virus de la rubeola, cepa HPV-77 e incubados a 35°C, posteriormente el virus es inactivado por un tratamiento con Tween/éter y la suspensión es liofilizada después de añadir 0.5% (p/v) de BSA; para el desarrollo de la técnica se resuspende una ampolleta en 2.8 ml de amortiguador.
- 5.- Eritrocitos indicadores.- Eritrocitos de carnero liofilizados con formol y reconstituídos en el amortiguador de la prueba (una ampolleta en 3.5 ml. de amortiguador), quedando una suspensión final al 0.5%.

- SUEROS CONTROL

- Control positivo (humano).- Contiene 100 UI/ml. de anticuerpos contra rubeola, con un título de 1:32 (16-64), con el equipo RUBENOSTICON.

-Control negativo (suero de caballo).- Con un título por Rubenosticon < 1:8.

-Suero de referencia.- Obtenido por una mezcla de sueros de donadores de sangre con niveles de anticuerpos \geq 1:16 determinado por IHA, con el método usado por la Organización Mundial de la Salud (WHO), contiene 21 μ U/ml. El suero obtenido del C.D.C. de Atlanta, presentó en nuestra prueba un título igual a 1:16, el cual se mantuvo constante durante el tiempo en que se realizó el estudio.

- PROCEDIMIENTO EMPLEADO

- 1.- Se colocaron 25 μ l de la muestra del suero problema en tubos cónicos de plástico con capacidad para 2 ml.
- 2.- La absorción de los inhibidores inespecíficos del suero (anticuerpos inespecíficos y/o otras sustancias), se realizó adicionando 150 μ l de la suspensión de caolín y 50 μ l de la suspensión de eritrocitos de absorción al 5%.
- 3.- Se homogenizó la mezcla empleando un vortex.
- 4.- Posteriormente se colocaron en gradillas para su agitación a 250 rpm por 15 min. (Junior Orbit Shaker).
- 5.- Centrifugación de las muestras a 1,500 rpm/10 min. a 5°C.

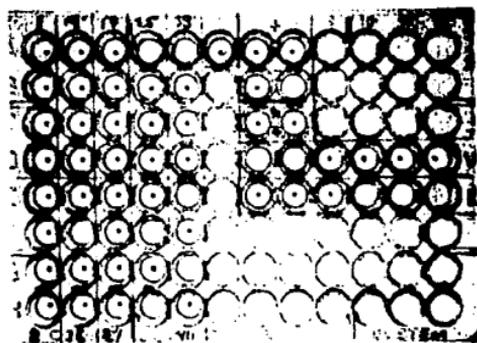
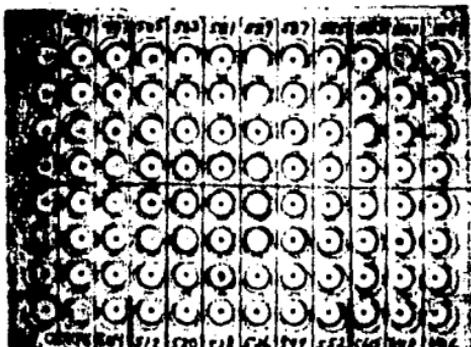
Nota: Después de estos pasos se considera que la dilución final del suero es de 1:8 (datos proporcionados por el instructivo del equipo).

- 6.- De cada suero se tomó una alícuota de 25 μ l del sobrenadante con una micropipeta Eppendorff y se colocó dentro de un pozo de una microplaca de poliestireno de fondo en V previamente identificada y lavada con el amortiguador empleado en la prueba.
- 7.- Se añadieron 25 μ l de la suspensión de la hemaglutinina reconstituida en amortiguador (equivalente a 4 U hemaglutinantes).
- 8.- Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min.
- 9.- Se añadieron 25 μ l de la suspensión de eritrocitos indicadores (0.5%).
- 10.- Después de agitar suavemente se dejó sedimentar a temperatura ambiente durante 3 h.
- 11.- La lectura de los resultados se realizó empleando el espejo diseñado para tal fin.

- INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

- Se considera un resultado positivo de anticuerpos IHA para rubeola, cuando en el fondo del pozo se forma un botón de eritrocitos bien delimitado (título \geq 1:8).
- Se considera negativo cuando hay aglutinación en el pozo o un patrón de IHA parcial; en tal caso no hay anticuerpos

inhibidores de la hemaglutinación contra rubeola en la muestra estudiada (título < 1:8).



○ IHA \geq 1:8

○ IHA < 1:8

V = Control de virus

R = Suero de referencia

RESULTADOS

De las 24,331 muestras de suero analizadas de mujeres adolescentes y adultas de 10 a 44 años de edad, obtenidas de la población rural y urbana de la República Mexicana, para determinar la presencia de anticuerpos IHA contra rubeola, 19,456 (80%), presentaron anticuerpos para este virus, con títulos mayores o iguales a 1:8 (valor mínimo para considerar positivo a un suero).

El promedio de seropositividad fue desde un 65.8%, en el Estado de Nuevo León, hasta un 89.0% en Sonora, 20 estados de la República Mexicana presentaron un porcentaje de seropositividad por arriba del 80.0% (Cuadro No. 1, Figura No. 2).

