

SEGUIMIENTO AL ESTADO SEROLÓGICO DE MUJERES EMBARAZADAS QUE RECIBIERON INADVERTIDAMENTE LA VACUNA ANTIRRUBEÓLICA, BOGOTÁ, COLOMBIA, 2005-2006

Lina Morón Duarte*
María Teresa Espitia**

Resumen

Antecedentes: durante el 2005 y 2006, Colombia adelantó una Jornada Nacional de Vacunación contra sarampión y rubéola, en la cual fue posible prever que algunas gestantes recibirían la vacuna de forma inadvertida y, para evitar su implicación de forma negativa en el producto del embarazo, se estableció para su seguimiento la vigilancia epidemiológica.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo de mujeres entre 14-39 años vacunadas contra la rubéola y el sarampión que desconocían estar embarazadas en el momento de recibir la vacuna. Se aplicaron pruebas detectoras de inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) contra el virus de la rubéola, clasificándolas como inmunes si se obtenían resultados negativos a IgM y positivos a IgG, en un lapso no mayor de 30 días después de la vacunación; se definieron como susceptibles si se obtenía un resultado positivo a IgM después de la vacunación, o indefinido si se obtenían resultados negativos a IgM y positivos a IgG tras un intervalo mayor de 30 días entre la vacunación y la aplicación de las pruebas serológicas.

Resultados: de 3489 gestantes vacunadas, 2732 obtuvieron un resultado de IgM (-) (78,3%); 510 fueron positivas para IgG-inmunes, y 87 negativos- susceptibles-; por IgM (+) se definieron como susceptibles 277 (7,9%) del total de casos. Es decir, se identificaron 364 (10,4%) casos susceptibles, 510 inmunes (14,6%), 66 (1,8%) con un resultado dudoso o sin segunda muestra y, 414 (11,8%) no se obtuvieron muestras por laboratorio. La seropositividad a IgM según el intervalo entre la vacunación y la aplicación de las pruebas serológicas fue de 5,4% (0-30 días; 10,1% (31-60 días); 8,4% (61-90 días), y 8,5% (≥ 90 días). En cuanto a la edad, se encontró que el grupo de 16-25 años tenía la mayor proporción de personas susceptibles a la rubéola (6,6%) y representaba el 46,9% (130/277) de todas las mujeres susceptibles.

Conclusiones: se justificó la vacunación poblacional de todas las mujeres en edades entre los 14-39 años sobre la base de datos epidemiológicos y serológicos. Durante el seguimiento de las embarazadas no se observó ningún caso de síndrome de rubéola congénita ocasionado por la vacuna antirrubeólica.

Palabras clave: Bogotá, vigilancia epidemiológica, rubéola, vacunación.

* Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia
Programa de entrenamiento en epidemiología de campo: Servicio de Epidemiología Aplicada, Residente Cohorte 2006-2008, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C.; Colombia

** Epidemióloga de Campo, Dirección de Salud Pública, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Colombia

Presentación en cartel en el V Encuentro Científico Regional de TEPHINET para las Américas y XII Encuentro Nacional de Epidemiólogos de Campo, Bogotá, Colombia, 12 al 14 de diciembre de 2007.

ANALYSIS AND FOLLOW UP INTO THE SEROLOGICAL CONDITION OF PREGNANT WOMEN INADVERTANTLY VACCINATED AGAINST RUBELLA, BOGOTA, COLOMBIA, 2005-2006

Abstract

Antecedents: during 2005 and 2006 Colombia implemented a nationwide day of vaccinations against Measles and Rubella, in the event it was to be expected that some pregnant women would be inadvertently administered with the vaccine. In order to prevent any detrimental effects on the pregnancy, these women were subsequently monitored by means of an epidemiological study.

Methods: a field study was conducted into women aged between 14 and 39 who had received the Rubella and Measles vaccine without knowing that they were pregnant. Immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) tests for the detection of the rubella virus were applied in each case. If, within a period of no greater than 30 days from the moment of vaccination, the IgM results proved negative and the IgG results positive then the women were declared immune. However if the IgM results taken immediately after the vaccination registered as positive then the women were categorised as susceptible to the virus. The woman were classified as indeterminate if they showed negative IgM results and positive IgG results in a period exceeding the 30 days lapse between the vaccination and the application of the serological tests.

Results: among 3,489 pregnant women that were administered with the vaccine, 2,732 displayed IgM results of (-) (78.3%); 510 displayed positive indices in the IgG – immunity tests, and 87 were negative-susceptible in this case-; out of all the cases treated in the IgM (+) band 277 (7.9%) were classed as susceptible. This is to say that 364 (10.4%) cases were identified as susceptible whilst 510 (14.6%) were deemed immune and only 66 (1.8%) appeared as doubtful or without result on second trial. 414 (11.8%) did not obtain their results in a laboratory. Those who proved HIV positive in reaction to the IgM - results are specific to the time lapse between the date of vaccination and the application of the serological tests – were as follows: 5.4%(0-30 days); 10.1% (31-60 days); 8.4% (61-90 days), and 8.5% (≥ 90 days). With regards to the age of the patients, of the total number of women considered susceptible, it was discovered that the group aged between 16 and 25 years which represents 46.9% (130/277) were more susceptible (6.6%) to rubella.

Conclusions: the serological and epidemiological data collected warranted the cross – sector application of the vaccine to women between the ages of 14 – 39 years. None of the pregnant women subsequently monitored displayed signs of congenital rubella syndrome that could have been the result of the preventative rubella vaccine.

Keywords: epidemiological controls, rubella, vaccination.

ACOMPANHAMENTO AO ESTADO SOROLÓGICO DE MULHERES GRÁVIDAS QUE RECEBERAM INADVERTIDAMENTE A VACINA ANTI-RUBEOLA, BOGOTÁ, COLOMBIA, 2005-2006

Resumo

Antecedentes: durante 2005 e 2006, Colômbia promoveu uma Jornada Nacional de Vacinação contra sarampo e rubéola, que previu que algumas gestantes receberiam a vacina inadvertidamente e, para evitar a implicação negativa no produto da gravidez, estabeleceu-se o acompanhamento pela vigilância epidemiológica.

Métodos: realizou-se um estudo descritivo de mulheres entre 14 e 39 anos, vacinadas contra rubéola e sarampo, que desconheciam estar grávida quando vacinadas. Aplicaram-se provas detectoras de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) contra o vírus da rubéola, classificando-as como imunes, caso tivessem resultados negativos a IgM e positivos a IgG, em prazo não maior aos 30 dias seguintes à vacinação. Definiram-se como susceptíveis as com resultado positivo a IgM após a vacinação ou indefinido, com resultado negativo; e positivos a IgG, após os 30 dias entre vacinação e a aplicação das provas sorológicas.

Resultados: de 3 489 gestantes vacinadas, 2 732 tiveram IgM (-) (78,3%); 510 foram positivas para IgG-imunes, e 87 negativos- susceptíveis -; por IgM (+) se definiram como susceptíveis 277 (7,9%) do total de casos. Ou seja, identificaram-se 364 (10,4%) casos susceptíveis, 510 imunes (14,6%), 66 (1,8%) com resultado duvidoso ou sem segunda amostra e 414 (11,8%) não se obtiveram amostras por laboratório. A susceptibilidade a IgM, segundo o intervalo entre a vacinação e a aplicação das provas sorológicas foi de 5,4% (0-30 dias); 10,1% (31-60 dias); 8,4% (61-90 dias); e 8,5% (≥ 90 dias). Quanto à idade, encontrou-se que o grupo de 16-25 anos tinha a maior proporção de pessoas susceptíveis à rubéola (6,6%) e representava 46,9% (130/277) de todas as mulheres susceptíveis.

Conclusões: justificou-se a vacinação em massa de todas as mulheres de idade entre 14 e 39 anos, com base em dados epidemiológicos e sorológicos. Durante o acompanhamento das grávidas, não se observou nenhum caso de síndrome de rubéola congênita ou causada pela vacina contra a rubéola.

Palabras chave: Bogotá, vigilância epidemiológica, rubéola, vacinação

Introducción

La vacuna contra la rubéola fue desarrollada por Estados Unidos y el Reino Unido; en 1969, se le concedió la licencia a una vacuna elaborada con virus vivo atenuado. La cepa RA27/3 fue aislada de un feto muerto, crece en células diploides humanas, y es ahora la más usada a nivel mundial. La respuesta inmune a la vacuna se parece a la de la infección adquirida. Más del 95% de los vacunados son seropositivos más allá de los once meses después de administrada, y la respuesta inmunológica es detectada hasta después de los 21 años de aplicada. Es segura, efectiva y relativamente económica¹.