Como podemos observar en la figura No. 3, los estados que pertenecen a la región de seropositividad baja entre 65.0% y 74.0%, se encontraron en la zona este, sureste y suroeste de la República Mexicana (Chiapas, Quintana Roo, Veracruz, Campeche, Oaxaca, Guerrero y Morelos), a excepción de Nuevo León (65.8%); con promedio de seropositividad de 75.0% a 84.0% (seropositividad media), se encontraron: la zona noroccidental y centro occidente (Aguascalientes, Nayarit, Colima, San Luis Potosí, Tamaulipas, Jalisco, Querétaro, Durango, Michoacán, Guanajuato, Baja California Sur, Sinaloa, Distrito Federal y Zacatecas), así como Tabasco (76.4%) y Yucatán (77.7%) y los estados que se encontraron en la región de seropositividad alta, fueron los de

la zona norte y mesa central (Puebla, Coahuila, Hidalgo, Chihuahua, Tlaxcala, Baja California Norte, Estado de México y Sonora).

Cuando las 24,331 muestras se clasificaron por grupos de edad, los resultados fueron los siguientes: en el grupo de 10 a 14 años de edad, el 69.3% (3,869 muestras) presentó anticuerpos contra rubeola, esta seropositividad se incrementó para el grupo de 15 a 19 años de edad, al 77.1% (3,563 muestras); en los siguientes grupos de edad, este incremento porcentual se mantuvo hasta alcanzar un 87.8% en el grupo de 40 a 44 años de edad (Cuadro No. 2).

En la figura No. 4, podemos observar más claramente este incremento en seropositividad, en relación con la edad de las mujeres estudiadas.

Las regiones de seropositividad baja, media y alta fueron analizadas también por grupos de edad, y se observó que las mujeres de 10 a 14 años de edad, representaron un 55.6% en la región de seropositividad baja, 70.5% para la media y 79.7% para la alta. En el grupo de 15 a 19 años de edad, este porcentaje aumentó a un 63.2% en la baja, 79.3% en la media y 85.6% en la alta, observándose un incremento gradual de acuerdo a la edad en las tres regiones de seropositividad, hasta alcanzar en el grupo de mujeres de 40 a 44 años de edad, un porcentaje de 79.7% para la baja, 88.5% en la media y 94.4% para la alta (Cuadro No. 3).

Tomando en cuenta los grupos de edad y el lugar de residencia, los resultados observados fueron los siguientes:

En la zona urbana, el global de seropositividad fué de 82.4% y en la zona rural de 76.6%. Correspondiendo un 74.7% en el grupo de 10 a 14 años de edad para el área urbana y de 63.6% para la rural; sin embargo, en los siguientes grupos de edad, los porcentajes no presentaron significancia estadística en cuanto al área analizada, pero sí se observó un incremento de seropositividad con la edad (Cuadro No. 4).

Cuando los resultados de seropositividad se analizaron por estrato socioeconómico, se obtuvo un 77.0% de mujeres seropositivas para el estrato socioeconómico bajo, un 80.1% para el medio y un 82.5% para el estrato alto (Cuadro No. 5, Figura No. 5). Observándose el incremento correspondiente para cada grupo de edad.

En el estudio, también se tomó en cuenta la escolaridad de los individuos, analizados por grupos de edad, encontrando un porcentaje de seropositividad global de 79.5% para analfabetas o que no concluyeron la primaria, de 78.3% para los que cursaron primaria y 82.9% para los que realizaron estudios de secundaria en adelante (Cuadro No. 6, Figura No. 6).

En la figura No. 7, se puede observar la frecuencia de mujeres con anticuerpos IHA, contra rubeola por grupos de edad y entidad federativa. Siendo el grupo de 40 a 44 años de edad, el que en general, presentó más del 80.0% de seropositividad en la

mayoría de los estados y las mujeres entre 20 y 39 años de edad, obtuvieron una seropositividad promedio del 70.0% al 80.0%.

Al tomar en cuenta la seropositividad de las mujeres según el antecedente de inmunización, se encontró que de las 24,331 muestras de sueros analizadas 19,430 (79.9%) fueron seropositivas sin existir antecedentes de vacunación y solamente 12 casos de 38 que tenían antecedente de vacunación contra rubeola fueron negativos mediante la prueba IHA, empleada.

CUADRO No 1

SEROEPIDEMOLOGIA DE LA RUBEOLA
EN LA REPUBLICA MEXICANAFRECUENCIA DE MUJERES SEROPOSITIVAS (*) SEGUN ENTIDAD FEDERATIVA
1987-1988

ENTIDAD FEDERATIVA	NUMERO DE INDIVIDUOS	SEROPOSITIVAS			
		No	X	I. de Confianza (**)	
SONORA	765	681	89.00	86.7	91.3
EDO. MEXICO	868	763	88.70	86.5	90.9
B. CALIFORNIA	602	532	88.40	85.7	91.0
TLAXCALA	536	472	88.10	85.2	90.9
CHIHUAHUA	740	640	86.50	83.9	89.0
HIDALGO	746	645	86.50	83.9	90.9
COAHUILA	746	640	85.80	83.2	89.4
PUEBLA	1133	966	85.30	83.2	87.4
ZACATECAS	784	664	84.70	82.1	87.3
D.F.	980	827	84.40	82.1	86.7
SINALOA	868	732	84.30	81.0	86.8
B. C. SUR	585	490	83.70	80.0	86.8
GUANAJUATO	1097	917	83.60	81.3	85.8
MICHORCAN	746	622	83.40	80.6	86.1
DURANGO	762	620	81.40	78.5	84.2
QUERETARO	603	490	81.30	78.1	84.5
JALISCO	1307	1057	80.90	78.7	83.0
TAMAULIPAS	716	575	80.30	77.3	83.3
S. L. POTOSI	744	597	80.20	77.3	83.2
HAYARIT	507	406	80.10	76.5	83.6
COLIMA	607	483	79.60	76.3	82.0
YUCATAN	583	453	77.70	74.2	81.2
AGUASCALIENTES	553	425	76.90	73.2	80.5
TABASCO	991	757	76.40	73.7	79.0
MORELOS	484	353	74.20	70.2	78.2
GUERRERO	616	452	73.40	69.0	76.9
OAXACA	616	449	72.90	69.3	76.5
CANECHE	536	380	70.90	66.9	74.0
VERACRUZ	833	571	68.60	65.3	71.8
QUINTANA ROO	584	397	67.90	64.1	71.0
CHIAPAS	650	445	67.60	63.9	71.2
NUOVO LEON	1443	949	65.90	63.3	68.2
T O T A L	24331	19456	79.90	73.5	80.5

* INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION 1:8
** I. DE CONFIANZA 95%.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IHA, CONTRA
RUBEOLA EN MUJERES DE 10-44 AÑOS DE EDAD
EN LA REPUBLICA MEXICANA (1987-1988)

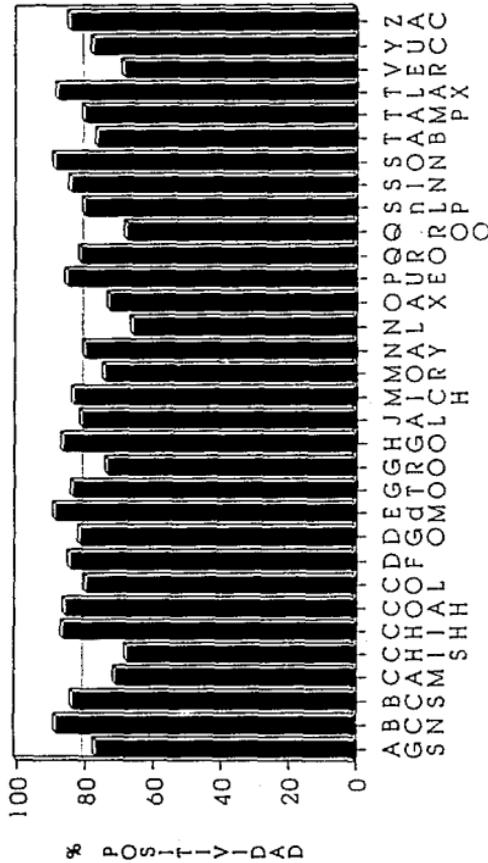


FIGURA No. 2

RUBEOLA
REGIONALIZACION SEROEPIDEMIOLOGICA
1987-1988



Región Seropositividad *	Clave	Entidad Federativa
I Baja 65 - 74 %		N.L., CHIS., Q.ROO., VER., CAMP., OAX., GRO., MOR.
II Media 75 - 84 %		TAB., AGS., YUC., COL., NAY., S.L.P., TAMPS., JAL., ORO., DGO., MICH., GTO., BCS., SIN., D.F., ZAC.
III Alta 85 - 90 %		PUE., COAH., HGO., CHIH., TLAX., B.C.N., MEX., SON.

* INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION \geq 1:8.

CUADRO No. 2

SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA RUBEOLA
EN LA REPUBLICA MEXICANA

FRECUENCIA DE MUJERES SEROPOSITIVAS (*), SEGUN EDAD
1987-1988

GRUPOS DE EDAD	NUMERO DE INDIVIDUOS	SEROPOSITIVOS			
		No.	%	I. de Confianza (**)	
10-14	5586	3869	69.26	68.0	70.5
15-19	4623	3563	77.07	75.8	78.3
20-24	3697	3043	82.31	81.1	83.6
25-29	3194	2697	84.44	83.2	85.7
30-34	2811	2415	85.91	84.6	87.2
35-39	2521	2201	87.31	86.0	88.6
40-44	1899	1668	87.84	86.3	89.3
TOTAL	24331	19456	79.96	79.5	80.5

* INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION $\geq 1:8$

** I. de Confianza al 95%.

**FRECUENCIA DE MUJERES ADOLESCENTES Y
ADULTAS CON ANTICUERPOS
IHA CONTRA RUBEOLA EN LA REPUBLICA MEXICANA**

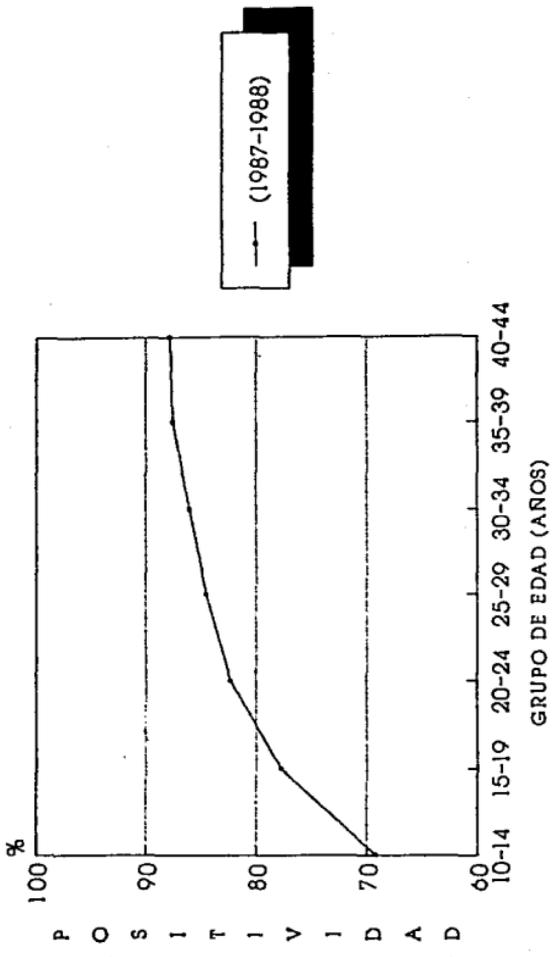


FIGURA No. 4

CUADRO No. 3

SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA RUBEOLA
EN LA REPUBLICA MEXICANA