Desde que se empezó a usar la vacuna contra la rubéola, se ha considerado el embarazo como una contraindicación; sin embargo, existe suficiente evidencia en estudios de seguimientos internacionales, que la aplicación durante el embarazo no produce ningún efecto teratogénico en el producto; no se vacuna a la embarazada para evitar implicar al biológico ante la ocurrencia de cualquier evento durante la gestación. De hecho existe suficiente evidencia de la ausencia de riesgo fetal debido a la cepa vacunal RA 27/3 de la rubéola-información recolectada durante más de 30 años en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Alemania-, sin que se haya detectado ningún caso de SRC. La infección con el virus vacunal de la rubéola, sea que se detecte IgM (+) o se aísle el virus vacunal, se ha informado en nueve casos de la literatura mundial. Ninguno de esos niños tuvo manifestaciones clínicas compatibles con SRC²⁻⁵.

La seguridad de la vacuna cuando se administra durante el embarazo de forma inadvertida, ha sido reforzada por los

países de América que hicieron campañas de vacunación y de seguimiento, efectuado aproximadamente a 25 mil mujeres -Costa Rica, Brasil, El Salvador, Ecuador y Paraguay-, no se detectó ningún caso de SRC⁶⁻⁹.

Colombia, como parte de las acciones del plan de eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC), durante junio de 2005 y julio de 2006, adelantó una jornada nacional de vacunación. Movilización que incluyó la aplicación de vacuna contra sarampión y rubéola a la población de 14 a 39 años de ambos sexos. Teniendo en cuenta la edad de la población objeto y de acuerdo con la experiencia reportada en otros países de América, donde se realizaron jornadas similares, fue posible prever que algunas gestantes recibirían inadvertidamente la vacuna contra sarampión y rubéola - SR.

Materiales y métodos

Se realizó seguimiento a través de la vigilancia epidemiológica de las mujeres embarazadas entre los 14-39 años de edad vacunada inadvertidamente con sarampión-rubéola entre junio de 2005 y julio de 2006 residentes en Bogotá, D.C., Colombia. La notificación y seguimiento de las mujeres incluidas en este estudio se realizó según el protocolo definido a nivel nacional. Una vez realizada la notificación individual se debía garantizar la toma de suero dentro de los primeros 30 días después de la vacunación.

A las muestras de suero se les aplicaron las pruebas detectoras de inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) contra el virus de la rubéola, y se les clasificó de inmunes si se obtenían resultados negativos a IgM, y positivos a IgG al aplicar las

pruebas en un lapso no mayor de 30 días después de la vacunación; de susceptibles, si se obtenía un resultado positivo a IgM después de la vacunación; o indefinido, si se obtenían resultados negativos a IgM, y positivos a IgG tras un intervalo mayor de 30 días entre la vacunación y la aplicación de las pruebas serológicas.

Las mujeres embarazadas clasificadas como susceptibles fueron seguidas hasta el final del embarazo. Los recién nacidos de estas mujeres susceptibles debían ser analizados serológicamente y seguirlos de acuerdo al protocolo establecido.

En el análisis de los datos se obtuvo el número de casos según la clasificación definida en susceptibles, inmune e indeterminada. Los resultados se clasificaron por años de captación del caso y para los subgrupos de la edad de la mujer, además del tiempo entre la vacunación y la toma de la muestra. Este tiempo se categorizó por intervalos de < 30, 31-60, y > 90 días.

Los datos fueron analizados en Epi- Info 6,04 y en Microsoft Office Excel 97

Resultados

De 3489 mujeres embarazadas reportadas como vacunadas inadvertidamente, fueron estudiadas por laboratorio 3009 (86%). Sin embargo, no se realizó detección de IgG a 1104 (37%) que lo requerían debido a un resultado previo de IgM (-).

Del total de las 3489 gestantes vacunadas, de 2732 se obtuvo un resultado de IgM (-) (78,3%), de los cuales, 510 fueron positivos para IgG-inmunes- y 87 negativos -susceptibles-; por IgM (+); se definieron como susceptibles 277 (7,9%) del total de casos. Es decir, que en total, se identificaron 364 (10,4%) casos susceptibles, 510 inmunes (14,6%), 66 (1,8%) con un resultado dudoso o sin segunda muestra y, 414 (11,8%) no tuvieron muestras por laboratorio pues fueron casos que se perdieron y no se les pudo realizar el seguimiento pertinente. Los resultados de las mujeres clasificadas como inmunes sugieren probablemente que se haya subestimado este estado (tabla 1).

Cuadro 1. Distribución del estado serológico para rubéola de mujeres embarazadas vacunadas inadvertidamente con SR. Bogotá 2005- 2006

Año	Nº	No mujeres	No mujeres	No mujeres	No mujeres	No mujeres vacunadas- IgM dudoso sin segunda muestra	Sin laboratorio embarazadas
2005	2.209	168	1.628	510	87		413
2006	1.280	109	1.104			66	1
Total	3.489	277	2.732			66	414

* Determinados por IgM positivo, los cuales requerían seguimiento sin necesidad de determinar IgG.

** Estos casos requerían determinarse IgG con una segunda muestra.

*** Casos con IgM (-), que en la segunda muestra se obtuvo un resultado de IgG (+), no requerían seguimiento.

**** Casos con IgM (-) que en la segunda muestra se obtuvo un resultado de IgG (-) requerían seguimiento.

Cuadro 2. Distribución de la seropositividad para rubéola de las mujeres embarazadas vacunadas inadvertidamente con SR según el intervalo de vacunación y toma de la muestra. Bogotá 2005-2006

Intervalo entre vacunación y toma de muestra (días)	Total	No	IgM positiva %
0- 30	406	22	5,4
31-60	533	54	10,1
61-90	347	29	8,4
>= 90	563	48	8,5
desconocido	1.649	124	6,2
Total	3.489	277	7,2

En cuanto al intervalo entre la toma de la vacunación y la toma de la muestra, se observó que la mayor positividad se obtuvo entre los 31-60 días, y si se compara este intervalo con los de 61-90 y >= 90 días, las proporciones de seropositividad son más bajas; sin embargo, es importante destacar que un gran número de casos del total de mujeres reportadas 2000 (52%) no presentaban esta variable. Lo anterior dificulta explicitar si efectivamente la mayor positividad se da entre menor sea

el tiempo entre la vacunación y la toma de la muestra de suero (tabla 2).

En cuanto a la edad de las mujeres a la cual se dirigió la campaña, vacunadas inadvertidamente, se encontró que el grupo de 16-25 años de edad tenía la mayor proporción de personas susceptibles a la rubéola (6,6%) y representaba el 46.9% (130/277) de todas las mujeres susceptibles (tabla 3)

Cuadro 3. Distribución del estado serológico de mujeres embarazadas vacunadas inadvertidamente con SR según grupos de edad. Bogotá 2005-2006

Grupo de Edad	Total	Susceptible	%	Inmune	%	dudoso	%
≤ 15 años	74	4	5,4	7	9,5	2	2,7
16-25 años	1.961	130	6,6	231	11,8	37	1,9
26-36 años	1.301	125	9,6	243	18,7	23	1,8
> 36 años	141	16	11,3	29	20,6	4	2,8
desconocido	12	2	16,7	0	0,0		0,0
Total	3.489	277	7,9	510	14,6	66	1,9

Respecto a los productos del embarazo, se encontró un total de 262 niños, seguidos de las embarazadas vacunadas inadvertidamente y clasificadas como susceptibles. De los cuales 261(99%) fueron negativos y 1(1%) positivo. El caso positivo fue seguido hasta el año de edad, el cual no presentó ninguna malformación congénita compatible con rubéola congénita.

Discusión de resultados

Para erradicar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita, se han venido planteando campañas de vacunación universales incluyendo a la población adulta (10). Debido a las políticas de vacunación adoptadas por algunos países, incluido Colombia, se ha hecho necesario conocer el riesgo de infección y de aparición de defectos compatibles con SRC por la administración de la vacuna de rubéola durante el embarazo. Teniendo en cuenta que en estas campañas la posibilidad de vacunar a mujeres que desconocían estar embarazadas era inevitable, se estableció una vigilancia específica para este evento y se elaboró un protocolo para efectuar el seguimiento a las mujeres embarazadas vacunadas inadvertidamente, garantizando

realizar la clasificación de susceptibles, inmunes e indeterminadas de acuerdo al estado serológico encontrado.