FRECUENCIA DE MUJERES ADOLESCENTES Y ADULTAS SEROPOSITIVAS (*);
SEGUN EDAD Y REGION SEROEPIDEMIOLOGICA
1987-1988

GRUPOS DE EDAD	PORCENTAJE SEROPOSITIVOS SEGUN REGION			
	I (baja)	II (media)	III (alta)	Z (**)
10-14	55.6	70.5	79.7	3.54 ***
15-19	63.2	79.3	85.6	3.15 ***
20-24	72.8	83.4	89.0	2.17 ***
25-29	75.1	86.4	89.4	1.81
30-34	76.8	87.7	90.8	1.70
35-39	81.7	88.5	90.2	0.96
40-44	79.7	88.5	94.4	1.46
TOTAL	69.4	81.4	87.1	5.97 ***

* INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION $\geq 1:8$

** PRUEBA DE DIFERENCIA PARA PROPORCIONES "Z" (REGION III/
REGION I)

*** $p \leq 0.05$

CUADRO No. 4

SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA RUBEOLA
EN LA REPUBLICA MEXICANA

FRECUENCIA DE MUJERES ADOLESCENTES Y ADULTAS SEROPOSITIVAS (*)
SEGUN EDAD Y LUGAR DE RESIDENCIA
1987-1988

GRUPOS DE EDAD	PORCENTAJE SEROPOSITIVOS SEGUN RESIDENCIA		
	URBANO	RURAL	Z (**)
10-14	74.7	63.6	2.41 ***
15-19	79.6	73.2	1.49
20-24	84.1	79.5	0.86
25-29	85.3	83.3	0.34
30-34	86.5	85.1	0.22
35-39	87.0	87.7	0.09
40-44	88.9	86.2	0.36
TOTAL	82.4	76.6	2.80 ***

* INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION $\geq 1:8$

** Prueba de diferencia para proporciones "Z" (Urbana/Rural)

*** $p \geq 0.05$

CUADRO No. 5

SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA RUBEOLA
EN LA REPUBLICA MEXICANA

FRECUENCIA DE MUJERES ADOLESCENTES Y ADULTAS SEROPOSITIVAS (*),
SEGUN EDAD Y ESTRATO SOCIOECONOMICO,
1987-1988

GRUPOS DE EDAD	PORCENTAJE SEROPOSITIVOS SEGUN ESTRATO			
	BAJO	MEDIO	ALTO	Z (**)
10-14	64.8	72.1	73.3	1.57
15-19	75.1	77.7	78.5	0.59
20-24	82.8	80.8	82.9	0.01
25-29	82.1	84.5	85.9	0.57
30-34	84.2	85.7	87.2	0.43
35-39	87.3	87.4	87.2	-0.01
40-44	86.7	84.9	90.9	0.51
TOTAL	77.0	80.1	82.5	2.06 ***

* INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION $\geq 1:8$

** Prueba de diferencia para proporciones "Z" (Alto/Bajo)

*** $P \geq 0.05$

**FRECUENCIA DE MUJERES ADOLESCENTES Y
ADULTAS SEROPOSITIVAS, SEGUN EDAD Y
ESTRATO SOCIOECONOMICO, 1987-1988**

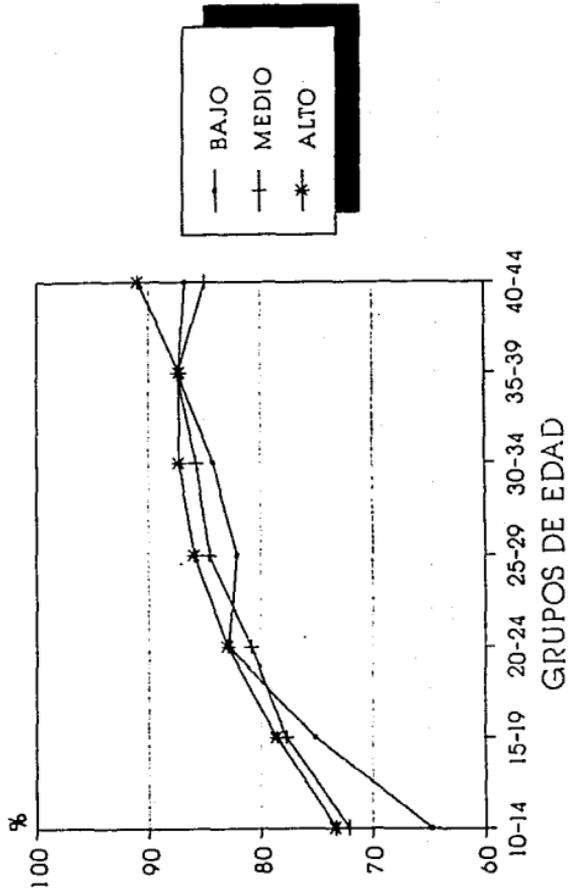


FIGURA No. 5

CUADRO No. 6

SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA RUBEOLA
EN LA REPUBLICA MEXICANA

FRECUENCIA DE MUJERES ADOLESCENTES Y ADULTAS SEROPOSITIVAS (*),
SEGUN EDAD Y ESCOLARIDAD,
1987-1988

GRUPOS DE EDAD	PORCENTAJE SEROPOSITIVOS SEGUN ESCOLARIDAD			
	Analfab.	Primaria	Secun. y +	Z (**)
10-14	58.3	68.0	76.3	1.15
15-19	66.4	73.1	80.0	1.04
20-24	74.7	81.1	84.1	0.84
25-29	80.8	84.2	85.5	0.45
30-34	77.1	85.6	87.6	1.04
35-39	87.4	87.1	88.0	0.04
40-44	84.3	87.9	92.0	0.71
TOTAL	79.5	78.3	82.9	0.90

* INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION \geq 1:8

** Prueba de diferencia para proporciones "Z" (Secundaria/
Analfabeto).

**FRECUENCIA DE MUJERES ADOLESCENTES Y
ADULTAS SEROPOSITIVAS, SEGUN EDAD Y
ESCOLARIDAD, 1987-1988**

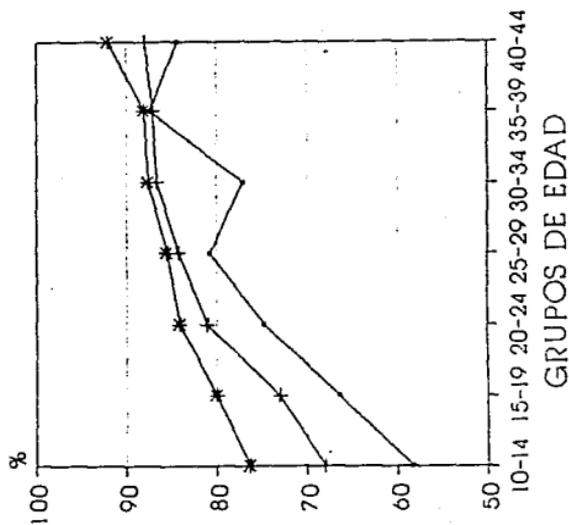


FIGURA No. 6

COMPARACION DE RESULTADOS

En los estudios hechos con anterioridad en nuestro país (8, 16-20) se encontró que a la edad de 10 años el 80.0% de mujeres tenía anticuerpos protectores contra rubeola y para el grupo de 10 a 14 años de edad más del 87.0% tenía anticuerpos, en la presente encuesta se encontró el 69.3% de seropositividad para este mismo grupo; mientras que en los estudios anteriores (8,16-20) los porcentajes aumentaron con la edad hasta alcanzar a los 25 años más del 95.0% de seropositividad; en la presente encuesta sólo se observa el 85.1% para el grupo de mujeres de 25 a 34 años de edad y alcanza el 87.5% en el grupo de 35 a 44 años de edad. Al comparar con los resultados obtenidos en la Encuesta Serológica Nacional de 1974, se observó que la seropositividad para todas las edades fue superior a los resultados del presente estudio, dicha diferencia se puede observar claramente en la figura No. 8.

En general, tanto las encuestas seroepidemiológicas anteriores hechas en México como en la actual, la seropositividad aumenta con la edad, sin embargo, en este estudio los resultados son más bajos que los obtenidos anteriormente. (Cuadro No. 7).

En encuestas realizadas en otros países, los resultados presentaron variaciones, como por ejemplo, el Reino Unido en donde las mujeres entre 10 y 11 años de edad, mostraron una

seropositividad de 55.1%, en cambio en el grupo de 15 a 25 años de edad, la seropositividad aumentó a un 96.0% en este mismo país. En Japón, la seropositividad en mujeres de 10 a 39 años de edad se encontró entre un 70.0% y un 90.0%, con un promedio de 76.0% sin observarse un aumento con respecto a la edad, ya que los grupos de 10 a 14 y de 20 a 29 años de edad tuvieron un 70.0% de seropositividad, los individuos de 30 a 39 años de edad un 80.0% y el grupo de 15 a 19 años en el cual se esperaba una seropositividad menor que en los grupos de mayor edad presentó un 90.0% de positivos (Cuadro No. 8).

**FRECUENCIA DE MUJERES ADOLESCENTES Y
ADULTAS CON ANTICUERPOS
IHA CONTRA RUBEOLA EN LA REPUBLICA MEXICANA**

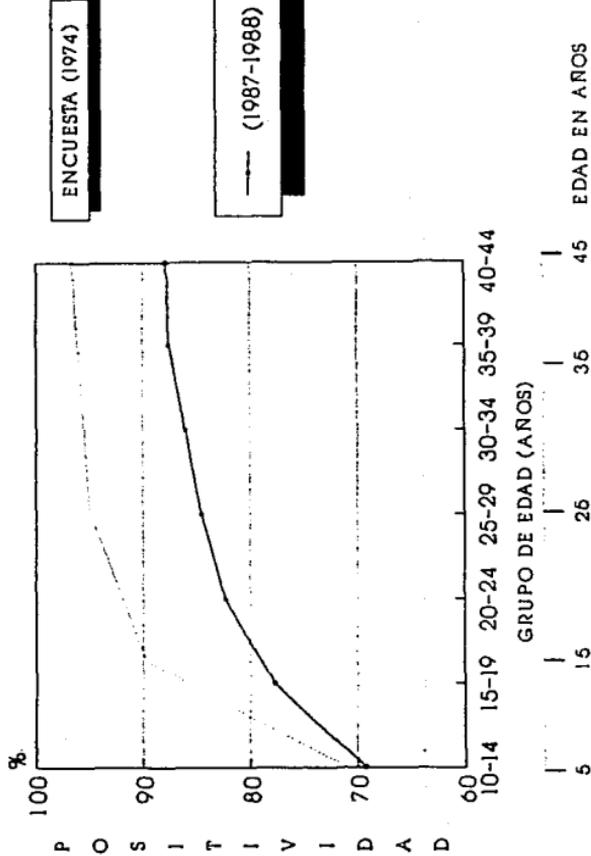


FIGURA No. 8

CUADRO No 7

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS PARA RUBEOLA
EN ENCUESTAS REALIZADAS EN MEXICO

ESTUDIO	No. DE SUEROS EXAMINADOS	TIPO DE ESTUDIO PUNTOS DE CORTE PARA POSITIVOS	GRUPO DE EDAD (años)	PREVALENCIA DE ANTICUERPOS PARA RUBEOLA (%)
ORDÓÑEZ Y COL. (1969)	834	IHA (CDC ATLANTA) 1:8	10 - 14	87.10
			15 - 19	93.50
			20 - 24	96.40
			25 - 29	96.00
			30 - 34	96.10
			35 - 39	98.70
		40	98.60	
NICHEL LOZANO Y COL (1970)	211	IHA (STEWART Y PACKMAN, REACTIVOS DE LAB. COURTLAND) 1:10	12 - 14	97.70
			15 - 19	97.40
			20 - 23	89.00
GUTIERREZ Y COL (1970)	361	IHA (STEWART F.L. PACKMAN P. D.) 1:8	11 - 15	88.00
			16 - 17	95.70
			18 - 50	95.80
MARTIN SOSA Y COL (1974)	451	IHA (STEWART Y COL.) 1:16	14	90.00
			15 - 18	91.60
			19 - 24	97.90
RUIZ GOMEZ Y COL (ENCUESTA NACIONAL 1974)	19,644	IHA (CDC ATLANTA) 1:8	5	70.00
			10	80.00
			15	90.00
			25	95.00
ENCUESTA NACIONAL (1987 - 1988)	24,331	IHA (RUBENOSTICOM, ORGANON TEKNIKA) 1:8	10 - 14	69.30
			15 - 24	79.40
			25 - 34	85.10
			35 - 44	87.50

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

39

CUADRO No 8

PREVALENCIA DE MUJERES CON ANTICUERPOS PARA RUBEOLA
EN ALGUNAS AREAS DEL MUNDO

PAIS	GRUPO DE EDAD (AÑOS)	PREVALENCIA DE ANTICUERPOS PARA RUBEOLA (%)
REINO UNIDO (1975 - 1983)	10 - 11	55.10
	15 - 25	96.00
	26 - 27	87.50
JAPON (1982)	10 - 14	70.00
	15 - 19	90.00
	20 - 24	70.00
	25 - 29	70.00
	30 - 39	80.00
AFRICA (1989)	10	80.00
ZONA NORTE Y SUR	15	100.00
	15 - 35	90 - 99
ZONA ESTE Y OESTE	15 - 35	70 - 80
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (1985)	15	85.00
MEXICO (1987-1988)	10 - 14	69.30
	15 - 19	77.10
	20 - 24	82.30
	25 - 29	84.40
	30 - 34	85.90
	35 - 39	87.30
	40 - 44	87.00

DISCUSION

Debido a que en nuestro país, desde 1974 no se había llevado a cabo un estudio seroepidemiológico nacional para rubeola, era importante conocer el estado inmune para esta enfermedad en las mujeres adolescentes y adultas por los daños embriopáticos que puede causar el virus. Y de esta manera poder actualizar el riesgo potencial de mujeres susceptibles determinando: 1ª las zonas de alto riesgo, 2ª los grupos de edad con mayor susceptibilidad y 3ª establecer si se requiere de implementar un tipo de programa de vacunación en nuestro país.

Es necesario señalar, que los estudios seroepidemiológicos relacionados con rubeola realizados en México, solo se han practicado en áreas urbanas, en muestras de poblaciones seleccionadas con métodos no probabilísticos y por lo tanto, los datos obtenidos pueden tener sesgos importantes y desde luego no describen el fenómeno en la población rural. Por lo que era necesario practicar un estudio seroepidemiológico en la República Mexicana sin las deficiencias de los anteriores y que incluyera la población rural, con el fin de ampliar y actualizar el conocimiento de la epidemiología de la rubeola en nuestro país.

En cuanto a la técnica empleada para el desarrollo de este trabajo (RUBENOSTICON, Organon Teknika), podemos decir que es altamente confiable, ya que cuando ha sido comparada con el

método de Grist y col. (32) tanto la macro como la microtécnica han dado una correlación de 95.2% y 95.9% respectivamente y cuando éstas se han comparado con el método de Stewart (método estándar) no se han observado diferencias significativas (33).

Los porcentajes de seropositividad obtenidos en el presente estudio, comparados con los resultados obtenidos por Ruiz Gómez y col. (20) en la Encuesta Nacional realizada en 1974, son más bajos, ya que en dicha encuesta se obtuvo el porcentaje global de 88.4%, y estudiando por áreas geoeconómicas encontraron más del 81.0% de seropositividad; en la presente encuesta, el porcentaje global fué de 80.0% (Cuadro No. 1); esto podría explicarse en parte, porque en el presente estudio el muestreo fue realizado en población representativa de todos los estratos socioeconómicos de la República Mexicana, tanto del área rural como de la urbana, mientras que, en la primera se analizaron predominantemente sueros tomados de áreas urbanas.

Cuando se analizaron los resultados de acuerdo a los grupos de edad y el lugar de residencia (Cuadro No. 4); éstos presentaron una $P \geq 0.05$ en el grupo de 10 a 14 años de edad, en el área rural con respecto a la urbana, siendo el único grupo que mostró mayor diferencia. Si asumimos que en poblaciones pequeñas, la circulación de los agentes infecciosos es menor y que a partir de los 15 años de edad, los jóvenes migran del área rural a las zonas urbanas cercanas y a las ciudades para estudiar o trabajar y tienen, por lo tanto, mayor contacto con los agentes infecciosos, podemos explicar el por qué no se obser

va una significancia estadística en los resultados para los grupos de edades restantes.

Al comparar los resultados de esta encuesta con los que se han obtenido en los estudios serológicos para rubeola previamente realizados en nuestro país, tenemos que tanto las encuestas anteriores como en la actual, se ve que la seropositividad aumenta con la edad, aún cuando se observa un porcentaje de seropositividad menor en los resultados de la presente encuesta, tanto cuando se analizan las diferentes zonas geográficas del país, como cuando se tomó en cuenta el nivel de escolaridad de las mujeres estudiadas (Figura No. 3 y No. 6).

Como una explicación a estos resultados, consideramos que los estudios realizados con anterioridad en México a excepción de la encuesta de 1974 (20), corresponden a pequeñas cohortes de zonas urbanas.

Si comparamos los resultados que obtuvimos con los de otros países, podemos observar que el rango de susceptibilidad para mujeres de 10 a 44 años de edad, se encuentra entre un 10% y un 30%, siendo el de mayor susceptibilidad el de mujeres de 10 a 14 años de edad. Aún cuando existen variaciones en el porcentaje de susceptibles dentro del mismo país, como ya ha sido previamente mencionado (Cuadro No. 8).

Durante 1987 el 15.9% de casos de rubeola notificados al Sector Salud de nuestro país, pertenecieron a la población de entre 15 y 44 años de edad, y de enero a septiembre de 1988,

el porcentaje fue de 11.5% (Boletín Mensual Epidemiología). Datos que pertenecen al tiempo en el cual fueron tomadas las muestras de suero en la población estudiada, lo que indica que un porcentaje importante de ésta, adquirió la infección rubeólica.

CONCLUSIONES

- Los resultados de seropositividad para rubeola en mujeres adolescentes y adultas en la presente encuesta, comparados con estudios anteriormente realizados en nuestro país (8,16 - 20) muestran porcentajes menores. A este respecto, debemos considerar que estos estudios analizaron cohortes de zonas urbanas o bien grupos pequeños muy seleccionados, mientras que las muestras estudiadas durante esta encuesta, fueron tomadas de población rural y urbana.
- Existe un incremento de seropositividad de acuerdo con la edad de los individuos estudiados, como han referido estudios seroepidemiológicos previos.
- Si aceptamos que tasas de susceptibilidad de aproximadamente 10.0% a 20.0% o más indican que "pueden ocurrir (y ser documentados) brotes de rubeola"⁽⁶⁾; los resultados obtenidos en la presente encuesta, nos indican que en nuestro país, el grupo de mujeres de 10 a 19 años de edad son las de alto riesgo, además de que en este grupo hay más de 400,000 embarazos por año.
- Debido a que hay una alta proporción de embarazos anuales en el grupo de mayor riesgo (10 a 19 años de edad), así como mujeres susceptibles en edad de concebir, consideramos la necesidad de vacunar a estos grupos, ya que son potencialmente candidatos a adquirir la infección rubeólica y

consecuentemente producirse casos de rubeola congénita.

- Ya que los estudios serológicos pueden dar únicamente, un punto de estimación de susceptibilidad dependiente del tiempo durante el ciclo epidémico en el cual se toman las muestras, es de recomendarse en nuestro medio, por estos resultados, mantener una vigilancia seroepidemiológica en un futuro inmediato en las áreas y grupos de edad con más bajos porcentajes de seropositividad, especialmente si asumimos el concepto de que se mantienen títulos altos de anticuerpos en áreas urbanas con un sostenido alto nivel de circulación del virus en la población. (5)
- Para evaluar el impacto de la infección de rubeola congénita (IRC) en países sin programas de control para erradicar la rubeola como el nuestro, deberá estimarse la frecuencia de infección en mujeres embarazadas, mediante una vigilancia dada por encuestas que midan la susceptibilidad y/o edad específica de adquisición de anticuerpos para la rubeola en mujeres postpúberes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Maxham MN, Wolinsky JS. A model of the structural organization of rubella virions. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S133 - S139
- 2.- Cooper LZ. The history and medical consequences of rubella. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S2 - S10
- 3.- Evans AS. Viral infections of humans. Epidemiology and Control. 2th. Rubella. Horstmann DM. Med Book Company. 1982; 21: 519 - 539.
- 4.- Gregg MN. Congenital cataract following German Measles in the mother. Trans Ophthalmol Soc Aust. 1941; 3: 35 - 46
- 5.- Assaad F y Esteves KL. Rubella world impact. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S28 - S36
- 6.- Orenstein WA, Preblud SR, Bart KJ y Hinman AR. Methods of assessing the impact of congenital rubella infection. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S22 - S27
- 7.- Enders G y Jonatha W. Prenatal diagnosis of intrauterine rubella. MMV. 1987; 15(3): 162 - 164
- 8.- Martín-Sosa S y Magaña-Moran MC. Encuesta de anticuerpos contra rubeola en estudiantes universitarios. Bol Med Hosp Infant. (Méx.) 1974; 31: 1165 - 1170
- 9.- Menser MA, Hudson JR, Murphy AM y Upfold LJ. Epidemiology of congenital rubella and results of rubella vaccination in Australia. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S37 - S41
- 10.- Wannian Su. Rubella in the people's Republic of China. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S72
- 11.- Abdullah MA, Jamjoom G, Karrar ZA, Badreldine A y cols. Seroepidemiology of rubella in Saudi Arabia: an adapted vaccination policy. J Epidemiol Comm Health. 1984; 38: 236-239
- 12.- Gebreselassie I y Abebe A. The immune status of young adult females in Ethiopia to rubella virus infection. Bull WHO. 1985; 63(5): 927 - 930

- 13.- Gomwalk NE y Ahmad AA. Prevalence of rubella antibodies on the African Continent. Rev Infect Dis. 1989; 2(1): 116-121
- 14.- Tobin JO'H, Sheppard S, Smithells RW, Milton A y cols. Rubella in the United Kingdom, 1970 - 1983. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S47 - S52
- 15.- Kono R, Hirayama M, Sugishita C y Miyamura K. Epidemiology of rubella and congenital rubella infection in Japon. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S56 - S63
- 16.- Ordoñez BR. Frecuencia de la rubeola en México. Investigación Epidemiológica. Sal Púb Méx. 1969; 11(6): 731-740
- 17.- Lozano PM, López-Uribe A, Cardenas-Romero y Moran-González R. Encuesta Serológica para detectar anticuerpos contra rubeola en la ciudad de Guadalajara. Rev Invest Sal Púb (Méx) 1970; 30(1): 51 - 62
- 18.- Golubjatnikov R, Elsea WR y Leppla L. Measles and rubella hemagglutination-inhibition antibody patterns in mexican and paraguayan children. Am J Trop Med Hyg. 1970; 20: 958 - 963
- 19.- Gutiérrez G, Ruiz-Gómez J, Velasco-Cándano L y Brüggemann C. Investigación de anticuerpos anti-rubeola de población infantil y en mujeres adultas en la ciudad de México. Arch Invest Méd (Méx.) 1970; 1(1): 63 - 70
- 20.- Ruiz-Gómez J y Espinosa-Larios EL. Seroepidemiología de sarampión, rubeola y parotiditis en la República Mexicana. Sal Púb Méx. 1978; 20(1): 29 - 33
- 21.- Orenstein WA, Herrmann KL, Holmgreen P, Bernier R y cols. Prevalence of rubella antibodies in Massachusetts schoolchildren. Am J Epidemiol. 1986; 124(2): 290 - 298
- 22.- Pruneda RC y Dover JC. A comparison of two passive agglutination procedures with enzyme-linked immunosorbent assay for rubella antibody status. AJCP. 1986; 86(6): 768-770
- 23.- Neumann PW y Weber JM. Single radial hemolysis test for rubella immunity and recent infection. J Clin Microbiol. 1983; 17(1): 28 - 34

- 24.- Payram SL, Nakasone A, Aarnaes S, Zartarian M y cols. Fluorescence immunoassay and passive latex agglutination as alternatives to hemagglutination inhibition for determining rubella immune status. J Clin Microbiol. 1983; 17(4): 685 - 688
- 25.- Steece RS, Talley MS, Skeels MR y Lanier GA. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, hemagglutination inhibition, and passive latex agglutination for determination of rubella immune status. J Clin Microbiol. 1985; 21(1): 140-142
- 26.- Lennette EH, Balows A, Hausler WJ y Shadomy HJ. Manual of Clinical Microbiology. 4th. En: Rubella virus. Herrmann KL. Am Soc Microbiol Washington DC. 1985; cap. 76: 779
- 27.- Pettersson RF, Oker-Blom C, Kalkkinen N, Kallio A y cols. Molecular and antigenic characteristics and synthesis of rubella virus structural proteins. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S140 - S149
- 28.- Lennette EH y Schmidt NJ. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 5th. En Rubella virus. Herrmann KL. Am Public Health Association Washington DC. 1982; 725 - 766
- 29.- Herrmann KL. Available rubella serologic test. Rev Infect Dis. 1985; 7(S 1): S108 - S112
- 30.- Gutiérrez G, Sepulveda-Amor J, Tapia-Conyer RC y Valdespino JL. Encuesta Nacional Seroepidemiológica. Diseño Conceptual y Metodología. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México, 1987
- 31.- Ferraro MJ, Kallas WM, Welch KP y Lau AY. Comparison of a new, rapid enzyme immunoassay with a latex agglutination test for qualitative detection of rubella antibodies. J Clin Microbiol. 1987; 25(9): 1722 - 1724
- 32.- Urquhart GED, Worswick DAW y Grist NR. A modified rubella IH test using prestandardized reagents. J Clin Pathol. 1976; 29(12): 1101 - 1104
- 33.- van Weemen BK y Kacaki J. A modified haemagglutination inhibition test for rubella antibodies, using standardized, freeze-dried reagents. J Hyg, Camb. 1976; 77-91