Durante el seguimiento de estas mujeres se observó que a pesar de la existencia de este protocolo, se presentaron muchas dificultades en su aplicación; un ejemplo de esto fue el intervalo entre la vacunación y la toma de la muestra; otra dificultad fue la falta de datos.

En diversos estudios se ha demostrado que la vacunación frente a rubéola en el embarazo no parece incrementar el riesgo de eventos adversos durante la gestación o nacimiento. En un estudio en Estados Unidos en el año 1976, donde se evaluó el riesgo de SRC después de la vacunación con rubéola en mujeres embarazadas, se concluyó que el riesgo máximo de infección fetal estaba entre 5% y 10% (11). Otro estudio que también realizó seguimiento a los recién nacidos, detectó IgM positiva frente a rubéola en cinco niños en sangre de cordón, pero en ninguno se detectó signos compatibles con SRC (12). Los resultados encontrados en Bogotá no difieren de estos estudios, ni los realizados en otros países de América Latina, evidenciando de alguna manera que el riesgo de SRC después de la vacunación con rubéola es más teórico que real.

CONCLUSIONES

Durante el seguimiento de las embarazadas y de acuerdo a la información obtenida, no se observó ningún caso de síndrome de rubéola congénita ocasionado por la vacuna antirrubéolica.

A pesar de tener un protocolo de seguimiento de las mujeres embarazadas vacunadas inadvertidamente, éste no se llevó a cabo de forma estricta en todos los casos reportados.

RECOMENDACIONES

Es importante resaltar que ante estas campañas, es significativo sensibilizar a los trabajadores de la salud para llevar un

mejor seguimiento a la población objeto, en este caso las mujeres embarazadas vacunadas inadvertidamente con rubéola.

Realizar énfasis en las estrategias de comunicación sobre población contraindicada para vacunar, y de esta manera minimizar el número de mujeres embarazadas vacunadas inadvertidamente con rubéola

Conflictos de interés

Los autores declaramos que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. (seminar) Lancet. 2004; 363:1127-1137.
2. Center for Infectious Disease and Control (CDC). Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR 50(RR-12):1-23, 2001.
3. Enders, G. *Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy*. Rev Infect Dis, 7: S103-7, 1985.
4. Center for Infectious Disease and Control (CDC). Current trends rubella: vaccination during pregnancy-United States, 1971-1988. MMWR, 38(17): 289-293, 1989.
5. Tookey, P.A.; J., G.; Miller, B. H. R.; Peckman, C.S. *Rubella vaccination in pregnancy*. Commun Dis Rep CDR Wkly, R86-8, 1991.
6. Josefson, D. *Rubella vaccine may be safe in early pregnancy*. BMJ, 322: 695, 2001.
7. Guia para Vigilancia e Acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola. Programa Nacional de Imunizações/FUNASA/Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 10 de maio de 2002.
8. Protocolo de investigación epidemiológica - Seguimiento de mujeres embarazadas inadvertidamente vacunadas contra rubéola en Costa Rica. INCIENSA/CCSS/CDC/OPS, San José, Costa Rica, Mayo 2001.
9. Seguimiento a embarazadas vacunadas inadvertidamente o que se embarazaron en el mes siguiente a la vacunación durante la campaña contra rubéola de mayo del 2004. Ministerio de Salud, Quito, Ecuador, Mayo 2004
10. Domínguez A, Plans P, Espuñes J, Costa J, Torner N, Cardeñosa N et al. *Rubella Immune status of indigenous and immigrant pregnant women in Catalonia, Spain*. Eur J Public Health. 2007. Disponible en la Word Wide Web: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17442703&ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum
11. Modlin JF.; Herrmann K.; Brandling-Bennett AD, Eddins DL, Hayden GF. Risk of congenital abdnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. N Engl J Med. 1976;294:972-4. Disponible en la Word Wide Web: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=943697&ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum
12. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-Goo A, Jelyani KN, et al. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. Vaccine. 2006; 24:3558-63. Disponible en la World Wide Web: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=PubMed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=16510217&ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum