

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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure, likely a saint or religious figure, seated on a throne. The figure is surrounded by a blue field with golden elements. The entire seal is encircled by a white border containing the Latin text "UNIVERSITAS CAROLINA CONSPICUA AC ACADEMIA GUATEMALENSIS INTER PRINCIPES AMERICANA".

**PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE RUBÉOLA EN EMBARAZADAS QUE
ASISTEN A LA MATERNIDAD DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

María José Sanabria Castillo

QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, octubre 2006

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	2
III. ANTECEDENTES	5
A. Etiología	5
B. Historia	6
C. Epidemiología	8
D. Patogenia	11
E. Inmunidad	13
F. Manifestaciones Clínicas	14
G. Aislamiento de Lactantes con rubéola congénita	16
H. Complicaciones de rubéola en niños y adultos	17
I. Grupos de Riesgo	17
J. Diagnóstico Clínico	17
K. Pronóstico	21
L. Tratamiento	21
M. Prevención	21
N. Estudios de rubéola en Guatemala	23
IV. JUSTIFICACIÓN	24
V. OBJETIVOS	26
VI. HIPÓTESIS	27
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	28
VIII. RESULTADOS	33
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	37
X. CONCLUSIONES	40
XI. RECOMENDACIONES	41
XII. REFERENCIAS	42
XIII. ANEXOS	47

I. RESUMEN

La rubéola es una infección causada por un virus clasificado como el único miembro del género *Rubivirus* que pertenece a la familia *Togaviridae*. Los únicos hospederos naturales del virus son los humanos por lo que únicamente puede ser adquirida por contacto directo a través de secreciones respiratorias o por vía transplacentaria. Una persona puede transmitir la enfermedad desde 1 semana antes de la aparición de la erupción hasta 1 ó 2 semanas después de la misma. El tiempo de vida del virus en el tracto respiratorio es aproximadamente de un mes (1-10).

Si la infección ocurre durante el embarazo y la madre la transmite al feto se conoce como rubéola congénita, siendo su mayor complicación cuando la infección se adquiere durante las primeras semanas o el primer trimestre del embarazo, ya que las secuelas son graves. La infección intrauterina por el virus de la rubéola puede provocar el aborto espontáneo del feto infectado, el nacimiento de un producto muerto o de un niño vivo con una o varias malformaciones o bien un niño normal (11-14).

El objetivo principal de la presente investigación fue establecer el porcentaje de positividad de rubéola, a través de la detección de anticuerpos específicos contra el virus en embarazadas que asistieron a la maternidad del Hospital Roosevelt a su control prenatal durante los meses de agosto y septiembre del año 2004.

Utilizando el inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) por medio de un muestreo por conveniencia, a 277 embarazadas en distintos trimestres de gestación se les detectó los anticuerpos IgG contra rubéola encontrando un 79 % (220/277) de seropositividad a rubéola, y de estas 89 fueron seleccionadas al azar para la detección de anticuerpos IgM encontrando 0 % de positividad.

Se deseaba así demostrar la importancia de implementar esta prueba como tamizaje para todas las mujeres que asisten a dicho hospital y evitar consecuencias futuras en los neonatos. A cada paciente se le solicitó firmar un informe de consentimiento, en el cual aceptó participar voluntariamente en el estudio. La serología fue complementada con los

datos obtenidos en una encuesta epidemiológica, a través de la cual se recolectaron datos generales de las pacientes como edad de embarazo actual, residencia, número de embarazos, abortos y mortinatos, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, antecedentes de transfusión de sangre, consumo de alcohol y tabaco, encontrando que únicamente el 0.72 % de las embarazadas reportó haber padecido de rubéola con anterioridad.

La mayoría de embarazadas (118/277) que asistieron a su primera consulta se encontraban en el tercer trimestre de gestación, y de ellas el 76.3 % mostró resultado positivo para anticuerpos IgG contra rubéola. El 23.7 % restante lo representan las mujeres susceptibles de adquirir la enfermedad, lo que indica que muchas de las mujeres que asisten a su control prenatal a este centro asistencial lo hacen de forma tardía, por lo que el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad congénita podría no llegar a tiempo.

En conclusión, los resultados sugieren un alto porcentaje de positividad de rubéola en mujeres embarazadas, por lo que existe la necesidad de implementar técnicas de rutina que detecten el virus, disminuyendo así el riesgo de transmisión vertical y prevenir daños severos en los neonatos. Al finalizar la investigación se realizó un algoritmo de diagnóstico el cual se espera, brinde asistencia al médico en el manejo de las infecciones causada por rubéola en mujeres que asisten a su control prenatal en la unidad de Maternidad del Hospital Roosevelt.

II. INTRODUCCIÓN

La rubéola es una infección viral en donde la única fuente de infección la constituyen las personas, por lo que la enfermedad se transmite por contacto directo a través de secreciones respiratorias o por vía transplacentaria. Si la infección ocurre durante el embarazo y la madre la transmite al feto se conoce como rubéola congénita, la cual produce graves secuelas si es adquirida durante el primer trimestre de embarazo (1-10).

El peligro de malformaciones congénitas causadas por el virus de la rubéola es de 30-50 % durante las cuatro primeras semanas de gestación, 25 % entre la quinta y octava semana y 8 % entre la novena y duodécima semana de la gestación (1,4,9,11-13).

En la rubéola congénita, el virus establece una infección crónica persistente en muchos tejidos, con el resultante retraso del crecimiento intrauterino, dicho retraso y la alteración de la organogénesis produce defectos estructurales embriopáticos en ojos, cerebro, corazón y grandes arterias, con lo que se comprueba que las consecuencias de la rubéola durante el embarazo son diversas e impredecibles. Puede estar afectado prácticamente cualquier órgano, aislado o en forma múltiple, de manera pasajera o progresiva y permanente, por lo que también puede provocar un aborto espontáneo del feto infectado o el nacimiento de un producto muerto (1,3,4,9,11).

En Guatemala no se conoce la prevalencia de rubéola, que por ser una enfermedad clínicamente inespecífica no se notifica, y los informes epidemiológicos tienden a subestimar su prevalencia. Por otro lado, la epidemiología en Guatemala no se modifica ya que muchos adultos se mantienen susceptibles al no existir programas de vacunación para toda la población (2-7,14-18). Sin embargo, su incidencia para el año 2003 fue estimada por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social encontrando 526 casos de rubéola (Anexo 1).

Rodríguez en 1975 realizó un estudio sobre la inmunidad al virus de la rubéola en la ciudad de Guatemala y encontró que existe una alta frecuencia de infecciones por el virus de la rubéola (20%), aunque la mayoría son casos asintomáticos (5). Por otra parte, en 1998

Ramos encontró que el 19% de adolescentes femeninas son susceptibles de adquirir rubéola (19).

El Hospital Roosevelt es una institución de salud pública que atiende mensualmente un promedio de 800 mujeres embarazadas y en la cual no se realizan pruebas de rutina que puedan diagnosticar el síndrome TORCH. Es por ello que el presente estudio tuvo como objetivo establecer el porcentaje de positividad de rubéola en 277 mujeres que asistieron a su control prenatal durante los meses de agosto y septiembre de 2004. Para ello se evaluó la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra rubéola empleando la prueba Ensayo Inmunoenzimático (ELISA). Así mismo se pretende que un futuro cercano este tamizaje sea instituido en dicho hospital como prueba de rutina para poder tomar las medidas necesarias de prevención.

III. ANTECEDENTES

La rubéola es una infección viral aguda que puede afectar a cualquier persona de cualquier edad. Está caracterizada por síntomas y/o signos prodrómicos mínimos o nulos, exantema de tres días en forma de máculas y pápulas, fiebre, linfadenopatía generalizada, principalmente de los grupos retroauricular, suboccipital y cervical; el período de incubación es variable con un promedio de 14 días (1-5,14-16).

Antes de 1941, la rubéola era importante porque causaba epidemias y solía confundirse con sarampión y escarlatina; desde esa fecha se le ha dado interés porque si se adquiere durante los primeros meses del embarazo provoca malformaciones congénitas (12,14,17).

A. Etiología

Se le conoce también como sarampión alemán o sarampión de tres días, y es menos contagiosa que el propio sarampión (11,13,20,21).

La rubéola es causada por un virus filtrable específico clasificado como el único miembro del género *Rubivirus* que pertenece a la familia *Togaviridae*. El nombre togavirus se deriva del latín "toga" que significa cubierta. Los únicos hospederos naturales del virus son los humanos (20,22,23).

El virus es pequeño, esférico y encapsulado; su genoma está constituido por Ácido Ribonucléico (ARN) de un sólo filamento. Posee nucleocápside de 30 nm de diámetro, cuya proteína consiste en cuatro polipéptidos, ésta a su vez se encuentra recubierta por una envoltura de lípidos de 60 a 70 nm que contiene glucoproteínas constituidas por los glucopéptidos E1 y E2. Los anticuerpos de inhibición y neutralización de la hemaglutinación reaccionan con el péptido E1 (14,24,25).

La replicación del virus es intracitoplásmica y madura mediante la liberación de viriones a través de vesículas en la membrana (4,26).

Se multiplica en diversos sistemas primarios de cultivos de células y en algunas líneas celulares continuas. En casi todos los sistemas en los que se multiplica lo hace sin causar daños celulares detectables, por lo que su presencia debe demostrarse mediante técnicas de interferencia (4,11).

El virus de la rubéola es termolábil inactivándose a 56 °C; sin embargo, a 4 °C el título del virus permanece relativamente estable durante 24 horas. Para su conservación prolongada es preferible emplear temperatura de -60 °C en vez de congelación profunda. Cuando se estabiliza con una proteína puede congelarse y descongelarse repetidamente sin pérdida de títulos. El virus es inactivado por pH inferior a 6.8 o superior a 8.1, también por luz visible, luz ultravioleta, éter, cloroformo, formol, betapropiolactona y otros. Resiste al mertiolato y a los antibióticos. El clorhidrato de adamantina inhibe la multiplicación del virus y la 5-yodo-2'-desoxiuridina la favorece (1,4,27).

B. Historia

La primera descripción de rubéola fue hecha alrededor del año 1700 cuando dos médicos alemanes Bergan (1752) y Orlow (1758) describieron las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Para entonces, se creía que era una enfermedad derivada del sarampión y debido a la fuerte influencia alemana, la enfermedad se volvió popularmente conocida como sarampión alemán. Fue hasta en 1814, cuando otro médico alemán llamado George Maton, documentó la enfermedad como una entidad clínica distinta (13,24,28).

En 1815, William Malon describió por primera vez la rubéola como entidad clínica neta en la literatura Anglosajona (28).

En 1866 el inglés Henry Veale propuso cambiar el nombre alemán de Roethelm al de rubéola, luego de describir un brote en una población escolar. En 1877 fue descrita por primera vez en Estados Unidos por J. Lewis Smith (13,28).

En 1914 Hess aseguró que la rubéola era causada por un virus, por sus estudios de transmisión en monos *Rhesus*. Este dato sólo se comprobó en 1938, cuando Hiro y Tasaka provocaron la enfermedad en niños inoculándoles líquido filtrado de lavado nasal obtenido de enfermos con rubéola en período agudo (1,13).

La rubéola congénita fue identificada como una entidad clínica 100 años después de haber sido reconocida como tal. En 1941 Gregg, quien era oftalmólogo, observó cataratas congénitas en 78 lactantes nacidos de madres que contrajeron la infección durante el brote de rubéola ocurrido en 1940 en Australia en el cual más del 50 % de lactantes presentó también enfermedad cardíaca congénita. La ocurrencia de rubéola durante el primer trimestre del embarazo se ha relacionado con una mayor frecuencia de casos de malformaciones congénitas, abortos y mortinatos (1,2,10,13,28).

Los informes de Anderson en 1949 y de Krugman y colaboradores en 1953, corroboraron las observaciones de Hiro y Tasaka. Los segundos autores comprobaron también que el virus estaba en la sangre dos días antes y en el primer día del exantema demostrando sin lugar a dudas que puede haber rubéola sin erupción cutánea (1).

Dos grupos de investigadores lograron independiente y simultáneamente el desarrollo del virus de rubéola en cultivo de tejido. Weller y Neva (1962) encontraron efecto citopático en células de amnios humano; Parkman y colaboradores (1962) aislaron el virus de tejido renal de monos africanos (1,13).

La invasión viral del tejido embrionario es el evento fundamental de las anomalías del feto, aunque como medio de vida, el virus prefiere la placenta. Alford y colaboradores, demostraron en 1964 que, de siete productos de concepción provenientes de madres infectadas con 7 semanas de embarazo, el virus fue aislado en las 7 placentas y de 6 fetos, mientras que de 7 madres con embarazos, entre 8 y 16 semanas, se aisló el virus de todas las placentas y sólo de un feto (2).

Los estudios realizados durante la epidemia de 1964 demostraron que la tasa de ataque del virus es de 4-8 /10000 embarazos, sin embargo, los riesgos de daño fetal son del 10 al 30 % (2).

Rawls y Melnick en 1968 reportaron 13 casos de madres infectadas por rubéola, demostraron infección intrauterina en el 92 % de los fetos y un incremento en el porcentaje de malformaciones (2,28).

Los niños nacidos de madres infectadas durante la primera y sexta semana de embarazo, manifiestan una mayor incidencia de defectos congénitos, principalmente en los ojos y el corazón; esta fue la conclusión de Booth y colaboradores en 1969 (12,29).

Hill y colaboradores (1970), demostraron varios hallazgos en los niños con rubéola congénita: tienen menos agua y más grasas en el tejido adiposo; el porcentaje de proteínas y colágeno está disminuido, el consumo de oxígeno por hora en relación al peso y talla, es más bajo que en niños sanos. La masa muscular (medida por excreción de creatinina) es baja para la talla, el músculo es deficiente en ARN, la replicación celular y la síntesis protéica se encuentran disminuidas y la retención de nitrógeno se eleva por un fenómeno no comprendido. Estas evidencias muestran la magnitud del daño fetal durante la infección viral. La velocidad de destrucción de las células embrionarias infectadas es más lenta que en el adulto, lo que explica el fenómeno de la rubéola congénita (2).

Los estudios de Best y Banatvala (1971) sugieren que el feto puede producir desde muy temprana edad, una substancia con características de interferón, el cual es una proteína producida por las células cuando éstas son atacadas por un virus; sin embargo, como la rubéola es un inductor pobre de interferón en células fetales, la infección fetal dura más tiempo que la materna (2).

C. Epidemiología

Antes de contar con vacunas contra la rubéola, la enfermedad se observaba en todo el mundo causando epidemias importantes a intervalos de seis a nueve años, principalmente en niños en edad escolar. También causaba brotes en bases de reclutas militares y en campos de universidades donde se reunía un número considerable de adultos jóvenes susceptibles en condiciones de relativo hacinamiento (4,12-14,30). Actualmente en países que no han implementado programas de vacunación contra la rubéola, las epidemias continúan reportándose cada 4-5 años (30).

En los países templados la enfermedad se presenta principalmente en invierno y primavera; sin embargo, en nuestro país es más común en época lluviosa (2,4).

La incidencia de la rubéola congénita depende del estado inmunitario de la embarazada y de la ocurrencia de brotes importantes. En Estados Unidos cerca del 15 % de las mujeres jóvenes no posee anticuerpos contra la rubéola (16,29,30).

Australia experimentó una epidemia de rubéola en la primavera y verano de 1940, debido a las movilizaciones de personas en época de guerra (13).

En 1964 llegó a Estados Unidos una pandemia de rubéola de origen europeo ocurrida a principios de los años 60, causando aproximadamente 12.5 millones de casos de la enfermedad. El resultado de este brote fue devastador: 11,000 abortos, partos de feto muerto y el nacimiento de 20,000 niños con síndrome de la rubéola congénita (SRC). Durante esta pandemia el impacto del SRC fue evidente, ocasionando la necesidad de una vacuna (1,2,10,30).

La rubéola y el Síndrome de rubéola Congénita se volvieron enfermedades de notificación obligatoria en los Estados Unidos a partir de 1966 y 1969 respectivamente (7,11,30,31); en este país se reportaron 57,686 casos de rubéola en 1969 (14,22).

Desde la aprobación de la vacuna en 1969, en Estados Unidos han disminuido notablemente los casos de rubéola. Desde el período de 1964 a 1965 no se ha observado

una epidemia importante. Dado que la enfermedad puede ser clínicamente muy inespecífica (casi 33 % de los adultos sufren la infección sin exantema), los informes epidemiológicos tienden a subestimar su prevalencia (3,11,22,30,32).

En los años 70, Finlandia tuvo una incidencia anual promedio de rubéola de 104/100,000 habitantes y 40-50 casos de SRC por año. A partir de 1975 se instituyó la vacunación selectiva de niñas de 11-13 años para prevenir la rubéola en el embarazo. Esta estrategia no aumentó la inmunidad de mujeres con potencial de embarazo, tampoco disminuyó el número de casos con SRC. En 1982, la vacunación contra sarampión, rubéola, paperas (MMR) se introdujo para todos los niños comprendidos entre 14 meses y 6 años de edad utilizando un esquema de 2 dosis y la cobertura de vacunación alcanzó un 96%. En 1993 se eliminó la rubéola en Finlandia (30,33).

Antes que la vacuna de rubéola fuera introducida en 1970 en Inglaterra para niñas en edad escolar y mujeres susceptibles, anualmente nacían de 200-300 bebés con defectos congénitos asociados a rubéola materna (34).

En Estados Unidos durante 1983 se reportaron al Centro para la Prevención y el Control de Enfermedades (CDC) 970 casos de rubéola. Dicho número disminuyó, reportándose para 1984 un total de 500 casos. En esa fecha, 16 estados fueron reportados libres de rubéola (30). El número países que reportó casos de rubéola disminuyó de 366 en 1982 a 284 en 1983 (30). En los Estados Unidos se reportaron 551 casos de rubéola en 1986 (32).

En 1988, la rubéola materna se reportó como una causa prevenible de catarata infantil. Se ha calculado que 1 millón de niños en el mundo padece de ceguera, y esto puede evitarse hasta en un 75% de los casos por vacunación contra sarampión y rubéola, en combinación con una ingesta adecuada de vitamina A y tratamiento apropiado para ulceración de la córnea (30,35).

A finales de los años 80, observando las recomendaciones del Programa de Expansión sobre Vacunación (EPI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se instituyó en toda Europa la vacunación MMR con el propósito de eliminar el sarampión y SRC para el año 2000 (30).

En Grecia, la inmunización de niños y niñas de 1 año con la vacuna MMR fue introducida a mediados de 1970; sin embargo en 1993 este país presenció la mayor epidemia de rubéola (17).

En 1992-93, la incidencia de rubéola en Estados Unidos cayó nuevamente y fue la más baja jamás registrada (160 y 190 casos en 1992 y 1993, respectivamente). Sin embargo, la proporción de casos reportados de rubéola en adultos de 20 años de edad o más ha aumentado invariablemente, de 29% en 1991 a 71% en el 2000. Un promedio de 6 casos de síndrome de rubéola congénita se reportan anualmente (14,30).

Los casos importados de rubéola todavía representan un problema significativo en Estados Unidos, en 1993, se importaron 27 de 28 casos de rubéola ocurridos en Hawai. En ese mismo año, en Massachusetts ocurrió un brote, el cual posiblemente tuvo su origen en 2 inmigrantes del Brasil. De 1989 a 1993, la incidencia de SRC igualó el incremento y disminución de la rubéola. En Estados Unidos, pese a que continúan las estrategias para aumentar el control, aún no se han eliminado la rubéola y el SRC (30).

En 1996, el Reino Unido introdujo la segunda dosis de la vacuna MMR dentro de los programas de vacunación en la niñez. Con esta acción, este país se coloca como uno de los 38 países dentro de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que utiliza esta segunda dosis (33).

Muchos países no poseen programas de vacunación contra la rubéola, o lo han implementado recientemente, por lo que muchos adultos se mantienen susceptibles. En 1996, la OMS estimó que el 36% de los países miembros ofrecen un programa rutinario de vacunación. En 1999, se volvió a estimar el porcentaje de países que ofrecen el programa, encontrándose un 52%; En la región de América, el 89% de los países utiliza ampliamente la vacuna (7,17,22,30).

El Reino Unido ha experimentado una reducción en la incidencia de rubéola a partir de 1988, cuando se introdujo la inmunización universal de infantes, aunque en 1999 se reportaron 47 casos de rubéola (34,36-38).

Debido a la vigilancia de la enfermedad y sistemas de reporte limitados, existen datos insuficientes sobre la rubéola y SRC en los países en vías de desarrollo. Con frecuencia la rubéola no se notifica debido a que muchos casos no son consultados con un médico o incluso reconocidos por el paciente, y los brotes de rubéola pueden ocurrir sin reconocimiento clínico (incluso en comunidades en donde se monitorea la salud). Los estudios serológicos se han realizado con el fin de evaluar la proporción de individuos susceptibles, y han mostrado que la incidencia de rubéola varía dentro y entre países, y con el tiempo en las mismas regiones (30).

Estudios en Centro y Sudamérica, África, India y el Lejano y Medio Oriente indican que la rubéola se encuentra ampliamente distribuida y es endémica en la mayoría de los países en vías de desarrollo (30,35).

En Guatemala durante 2003 se reportaron al Ministerio de salud pública y asistencia social 526 casos de rubéola, de los cuales 392 se presentaron en la ciudad capital (Anexo1).

D. Patogenia

La fuente de infección la constituyen las personas, por lo que únicamente puede ser adquirida por contacto directo a través de secreciones respiratorias o por vía transplacentaria (13,21,36,39).

Después de la invasión inicial de las vías respiratorias superiores, se diseminan los virus al tejido linfoide local, donde se multiplica e inicia una viremia de casi siete días de duración. La diseminación del virus en el aparato respiratorio y la viremia se incrementan hasta un punto máximo justo antes de iniciarse el exantema, momento en el cual la viremia desaparece y las secreciones respiratorias van mostrando cantidades decrecientes del virus durante los siguientes 15 días (2,4,8,11,18).

Estudios realizados por varios investigadores comprueban que la viremia ya es detectable varios días antes de la erupción, y que una persona puede transmitir la enfermedad desde 1 semana antes de la aparición de la erupción hasta 1 ó 2 semanas después de su desaparición(14,15,26). El tiempo de vida del virus en el tracto respiratorio es aproximadamente de un mes (10).

Los síntomas y/o signos clínicos de la infección si se adquiere después del nacimiento incluyen fiebres bajas, secreción nasal, linfadenopatía, úlcera en la garganta, malestar general (fase prodrómica), decaimiento y aparición de erupciones macropapulares (exantema) después de 16-20 días de la exposición. Las erupciones aparecen de primero en la cara y luego se dispersan al tronco y extremidades; puede ser difícil detectarlas pero son más prominentes después de un baño caliente. El exantema desaparece después de 1-3 días. La linfadenopatía puede persistir después que las erupciones hayan desaparecido (10,20,21,40). Estos síntomas no son específicos de la rubéola, ya que síntomas similares pueden observarse en el sarampión y toxoplasmosis. Sin embargo, la rubéola causa un agrandamiento considerablemente mayor de los nódulos linfáticos que puede durar varias semanas (8).

El exantema es con frecuencia el primer signo de infección en los niños, pero en adolescentes y adultos a menudo le antecede la fase prodrómica (8).

Si la infección ocurre durante el embarazo y la madre la transmite al feto se conoce como rubéola congénita, siendo su mayor complicación cuando la infección se adquiere durante las primeras semanas o el primer trimestre del embarazo, ya que las secuelas son graves (1-10). Al producirse la infección se origina un retraso del crecimiento intrauterino. El retraso y la alteración de la organogénesis produce defectos estructurales embriopáticos en ojos, cerebro, corazón y grandes arterias, con lo que queda comprobado que las consecuencias de la rubéola durante el embarazo son diversas e impredecibles. Puede estar afectado prácticamente cualquier órgano, aislado o en forma múltiple, de manera pasajera o progresiva y permanente (9,13,20,27,38).

El efecto teratogénico del virus se debe a la inhibición de la mitosis celular, con hipoplasia secundaria, así como a la respuesta inflamatoria desencadenada por el huésped. El daño celular parece estar relacionado con la afeción de las células promotoras de los diferentes tejidos y órganos, combinándose la muerte rápida de algunas células con la persistencia de la replicación viral en otras, lo que induce a aberraciones cromosómicas y disminución de la división celular. Existe además, una angiopatía que origina insuficiencia placentaria y malnutrición de los tejidos fetales (9,13,16,26).

El peligro de malformaciones congénitas causadas por el virus de la rubéola es de 30-50 % durante las cuatro primeras semanas de la gestación, 25 % entre la quinta y octava semana y 8 % entre la novena y duodécima semana de la gestación (1,4,9,11-13).

La necropsia de víctimas fetales y neonatales por infección intrauterina con rubéola ha mostrado una variedad de defectos embrionarios relacionados con detención del desarrollo e incluyen las 3 capas germinales (11).

Los niños con rubéola congénita eliminan enormes cantidades del virus en sus secreciones respiratorias, intestinales y orina hasta la edad de uno o dos años. Esta eliminación persiste hasta que desaparecen los clones de las células infectadas que son capaces de dividirse; a pesar de ello, los niños con enfermedad congénita continúan eliminando virus durante más tiempo presentando altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes. Curiosamente estos anticuerpos pueden desaparecer transcurridos 3 o 4 años lo que indica que la infección intrauterina, desde el punto de vista inmunológico, es diferente de la adquirida post-natalmente (4,6,37). Se ha demostrado que estos niños tienen

una disminución de las respuestas celulares inespecíficas frente al virus y otras alteraciones inespecíficas, como la disminución de las respuestas proliferativas de los linfocitos T a mitógenos y antígenos, y en las respuestas cutáneas a antígenos como *Candida* (16).

La mayoría de los niños con rubéola congénita a la edad de una año ya no eliminan el virus y tienen un tipo normal de inmunoglobulinas séricas. Sin embargo, lactantes con disgamaglobulinemia intensa pueden seguir diseminando el virus por mayor tiempo. En la sangre, se encuentra muy raras veces y las viremias se observan principalmente en lactantes con trastornos de tipo inmunitario (1).

E. Inmunidad

La inmunidad después de la infección inicial dura toda la vida. Muy rara vez se comprueban auténticamente segundos ataques, para lo cual se utilizan estudios serológicos (4,11,15,17).

Esta inmunidad se basa en el desarrollo conjunto de anticuerpos neutralizantes y hemaglutinantes frente al virus. Después de la infección el título de anticuerpos séricos se eleva alcanzando su concentración máxima a las 2 o 3 semanas de la aparición de los síntomas. Esta infección natural provoca igualmente la aparición de IgA secretora en la mucosa respiratoria. A pesar de la presencia de anticuerpos la reinfección es posible, siendo la mayoría de los casos asintomáticas y únicamente demostrables serológicamente (detección IgM). Parece ser que en la reinfección es posible una replicación local del virus en el aparato respiratorio superior pero su paso a la sangre es controlado y abortado por los anticuerpos existentes (IgA e IgG), por lo que la reinfección no virémica en la embarazada no representa riesgo fetal (4,7,16,41).

1. Diagnóstico de la situación inmunitaria

Se puede emplear cualquier técnica que sea capaz de medir anticuerpos IgG o IgM ó totales (IgG junto con IgM). Cualquier positividad clasificará al paciente como inmune. En el caso de que la concentración de anticuerpos detectada sea muy baja, cercana a las 15 UI/ml o índices próximos a 1, se recomienda la realización de una prueba de látex y clasificar la muestra con el resultado obtenido con él (4).

F. Manifestaciones Clínicas

El síndrome que Gregg y otros autores describieron a principios de 1940 como rubéola congénita se caracterizaba por: crecimiento intrauterino retardado, catarata, microcefalia, sordera, cardiopatía congénita y retraso mental (21,28,32,38,42).

La infección intrauterina por el virus de la rubéola puede provocar el aborto espontáneo del feto infectado, el nacimiento de un producto muerto o de un niño vivo con una o varias malformaciones o bien un niño normal (6-8,23,28).

Los niños nacidos de madres infectadas durante la primera y la sexta semana de embarazo, manifiestan una mayor incidencia de defectos congénitos, principalmente en los ojos y el corazón. Cuando el contagio sucede durante el segundo trimestre del embarazo a partir de la semana veinte, se presentan menos riesgos para el bebé, pues los órganos vitales ya están formados. Sin embargo, pueden existir varias complicaciones, algunas de las cuales se corrigen con el tiempo, entre ellas: bajo peso al nacer, alteración en la maduración de órganos, problemas digestivos, conjuntivitis, neumonía, meningitis, hipergamaglobulinemia, trastornos de las células B y T del sistema inmunitario, compromiso neurológico severo, anemia, hepatoesplenomegalia, órganos como corazón, pulmones y riñones aumentados de tamaño y peso, y tendencia a sangrar fácilmente (13,21,23,32,38).

Las secuelas a largo plazo en los lactantes con rubéola congénita incluyen retraso psicomotor, pérdida de la audición, retinopatía y diabetes. Los problemas de la vista, el oído, el aprendizaje y de comportamiento pueden manifestarse cuando el niño es mayor, por lo tanto todo niño cuya madre ha tenido rubéola durante el embarazo necesita control médico específico (13,16,23,28).

La mayoría de niños con el síndrome de rubéola congénita presentan más de un síntoma o signo de los anteriormente mencionados, aunque algunos niños pueden presentar un sólo signo. La sordera es el signo más común con el cual se presenta la rubéola (7).

1. Manifestaciones neonatales

Desde la primera semana puede observarse toda una serie de manifestaciones clínicas. El peso al nacer suele ser bajo con relación al período de gestación. Puede presentarse púrpura trombocitopénica la que se caracteriza por erupción petequeal y purpúrica, a menudo coexistente con otras afecciones transitorias como:

hepatoesplenomegalia, hepatitis, anemia hemolítica, lesiones óseas y fontanela anterior tensa, con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo o sin ella (4,6,11,28,38,43).

De un 20 a 80 % de los hijos de mujeres infectadas en el primer trimestre de la gestación presentan estigmas fáciles de identificar en el primer año de vida; por ejemplo, lesiones cardíacas y defectos oculares como cataratas, glaucoma, retinitis y microftalmía (6,11,23,28,38,42).

a. Malformaciones cardíacas

Las lesiones cardíacas que se encuentran con mayor frecuencia son la persistencia del conducto arterioso, con estenosis de la arteria pulmonar o sin ella y los defectos del tabique interventricular. La cardiopatía congénita puede manifestarse desde el nacimiento o bien aparecer unos días después de éste. Otras manifestaciones cardíacas son las lesiones del miocardio confirmadas por datos electroencefalográficos y el hallazgo post mortem de extensas necrosis del miocardio. La tolerancia del niño recién nacido a las lesiones cardíacas es muy variable; así, algunos las soportan sin dificultad, en tanto que otros presentan insuficiencia cardíaca congestiva desde los primeros meses de vida (1,8,10,16).

b. Alteraciones oculares

La aparición de catarata, unilateral o bilateral, es una consecuencia muy frecuente de la rubéola congénita; se presenta generalmente, bajo el aspecto de lesiones nucleares blancas, en forma de perla, a menudo relacionadas con microftalmía. Las cataratas pueden ser tan pequeñas al nacimiento que pasan inadvertidas en un examen superficial (1,8,16,28,38,40).

El glaucoma de la rubéola es una lesión ocular menos frecuente, a veces, es imposible diferenciarlo clínicamente del glaucoma hereditario infantil. Puede encontrarse al nacer o aparecer después del período neonatal (1,8,9,10,13,16,28,32).

La retinopatía, caracterizada por una leve pigmentación negra en placa, de tamaño y ubicación variables, es la manifestación ocular más común de la rubéola congénita. La agudeza visual permanece normal si las lesiones de la retinopatía no afectan la zona de la mácula. Esta lesión ayuda al diagnóstico de rubéola congénita (1,8,10,16,28).

La ceguera es causada por la presión intraocular alta, produciendo lesiones irreversibles (1,8,9,16,32,40).

c. Trastornos auditivos

La sordera por compromiso del oído interno puede ser la única manifestación de la rubéola congénita. Aunque suele afectar ambos lados, puede ser también unilateral. La pérdida de la audición puede ser bastante considerable o tan leve que sólo un examen audiométrico cuidadoso permite diagnosticarla. La sordera bilateral grave puede ser la causa de ciertos trastornos del habla (8-10,16,28,38).

d. Lesiones del sistema nervioso central

El retraso psicomotor es una manifestación muy frecuente de la rubéola congénita. En los casos graves el encéfalo es el sitio de una infección crónica persistente, que se manifiesta por pleocitosis, aumento de las proteínas y presencia del virus en el líquido cefalorraquídeo hasta un año después del nacimiento (1,10,13).

La microcefalia es una manifestación bien conocida del síndrome rubeólico. La consecuencia más frecuente en la participación del sistema nervioso central es el retraso mental, que puede ser leve o intenso (1,8,13,16).

También son frecuentes los trastornos de la conducta y las manifestaciones de disfunción cerebral mínima (1). En ocasiones existe una meningoencefalitis perinatal que puede seguir activa durante varios meses (8,10,15).

Los síntomas más grosos que se encuentran son: fetos con espina bífida y alteraciones del SNC con un mielomeningocele (10).

G. Aislamiento de lactantes con rubéola congénita.

El objetivo principal del aislamiento es la prevención de la infección rubeólica en la mujer embarazada susceptible. Los lactantes con sospecha de rubéola congénita serán hospitalizados en la unidad de aislamiento. El aislamiento debe prolongarse hasta el momento de dar de alta al lactante. Se recomienda examinar a todo el personal que trabaja en el área para estudiar la presencia de anticuerpos contra rubéola. (1,3,36).

En los hospitales, los bebés con rubéola congénita han sido fuente de infección nosocomial para el personal relacionado con sus cuidados (11,36).

H. Complicaciones de rubéola en niños y adultos

No es frecuente la aparición de complicaciones. La artralgia en dedos y rodillas aparece en 1/3 de las mujeres y parece estar relacionada con la presencia de inmunocomplejos circulantes. Las complicaciones hemorrágicas son muy raras y se producen por trombopenia y daño vascular. La encefalitis aparece raramente (1/5000 casos) presentando una mortalidad muy elevada. En casos raros, se produce una infección en el oído medio (otitis media) (10,12,13,28).

La mayoría de los niños afectados de rubéola se recuperan completamente. Los hombres adolescentes o adultos sufren un dolor transitorio en los testículos (3).

También existe el síndrome tardío de panencefalitis por rubéola progresiva que se presenta en raras ocasiones y es un trastorno del sistema nervioso lentamente progresivo y fatal (8).

I. Grupos de riesgo

La rubéola puede ser más seria en adultos que en niños. Algunos adultos pueden tener riesgo más elevado que otros, entre ellos se incluyen: estudiantes, inmigrantes, personas que viajan a diferentes países, refugiados, profesionales de la salud, niñeras, maestras de jardín de niños y personal militar (3,6,14,21).

J. Diagnóstico clínico

La rubéola sólo puede diagnosticarse clínicamente con seguridad durante una epidemia (3). Dado que la infección por el virus de la rubéola produce una enfermedad generalmente leve, el diagnóstico clínico en ocasiones, no es fácil. El cultivo del virus a partir de secreciones faríngeas, orina, líquido amniótico y placenta es complicado ya que no produce efecto citopático en todas las líneas celulares. Por todo ello el diagnóstico de elección es el serológico (4,7,11,18,35,38).

Los principales criterios para el diagnóstico de rubéola según el CDC son los siguientes (6,16,32):

1. Prueba serológica positiva de anticuerpos tipo IgM para rubéola
2. Diferencia significativa entre los títulos de anticuerpos tipo IgG de la fase aguda y de convalecencia.
3. Aislamiento del virus.

El virus tiene antígenos hemaglutinantes, fijadores del complemento, precipitantes y agregantes de las plaquetas. La hemaglutinina está en relación con las proyecciones virales, fundamentalmente con la proteína E1 ya que E2 es prácticamente inaccesible al sistema inmune. Sobre E1 se localizan al menos seis epítomos lineales independientes. Cuatro de ellos están asociados con la hemaglutinación, otro con la neutralización y el sexto no tiene función conocida. Sobre la proteína C se encuentran dos epítomos para las células B y uno para las T. Sobre E2 se han encontrado cuatro antígenos específicos que han hecho posible identificar cuatro cepas diferentes de virus todas con igual proteína E1. Las dos proteínas-E1 y C- tienen un papel importante en el desarrollo de la inmunidad protectora por lo que la prueba serológica ideal será aquella que detecte, conjuntamente, la presencia de anticuerpos frente a todos los dominios. Esto se consigue fundamentalmente utilizando antígenos nativos, generalmente de células Vero. La purificación posterior de los mismos con éter sólo respeta la integridad de la hemaglutinina lo que supone en cierto modo una pérdida de reactividad (4).

El principal problema para realizar el diagnóstico serológico fue definir la concentración de anticuerpos que conferían protección frente al virus y el nivel de IgM específica que se correlacionaba con la enfermedad clínica. Respecto al primer punto se ha establecido que un nivel protector se alcanza con 15 UI/ml (UI definida por OMS) y todos los valores de inmunidad deberán ser relacionados con esta unidad. La inexistencia de un suero patrón para la definición de unidades IgM en relación con la enfermedad aguda ha hecho difícil la estandarización de los procedimientos. En 1981 Mortiner y cols. definieron mediante un procedimiento de Radio Inmunoanálisis (RIA), que tres unidades arbitrarias M-Anticuerpo-Captura-RIA (MACRIA) de IgM correspondían con la enfermedad aguda. Desde entonces todos los valores de corte de las técnicas ELISA para la detección de IgM específica corresponden a 3 UI/ml independientemente del modo en que sea expresado (4).

Se sospecha el diagnóstico de rubéola congénita en los siguientes casos: 1) antecedentes de posible rubéola o de exposición a esta durante los tres primeros meses del embarazo y 2) presencia de una o varias manifestaciones de rubéola congénita. Sin embargo, la confirmación definitiva del diagnóstico depende del aislamiento del virus, de los resultados de las pruebas inmunológicas, o de ambas cosas (1,7).

Durante los primeros meses de vida el IgG materno disminuye sus títulos, mientras que el título de IgM del lactante aumenta, lo que indica una respuesta primaria del lactante a la persistencia del antígeno viral (11,38).

El diagnóstico se efectúa demostrando la seroconversión de los títulos de IgG o por la aparición de la IgM específica. Se considera también diagnóstico la presencia de IgM en sangre del cordón umbilical o un aumento del título de IgG que persista hasta 8-12 meses. Los métodos más utilizados son la inhibición de la hemaglutinación, ELISA y distintas técnicas de aglutinación (15,35,38,43-45).

La IgG específica puede ser demostrable entre los 15-20 días después de la infección, por lo que la presencia de esta clase de anticuerpos asegura una antigüedad de los mismos de 2 ó 3 semanas. Tras la vacunación su detección es algo más tardía situándose entre los 30 y 50 días. Siempre son positivos en la fase de la erupción (4,6).

Como en todas las infecciones congénitas la persistencia de los anticuerpos más allá del 61 ó 71 mes, con valores superiores o iguales de IgG a los del nacimiento son una evidencia de infección congénita sean cuales sean los valores de IgM. La disminución significativa del título de los mismos (aproximadamente a la mitad por mes) indica que los anticuerpos han sido transferidos desde la madre (4).

Los anticuerpos de clase IgM se detectan ya, en un número alto de casos, a partir del tercer día después del exantema y en el 100 % de los pacientes entre los días 7 y 11 después del mismo. En los individuos vacunados podemos evidenciarla en el 60-80% de los casos así como en el 90-97% de los niños infectados intraútero en algún momento de un período comprendido entre las 2 y las 24 semanas después del nacimiento (4,6,7,18,35).

1. Diagnóstico serológico

Los métodos de ELISA son los que en la actualidad se están empleando. Estos utilizan generalmente un tratamiento previo del suero (métodos indirectos) o emplean un sistema de captura de anticuerpos IgM a través de su fragmento Fab (captura de cadena pesada anti- μ); Estos métodos tienen una alta sensibilidad y especificidad ya que evitan la aparición de falsos positivos en los sueros con concentraciones moderadas o altas de factor reumatoide y otros de falsos negativos por competición de las IgG específicas. A pesar de todas estas precauciones hay que tener presente que todos los test de IgM pueden producir falsos positivos en especial en los casos de infecciones recientes por Virus de EpsteinBar

(VEB), Citomegalovirus (CMV) y Parvovirus B19. Así pues, no todos los resultados positivos de IgM, especialmente si están a bajas concentraciones, son indicativos de infección primaria reciente. También en las reinfecciones se puede encontrar esta clase de inmunoglobulina (4,7).

2. Otras técnicas de diagnóstico

Además de las metodologías clásicas se conocen otros métodos como: separación de inmunoglobulinas mediante gradientes de densidad, filtración en gel, absorción con proteína A, empleo de sulfitorreductores y Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) (7).

3. Diagnóstico de la infección congénita

a. Diagnóstico prenatal

Desde hace algún tiempo se han publicado importantes trabajos sobre la utilidad del estudio de la sangre fetal en el diagnóstico de enfermedades congénitas. En este caso se busca la presencia de IgM específica en la sangre fetal. La cordocentesis puede únicamente confirmar el diagnóstico de infección fetal. El estudio del ARN en líquido amniótico o sangre fetal puede ser otra alternativa para el diagnóstico (4).

b. Diagnóstico postnatal

El CDC publicó en el año 1985 los criterios necesarios para clasificar un caso como de rubéola congénita. Estos criterios resumidos son los siguientes:

- Detección al nacimiento de IgM específica en sangre de cordón o en los primeros días de vida.
- Mantenimiento o refuerzo de los títulos de IgG frente al virus de rubéola más allá de los 8 meses de vida.
- Detección de ARN del virus en una muestra significativa del recién nacido (4,7).

4. Diagnóstico diferencial

Es posible diferenciarla del sarampión por el exantema no manchado, más pálido, la evolución más leve y la ausencia real o virtual de molestias respiratorias (11).

La infección por citomegalovirus, la toxoplasmosis congénita y la sífilis congénita pueden presentar también algunas de las manifestaciones siguientes que caracteriza a la

rubéola congénita: púrpura trombocitopenica, ictericia, hepatosplenomegalia y lesiones óseas. La infección por virus de herpes simple produce las mismas manifestaciones, con excepción de las lesiones óseas. La presencia de otros signos compatibles con la teratología de la rubéola, como catarata congénita, glaucoma, persistencia del conducto arterioso o antecedentes de rubéola materna, permiten establecer el diagnóstico. Las pruebas específicas del laboratorio ayudan a establecer el diagnóstico exacto (11,18,35,38).

Algunos adenovirus, enterovirus, *M. pneumoniae* y el parvovirus B19 pueden dar lugar a exantemas rubeoliformes. El diagnóstico diferencial se establece por la presencia de otras manifestaciones clínicas y mediante técnicas serológicas (16,18).

K. Pronóstico

La rubéola es una infección leve autolimitada (8). Casi invariablemente hay una recuperación total en la rubéola adquirida después del nacimiento. La mortalidad atribuida a la rubéola es a consecuencia de las complicaciones raras de meningoencefalitis. La infección en el embarazo implica grave peligro para el feto, pero no para la madre (10,11).

L. Tratamiento

No existe un tratamiento antiviral específico. Las cefalalgias, las mialgias y la artritis pueden controlarse con analgésicos y antipiréticos tales como el acetaminofén, pero ningún tratamiento puede curar la encefalitis (3,12,14).

El tratamiento para el síndrome de rubéola congénita está dirigido a las anomalías que se presenten (10,16).

M. Prevención

El fin principal de las medidas preventivas es evitar la infección fetal, que puede causar rubéola congénita. Se han utilizado con este fin técnicas de inmunización activa y pasiva. Como método de inmunización activa se desarrolló una vacuna con virus vivo atenuado de rubéola (10,20,28,32).

Se recomiendan 2 dosis para niños, que se administran formando parte de la vacuna triple vírica -sarampión, rubéola, paperas (MMR)-, una dosis es a los 15 meses y la segunda al entrar en la escuela o a los 11 años. Estas son las edades recomendadas, pero los

niños pueden obtener la segunda dosis a cualquier edad, siempre que sea al menos 28 días después de la primera (12,16,21,29,30,46).

Si por alguna razón la vacuna no se aplicó a esas edades, debe aplicarse durante la adolescencia (16,29,30,42).

Cuando se vacune a una mujer en edad fértil, es necesario tener la seguridad de que no está embarazada y debe desaconsejarse el embarazo en los siguientes tres meses para evitar la infección fetal (7,12,16,20,28,42).

La vacuna no se debe aplicar en ningún momento durante el embarazo o a una persona con un sistema inmune alterado por cáncer, terapia con cortocosteroides o tratamiento de radiación (7,14,16,20,40,42).

Sin embargo, en varias mujeres vacunadas inadvertidamente durante la gestación no se han evidenciado malformaciones fetales (7,12,16,28).

Si una persona se encuentra embarazada, deberá evitar el contacto con personas infectadas (7,23).

Al principio, en Estados Unidos se recomendó inmunizar principalmente a los niños. Hoy en día se debe dar un esfuerzo más intensivo por inmunizar a mujeres y niñas adolescentes que aún son susceptibles. La política actual recomienda la vacunación de todas las personas que no se hayan inmunizado contra la rubéola (3,6,17,30,32,44,45).

No es necesario aplicar la vacuna MMR si:

- Posee exámenes sanguíneos que muestren inmunidad hacia rubéola, sarampión o parotiditis.
- Es un hombre nacido antes de 1957
- Es una mujer nacida antes de 1957 y está segura de no querer más hijos, o ya ha recibido alguna vacuna contra rubéola o tiene un resultado positivo hacia alguna prueba de rubéola (20).

Es necesario aplicar la vacuna MMR si:

- Es un estudiante de secundaria, un estudiante de intercambio o estudiante universitario.
- Trabaja en algún hospital
- Viaja con frecuencia
- Es una mujer en edad fértil (20).

N. Estudios de rubéola en Guatemala

Se han llevado a cabo una serie de estudios sobre rubéola en el país, entre los cuales se encuentra el estudio realizado por Cruz en 1973, donde reportó que la alta mortalidad perinatal y la alta frecuencia de niveles elevados de IgM en el suero del cordón umbilical indican claramente la existencia de un alto riesgo de infección intrauterina en la población guatemalteca (43).

En 1975 en un estudio sobre la inmunidad al virus de la rubéola en la ciudad de Guatemala, Rodríguez encontró que existe una frecuencia del 20% de infecciones por el virus de la rubéola, aunque la mayoría son casos asintomáticos (5).

En 1982 Carrera determinó la frecuencia de anticuerpos para rubéola en 337 mujeres en el primer trimestre del embarazo encontrando un 16 % de mujeres embarazadas susceptibles al virus (28).

En 1998, Ramos encontró que el 19% de adolescentes femeninas son susceptibles de adquirir rubéola (19).

En 1999 de León Álvarez, realizó un estudio donde se determinaron anticuerpos contra rubéola en adolescentes femeninas del área rural, encontrando que el 5.44% de la población sujeta a estudio resultó ser seronegativa y por lo tanto susceptible de adquirir la infección (44).

En el Hospital para ojos y oídos “Rodolfo Robles” se encontró que de 775 niños de 1 a 3 años de edad que asistieron a consulta al hospital entre los meses de enero a abril del 2003, 27 (3.5%) presentaron catarata. Además de los 775 pacientes atendidos, 2 pacientes fueron diagnosticados con rubéola congénita lo que equivale a una prevalencia de 0.2 %.

IV. JUSTIFICACIÓN

La rubéola es una infección viral ampliamente distribuida en todo el mundo y representa un peligro para el feto si ocurre durante los primeros meses de embarazo porque produce malformaciones congénitas (Síndrome de rubéola congénita) (1-15).

Los niños nacidos de madres infectadas durante la primera y la sexta semana de embarazo, manifiestan una mayor incidencia de defectos congénitos, principalmente en los ojos y el corazón. Cuando el contagio sucede durante el segundo trimestre del embarazo a partir de la semana veinte, se presentan menos riesgos para el bebé, pues los órganos vitales ya están formados. Sin embargo, pueden existir varias complicaciones, algunas de las cuales se corrigen con el tiempo, entre ellas: bajo peso al nacer, problemas digestivos, neumonía, meningitis, anemia, hepatoesplenomegalia y tendencia a sangrar fácilmente. Las secuelas a largo plazo en los lactantes con rubéola congénita incluyen retraso psicomotor, pérdida de la audición, retinopatía y diabetes (13,21,23,32,38).

Sin embargo, los problemas de la vista, oído, el aprendizaje y de comportamiento pueden manifestarse cuando el niño es mayor, por lo tanto todo niño cuya madre ha tenido rubéola durante el embarazo necesita de un control médico específico (13,16,23,28).

En 1988, el CDC reportó a la rubéola materna como una causa prevenible de catarata infantil. Debido a la vigilancia de la enfermedad y sistemas de reporte limitados, existen datos insuficientes sobre esta enfermedad y SRC en los países en vías de desarrollo. Con frecuencia la rubéola no se notifica debido a que muchos casos no son consultados con un médico o incluso reconocidos por el paciente, y los brotes pueden ocurrir sin reconocimiento clínico (incluso en comunidades en donde se monitorea la salud). Los estudios serológicos se han realizado con el fin de evaluar la proporción de individuos susceptibles, y han mostrado que la incidencia varía dentro y entre países, y con el tiempo en las mismas regiones (2-7,14-18,30,35).

En Guatemala no se conoce la prevalencia de rubéola; sin embargo, su incidencia para el año 2003 según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social fue de 526 casos. Estos datos indican una incidencia significativa pero no se han realizado estudios más completos sobre ésta infección en mujeres embarazadas guatemaltecas (Anexo 1).

Por lo tanto, en el presente estudio se determinó el porcentaje de positividad de rubéola en una muestra de 277 mujeres embarazadas que asisten a control prenatal al Hospital Roosevelt mediante la prueba TORCH, la cual es indispensable para el diagnóstico de infecciones que pueden ocasionar daños severos. Esta prueba debe de implementarse como una prueba de rutina para evitar malformaciones congénitas en el feto.

V. OBJETIVOS

A. GENERAL

Determinar el porcentaje de positividad de rubéola en mujeres embarazadas que asisten a la maternidad del Hospital Roosevelt.

B. ESPECÍFICOS

1. Establecer asociaciones entre serología positiva a rubéola y factores de riesgo.
2. Elaborar un algoritmo de diagnóstico, atención y control para la mujer embarazada.

VI. HIPÓTESIS

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

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo de trabajo

1. Población:

Mujeres embarazadas que asistieron a su control prenatal a la consulta externa del departamento de maternidad del Hospital Roosevelt.

2. Muestra.

277 mujeres embarazadas que asistieron a las clínicas de maternidad del Hospital Roosevelt durante los meses de agosto y septiembre del año 2004

B. Recursos:

1. Humanos:

a. Investigador:

Br. María José Sanabria Castillo

b. Asesores:

Licda. María Paula De León

MSc. Vivian Matta

Dr. Carlos Mejía

c. Co-Asesor

Dr. Marco Antonio Barrientos

2. Físicos:

Equipo:

- lector de ELISA
- agitador de micro placas
- centrifugadora
- refrigeradora a 4°C
- congelador a -20°C

Materiales:

- tubos de extracción al vacío (Vacutainer)
- sujetador Vacutainer
- agujas multimuestra de 21 x 1½ para extracción al vacío
- algodón
- alcohol al 70 %
- ligadura para extracción sanguínea

Reactivos:

- 3 Kits de reactivo IgG contra rubéola de Diagnostics Systems Laboratories (DSL)
- 1 Kit de reactivo IgM contra rubéola de Diagnostics Systems Laboratories (DSL)

3. Institucionales

- Laboratorio Microbiológico de Referencia (LAMIR), Departamento de Citohistología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.
- Departamento de Maternidad, Hospital Roosevelt, Guatemala.
- Centro de Referencia de Inmunoanálisis (CERIA).
- Departamento de Análisis Estadístico e Informática del Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas –IIQB- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

C. Metodología:

1. Se obtuvo la autorización del Comité de Investigación y Docencia del Hospital Roosevelt para realizar el estudio en dicho hospital.
2. Recolección de datos, encuesta y toma de muestra:
 - a. Se seleccionaron todas las pacientes que asistieron a control prenatal a la maternidad del Hospital Roosevelt durante los meses de mayo y junio del año 2004. A cada paciente se le solicitó firmar el informe de consentimiento, en el cual aceptó participar voluntariamente en el estudio (Anexo 3). Este trabajo fue parte del proyecto “Protocolo de evaluación de infecciones con potencial de

transmisión perinatal en el Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala”, por lo que se utilizó el mismo informe de consentimiento y la hoja de recolección de datos (Anexo 4).

b. Toma de muestra:

- Se seleccionó el sitio de punción. Las venas mediana cubital y mediana cefálica fueron las que se utilizaron con más frecuencia.
- Se aplicó torniquete por medio de una ligadura y se desinfectó el área con un algodón impregnado con alcohol al 70%.
- Se extrajo 16 mL de sangre con tubos de extracción al vacío sin aditivo.
- Se realizaron alícuotas de la sangre, 4 ml se almacenaron en el Hospital Roosevelt y 16 mL en el departamento de Citohistología.
- Se transportaron las muestras al Departamento de Citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala en una gradilla dentro de una hielera con enfriadores.
- Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm por 5 minutos
- Se aspiró el suero y se colocó en viales rotulados con el número de muestra. Las muestras se preservaron por triplicado.
- Las muestras fueron almacenadas a -20°C hasta su procesamiento.

3. Detección de anticuerpos IgG e IgM contra rubéola

a. Detección de anticuerpos IgG contra rubéola por medio de la técnica ELISA a 277 muestras

Procedimiento:

1. Se marcaron las tiras de microtitulación que se iban a utilizar.
2. Se realizó una dilución 1:101 del suero agregando 10 μL del suero en 1 mL de buffer.
3. Se agregó 100 μL de la dilución de la muestra, 100 μL del control positivo y 100 μL del control negativo, 100 μL de los calibradores 1, 2, 3, 4 y 5 en los pozos respectivos. Se dejó un pozo para el blanco y se incubó por 30 minutos a 37°C .
4. Se lavó cuatro veces los pozos por 30 segundos con la solución de lavado provista en cada kit.

5. Se agregó 100 μ L de una antiglobulina humana IgG (conjugado anti-IgG) marcado con peroxidasa a cada pozo. Se incubó por 30 minutos a 37 °C.
6. Se lavó cuatro veces los pozos por 30 segundos con la solución de lavado provista en cada kit.
7. Se agregó 100 μ L de (sustrato) solución cromógena de tetrametilbenceno y peróxido de hidrogeno (TMB) a cada pozo. Se incubó por 15 minutos a temperatura ambiente evitando la exposición directa a la luz solar.
8. Se agregó 100 μ L de H₂SO₄ 0.3M para detener la reacción.
9. Se leyó la absorbancia de cada pozo a 450 nm.
10. Se construyó una gráfica donde se extrapolaron las concentraciones de los calibradores vrs OD.

Interpretación:

- Inmune: Concentración de IgG > 10 IU/ ml
No inmune: Concentración IgG < 5 IU / ml
Zona Gris: Concentración de IgG entre 5 y 10 IU / ml

Al obtener resultados positivos para anticuerpos IgG contra rubéola se realizó la detección de anticuerpos IgM contra rubéola a 89 muestras escogidas al azar:

b. Detección de anticuerpos IgM contra rubéola por medio de la técnica ELISA**Procedimiento:**

1. Se marcaron las tiras de microtitulación que se iban a utilizar.
2. Se realizó una dilución 1:101 del suero agregando 10 μ L del suero en 1 mL de buffer.
3. Se agregó 100 μ L de la dilución de la muestra, 100 μ L del control positivo y 100 μ L del control negativo en los pozos respectivos. Se dejó un pozo para el blanco y se incubó por 45 minutos a 37 °C.
4. Se lavó cuatro veces los pozos por 30 segundos con la solución de lavado provista en cada kit.
5. Se agregó 100 μ L de un anticuerpo monoclonal marcado con peroxidasa a cada pozo. Se incubó por 45 minutos a 37 °C.

6. Se lavó cuatro veces los pozos por 30 segundos con la solución de lavado provista en cada kit.
7. Se agregó 100 μL de (sustrato) solución cromógena de tetrametilbenceno y peróxido de hidrogeno (TMB) a cada pozo. Se incubó por 15 minutos a temperatura ambiente. Se evitó la exposición directa a la luz solar.
8. Se agregó 100 μL de H_2SO_4 0.3M para detener la reacción.
9. Se leyó la absorbancia de cada pozo a 450 nm.
10. Se dividió cada absorbancia dentro de la absorbancia del calibrador.

Interpretación:

Negativo:	Valor calculado < 0.9
Zona Gris:	Valor calculado $0.91 - 0.99$
Positivo:	Valor calculado > 1.1

D. Elaboración del protocolo de atención:

Al finalizar la investigación se realizó en conjunto con el personal del Departamento de Maternidad, Unidad de Enfermedades Infecciosas, UNICEF y el grupo de trabajo de la investigación “Seropositividad a los agentes TORCH, *Trypanosoma cruzi*, virus de Varicela y toxoide tetánico en mujeres embarazadas que asisten al Hospital Roosevelt para su control” un algoritmo que permita la atención y el control de las enfermedades infecciosas de la mujer embarazada (Anexo 5).

E. Diseño de la investigación:

1. Tipo de estudio:

Este estudio fue una investigación descriptiva, transversal.

2. Diseño de muestreo:

Se realizó un muestreo por conveniencia en embarazadas que asisten a su control prenatal a la maternidad del Hospital Roosevelt. La muestra se calculó por medio del programa Epi-Info 3.2.2

3. Análisis:

- a. Se estimó el porcentaje de positividad de rubéola para esta población con intervalo de confianza del 99 % y un límite de error de 5 %.
- b. Asociación de factores de riesgo vrs. positividad:
 - Edad

VIII. RESULTADOS

En el presente estudio se estableció el porcentaje de positividad para anticuerpos IgG contra rubéola en 277 embarazadas que asistieron a control prenatal al Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt, en el período comprendido entre los meses de agosto y septiembre del año 2004. Así mismo, se determinaron los anticuerpos IgM contra rubéola en 89 embarazadas escogidas al azar.

De las 277 embarazadas estudiadas, el 79 % (220/277) presentó positividad a los anticuerpos IgG contra rubéola y 21 % (57/277) no los presentó (Tabla 1). Solamente el 0.72 % reportó en la encuesta epidemiológica haber padecido de rubéola con anterioridad.

Tabla 1. Porcentaje de positividad para anticuerpos IgG contra rubéola (N=277)

	(n)	(%)
Positivo	220	79
Negativo	57	21
Total	277	100

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Se observó que el 74.7 % (207/277) de las embarazadas presentó títulos bajos para anticuerpos IgG contra rubéola mientras que 20.6 % (57/277) fue negativo. De la población de embarazadas que presentó títulos bajos para anticuerpos IgG contra rubéola el 35.3 % (73/207) se encontraba en el grupo etáreo de 21-25 años, seguida por el grupo de 16-20 años con 17.2 % (37/207) (Tabla 2).

Tabla 2. Seroprevalencia y títulos de anticuerpos IgG contra rubéola (N=277)

Edad	<15	16-20	21-25	26-30	31-40	36-40	41-44	Total
	n	n	n	n	n	n	n	
Título								
Negativo (0-10 UI/mL)	3	18	13	11	8	2	2	57
Positivo bajo (11-100 UI/mL)	1	37	73	36	32	27	1	207
Positivo medio (101-300 UI/mL)	1	4	4	2	1	1	0	13
Total	5	59	90	49	41	30	3	277

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

En la distribución etárea de las mujeres que participaron en el estudio se observó que los grupos comprendidos entre 21-25 años y 16-20 años fueron los más frecuentes, con un porcentaje 32.5 % y 21.3 % respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución etárea de las mujeres incluidas dentro del estudio (N=277)

Rango de Edad	(n)	(%)
<15	5	1.80
16-20	59	21.3
21-25	90	32.5
26-30	49	17.7
31-35	41	14.8
36-40	30	10.8
41-44	3	1.1
Total	277	100

Fuente: Encuesta epidemiológica

En relación con la presencia de anticuerpos IgG contra rubéola por grupo etáreo, se puede observar que la mayoría de casos positivos se encuentran entre las edades 21-25 representando 84.4 % (76/90) seguido del grupo entre 16-20 años con 83.1 % (49/59) (Tabla 4).

Tabla 4. Presencia de anticuerpos IgG contra rubéola por grupo etáreo

Edad	< 15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-44	Total
Positivo	5	49	76	36	30	22	2	220
(%)	(2.3)	(22.3)	(34.5)	(16.4)	(13.6)	(10)	(0.9)	
Negativo	0	10	14	13	11	8	1	57
(%)	(0)	(17.5)	(24.6)	(22.8)	(19.3)	(14)	(1.8)	
Total	5	59	90	49	41	30	3	277

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Las mujeres que se encontraban en su primer embarazo representaron el 34.3 % (95/277) del grupo en estudio, de las cuales, el 36.4 % (80/220) presentó anticuerpos IgG contra rubéola. El mayor porcentaje de casos IgG positivos contra rubéola se registró en la población de mujeres que se encontraban en su primer embarazo con un 84.2 % (80/95), seguido por el grupo de mujeres con dos embarazos con 82.8 % (48/58) (Tabla 5).

Tabla 5. Presencia de Anticuerpos IgG contra rubéola distribuidos según el número de embarazos

No. de embarazos	Positivo	(n)	(%)
1	80	95	84.2
2	48	58	82.8
3	39	48	81.3
4	20	28	71.4
≥5	33	48	68.8
Total	220	277	79

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Las mujeres que se encontraban en el segundo trimestre de embarazo presentaron el mayor porcentaje de anticuerpos IgG contra rubéola con un 83.5 % (91/109) seguido de las mujeres que se encontraban en el primer trimestre de embarazo con 78 % de positividad (39/50) (Tabla 6).

Tabla 6. Porcentaje de positividad para rubéola según el trimestre de embarazo

Trimestre de Embarazo	Positivo	(n)	(%)
Primero	39	50	78
Segundo	91	109	83.5
Tercero	90	118	76.3

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

En relación al número de abortos, el 53.7 % de las pacientes con serología IgG positiva no refirió abortos, 75 % refirió uno y 66.7 % refirió 2 ó más (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de número de abortos vrs. resultado positivo para rubéola IgG

No. Abortos	Positivo	(n)	(%)
0	117	218	53.7
1	33	94	75
≥2	10	15	66.7

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

En lo que se refiere al número de mortinatos, se encontró que el 80.8 % de las embarazadas con serología IgG positiva contra rubéola no tenía antecedentes de mortinatos, seguido de 63.6 % con antecedentes de un mortinato y 33.3 % que presentó 2 o más mortinatos (Tabla 8).

Tabla 8. Casos de embarazadas con serología positiva para rubéola en relación al número de mortinatos.

Mortinatos	Positivo	(n)	(%)
0	212	263	80.8
1	7	11	63.6
≥2	1	3	33.3

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

De los 277 casos a los cuales se les determinó la presencia de anticuerpos IgG contra rubéola, 89 fueron seleccionadas al azar para realizar detección de anticuerpos IgM contra rubéola, demostrando así la posible presencia de rubéola congénita. No se detectó ningún caso positivo para anticuerpos IgM contra rubéola.

Al finalizar la investigación se realizó un protocolo de diagnóstico para brindar asistencia al médico en el manejo de las infecciones causada por rubéola en mujeres que asisten a su control prenatal en la unidad de Maternidad del Hospital Roosevelt y en neonatos nacidos de mujeres con resultado positivo (Anexo 5).

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La inmunidad al virus de la rubéola después de la infección inicial dura toda la vida. Para demostrarla se puede emplear una técnica que sea capaz de medir anticuerpos IgG, IgM o totales (IgG junto con IgM). En este estudio, el 79 % (220/277) de la población presentó un porcentaje de positividad a rubéola, y de estas, solo el 0.72 % (2/220) refirió haber padecido la infección con anterioridad, este porcentaje puede ser mayor, ya que la rubéola es una enfermedad clínicamente inespecífica y muchas veces no se notifica (2-7,14-18). Por otro lado, estos datos demuestran que el 21 % (57/277) de la población resultó ser seronegativa a rubéola y por lo tanto susceptible de adquirir la enfermedad.

Estos resultados pueden ser comparados con otro estudio realizado en 1999 en Guatemala por De León, en donde se determinaron anticuerpos contra rubéola en adolescentes femeninas del área rural, encontrando que el 5.44 % de la población puede ser susceptible de adquirir la infección (44). Esta comparación es importante, ya que el 6.3 % de la población en estudio reside en el interior del país.

El 74.7 % (207/220) de embarazadas poseía anticuerpos IgG contra rubéola entre 11-100 UI/mL, demostrando una reacción positiva leve y es posible que estos anticuerpos puedan ir aumentando, ya que pudieron haber padecido una infección clínicamente inespecífica o haber recibido recientemente la vacuna (4,6), puesto que la producción de IgG específica para rubéola puede ser demostrable entre 15-20 días después de la infección, por lo que la presencia de esta clase de anticuerpos asegura una antigüedad de los mismos de 2 ó 3 semanas. Tras la vacunación su detección es algo más tardía situándose entre los 30 y 50 días.

El 21.3 % (90/277) de la población estudiada se encontró entre las edades de 21-25 años, este rango se encuentra dentro de la edad fértil de la mujer. Este grupo presentó el mayor porcentaje de positividad para anticuerpos IgG contra rubéola (84.4 %) (Tabla 3), quedando un 15.6 % (14/90) susceptible de adquirir la enfermedad. Estos resultados pueden compararse con los obtenidos en Estados Unidos en el año 2003, donde cerca del 15% de las mujeres jóvenes no poseían anticuerpos contra rubéola (16,29,30). Esta correlación lleva a concluir que el grupo de mujeres al que debe prestar mayor atención el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, es al comprendido entre las edades de 21-25 años por encontrarse en una edad fértil, ya que pueden

llegar a desarrollar la enfermedad durante el embarazo causando el síndrome de rubéola congénito.

Uno de los factores de riesgo asociados a la positividad de rubéola es la edad, lo cual no pudo comprobarse en el estudio debido a que la cantidad de pacientes entre cada rango de edad no fue estadísticamente suficiente.

El Hospital Roosevelt brinda el control prenatal clínico a cualquier mujer guatemalteca embarazada, pero únicamente el 34.3 % (95/277) de la población asiste a control prenatal durante su primer embarazo, lo cual tiene una peculiar importancia, ya que la incidencia de la rubéola congénita depende del estado inmunitario de la embarazada y con cada embarazo, la mujer es susceptible de adquirir la enfermedad (16,20,30). En las estadísticas del Hospital para ojos y oídos “Rodolfo Robles” se encontró que de 775 niños de 1 a 3 años de edad que asistieron a consulta al hospital entre los meses de enero a abril del año 2003, 27 (3.5%) presentaron catarata. Por otra parte, de estos pacientes atendidos, 2 fueron diagnosticados con rubéola congénita lo que equivale a una prevalencia de 0.2%.

Se observó una mayor frecuencia de embarazadas que asistió a su primera consulta hasta el tercer trimestre de gestación (118/277) (tabla 6). El 76.3 % de estas mujeres obtuvo resultado positivo para anticuerpos IgG contra rubéola. El 23.7 % restante indica que muchas de las mujeres que asisten a su control prenatal a este centro asistencial lo hacen de forma tardía, por lo que el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad congénita podría no llegar a tiempo.

En este estudio, el mayor número de casos positivos para IgG contra rubéola se presentó en mujeres que no han tenido ningún aborto. Aunque únicamente el 66.7 % (10/15) de mujeres con historia de más de dos abortos presentaron resultados positivos para anticuerpos IgG contra rubéola. Por otra parte, se puede observar que el 63.6 % (7/11) de mujeres con anticuerpos IgG contra rubéola refirió haber tenido un mortinato. La causa de estos mortinatos y abortos no se conoce, aunque no se puede descartar que se deba a algún caso de rubéola congénito, ya que se conoce que las infecciones intrauterinas por el virus de la rubéola pueden provocar el aborto espontáneo del feto infectado o el nacimiento de un producto muerto dependiendo del trimestre del embarazo (1, 2, 6-8, 10, 13, 23, 28, 29).

Los anticuerpos de clase IgM pueden detectarse a partir del tercer día después del exantema y en el 100% de los pacientes entre los días 7 y 11 después del mismo. En los individuos vacunados podemos evidenciarla en el 60-80 % (4,6,7,18,35), por lo que en el grupo de 89 mujeres escogidas al azar, ninguna presentó anticuerpos contra rubéola IgM, impidiendo demostrar la presencia de rubéola congénita o alguna reciente infección y/o vacunación.

Los resultados de la investigación indican que la rubéola es una infección con una positividad alta en nuestro país que puede causar secuelas graves en neonatos dependiendo el trimestre en el que sea adquirido el virus, por lo que el riesgo de adquirirla queda distribuido en toda la población estudiada. Al finalizar la investigación se realizó un algoritmo de diagnóstico el cual brinda asistencia al médico para el manejo de la infección causada por rubéola en mujeres que asisten a su control prenatal en la unidad de maternidad del Hospital Roosevelt (Anexo 5). Las embarazadas en riesgo de adquirir la infección son aquellas seronegativas para anticuerpos contra rubéola, ya que pueden adquirir la infección aguda durante la gestación; en ellas el control serológico debe ser frecuente. Cuando los estudios serológicos detectan anticuerpos contra rubéola ya sea IgG o IgM es importante determinar el momento en que adquirió la infección aguda, si fue antes o después de la concepción.

X. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de seropositividad a rubéola encontrado en 277 embarazadas en distintos trimestres de gestación fue de 79 %.

2. No se pudo establecer el número de embarazadas que adquirieron la infección recientemente, ya que no se encontró seropositividad a IgM contra rubéola en 89 embarazadas escogidas al azar en el grupo de estudio.
3. No se pudo establecer asociaciones entre serología positiva a rubéola y factores de riesgo.

XI. RECOMENDACIONES

1. Implementar la prueba de anticuerpos contra rubéola IgG e IgM para todas las embarazadas que asisten a su control prenatal en cualquier entidad pública o privada, sabiendo que la determinación de IgM es más útil para evaluar la presencia de una infección activa.
2. En toda madre con anticuerpos IgG negativo o positivo al inicio del embarazo, es necesario monitorear los anticuerpos IgM en cada trimestre del embarazo, para observar seroconversión e infección activa.
3. Determinar el nivel de anticuerpos IgM contra rubéola a todos aquellos neonatos nacidos de mujeres positivas para estos anticuerpos, ya que pueden presentar una infección activa y ser portadores del virus.
4. Difundir este estudio en los diferentes centros asistenciales para manifestar la importancia de implementar la determinación de rubéola durante el embarazo en todas las mujeres que asisten a control prenatal.
5. Difundir entre el personal médico el protocolo de diagnóstico formulado como un apoyo en el manejo de infecciones causadas por rubéola en embarazadas y neonatos.

XII. REFERENCIAS

1. Krugman S, *et al.* Enfermedades Infecciosas. 8 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1988, 641 p.
2. Ratner, Adam. "Rubéola". 2002. Disponible en: <www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001574.htm>. Fecha de consulta: 24 de julio 2003.
3. Ramos LR. Determinación de anticuerpos IgG contra rubéola en Adolescentes Femeninas no vacunadas. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala,(tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1998. 49 p.
4. Picazo JJ, Fuertes A. "Diagnostico serológico de la rubeola". 2000. Disponible en: <<http://www.fei.es/protocol/sero03.htm>>. Fecha de Consulta: 6 de diciembre 2003.
5. Rodríguez M. Inmunidad al virus de la rubéola en la Ciudad de Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1975. 59p.
6. "Measles, Mumps, and Rubella- Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". CDC Recommendations and Reports 1998. Doc. Tec. Disponible en: <<http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00053391.htm>>. Fecha de consulta: 11 de diciembre 2003.
7. "Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome". CDC 2001. Doc. Tec. Disponible en: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5012a1.htm>>. Fecha de consulta: 11 de diciembre 2003.
8. "Rubéola". Glaxo Smith Kline 2003. Disponible en: <http://www.worldwidevaccines.com/rubella_sp/disease.asp>. Fecha de consulta: 18 de diciembre 2003.
9. Moore KL, Persaud TVN. Embriología Clínica. 6 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999, 599 p.
10. Blanco S. "TORCH, Toxoplasmosis, Otros, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes". 2001. Disponible en: <<http://www.geocities.com/dctrsergio.geo/gineco/torch.html>>. Fecha de consulta: 18 de diciembre 2003.

11. Bennett JC, Plum F. Cecil, Tratado de Medicina Interna. 20 ed. México: McGraw-Hill Interamericana. Vol. II, 1997, 2699 p.
12. "Rubéola". 2002. Disponible en: <www.msd.com.mx/pacientes/vacunas/rubeola.htm>. Fecha de consulta: 29 de agosto 2003.
13. Lee JY, Bowden S. "Rubella Virus Replication and Links to Teratogenicity". *Clinic Microb Rev* 2000. Disponible en: <<http://cmr.asm.org>>. Fecha de Consulta: 6 de diciembre 2003.
14. Reef S, Zimmerman L. "Rubella". CDC National Center for Infectious Diseases 2003. Doc. Tec. Disponible en: <<http://www.cdc.gov/travel/diseases/rubella.htm>>. Fecha de consulta: 16 de diciembre 2003.
15. Vyse AJ, *et al.* "Detection of Rubella Virus-Specific Immunoglobulin G in Saliva by an Amplification-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Monoclonal Antibody to Fluorescein Isothiocyanate". *J of Clinic Microb* 1999. Disponible en: <<http://jcm.asm.org>>. Fecha de consulta: 6 de diciembre 2003.
16. Teixidor JR, Massó JG. Medicina Interna. España: Masson, S.A. Vol. I, 1997, 3648 p.
17. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. "Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review". *Brit Med J* 1999. Disponible en: <<http://bmj.bmjournals.com>>. Fecha de consulta: 20 de diciembre 2003.
18. Avila, ML. "Vacuna de rubéola y Embarazo". 2000. Disponible en: <www.geosalud.com/vacunas/rubeolaembarazo.htm>. Fecha de consulta: 24 de julio 2003.
19. Ramos LR. Determinación de Anticuerpos IgG contra rubéola en Adolescentes Femeninas no vacunadas. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1998. 49p.
20. Pirofski L, Casadevall A. "Use of Licensed Vaccines for Active Immunization of the Immunocompromised Host". *Clinic Microb Rev* 1998. Disponible en: <<http://cmr.asm.org>>. Fecha de consulta: 9 de diciembre 2003.
21. Josefson D. "End to rubella in US thwarted by unvaccinated, foreign born population". *Brit Med J* 2002. Disponible en: <<http://bmj.bmjournals.com>>. Fecha de consulta: 28 de diciembre 2003.
22. "Rubella In short". CDC National Immunization Program 2001. Doc. Tec. Disponible en: <<http://www.cdc.gov/nip/diseases/rubella/vacchart.htm#Description>>. Fecha de consulta: 16 de diciembre 2003.

23. "Enfermedades de Embarazo: Rubeola". 2003. Disponible en: www.plazabebe.com/salud/enfermedadesdelembrazo_rubeola.htm. Fecha de consulta: 24 de julio 2003.
24. Yao J, Gillam S. "Mutational Analysis, Using a Full-Length Rubella Virus cDNA Clone, of Rubella Virus E1 Transmembrane and Cytoplasmic Domains Required for Virus Release". J of Virol 1999. Disponible en: <http://jvi.asm.org>. Fecha de consulta: 6 de diciembre 2003.
25. Garbutt M, *et al.* "Role of Rubella Virus Glycoprotein Domains in Assembly of Virus-Like Particles". J of Virol 1999. Disponible en: <http://jvi.asm.org>. Fecha de consulta: 6 de diciembre 2003.
26. Beatch MD, Hobman TC. "Rubella Virus Capsid Associates with Host Cell Protein p32 and Localizes to Mitochondria". J of Virol 2000. Disponible en: <http://jvi.asm.org>. Fecha de consulta: 6 de diciembre 2003.
27. "Rubeola". Glaxo Smith Kline 2003. Disponible en: http://www.worldwidevaccines.com/rubella_sp/virus.asp. Fecha de consulta: 18 de diciembre 2003.
28. Carrera SA. Rubéola Congénita Estudio de Frecuencia de Anticuerpos para rubéola en mujeres embarazadas. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Médicas), 1982, 62 p.
29. Josefson D. "Rubella vaccine may be safe in early pregnancy". Brit Med J 2001. Disponible en: <http://bmj.bmjournals.com>. Fecha de consulta: 2 de enero 2004.
30. "Rubéola". Glaxo Smith Kline 2003. Disponible en: http://www.worldwidevaccines.com/rubella_sp/epidemiology.asp. Fecha de consulta: 18 de diciembre 2003.
31. "Current Trends Rubella and Congenital Rubella Syndrome, United States, 1983-1984". CDC 2001. Doc. Tec. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000407.htm>. Fecha de consulta: 16 de diciembre 2003.
32. "Epidemiologic Notes and Reports Rubella and Congenital Rubella, United States, 1984-1986 Rubella". CDC 2001. Doc. Tec. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001966.htm>. Fecha de consulta: 16 de diciembre 2003.

33. Petrovic M, Roberts R, Ramsay M. " Second dose of measles, mumps, and rubella vaccine: questionnaire survey of health professionals". Brit Med J 2001. Disponible en: <<http://bmj.bmjournals.com>>. Fecha de consulta: 28 de diciembre 2003.
34. Tookey PA, Peckham CS. " Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971-96". Brit Med J 1999. Disponible en: <<http://bmj.bmjournals.com>>. Fecha de consulta: 2 de enero 2004.
35. Eckstein MB, *et al.* " Congenital rubella in south India: diagnosis using saliva from infants with cataract". Brit Med J 1996. Disponible en: <<http://bmj.bmjournals.com>>. Fecha de consulta: 2 de enero 2004.
36. Aitken C, Jeffries D. " Nosocomial Spread of Viral Disease". Clinic Microb Rev 2001. Disponible en: <<http://cmr.asm.org>>. Fecha de consulta: 9 de diciembre 2003.
37. Roberts R, *et al.* " Reasons for non-uptake of measles, mumps, and rubella catch up immunisation in a measles epidemic and side effects of the vaccine". Brit Med J 1995. Disponible en: <<http://bmj.bmjournals.com>>. Fecha de consulta: 21 de diciembre 2003.
38. Mehta NM, Thomas RM. " Antenatal screening for rubella, infection or immunity?". Brit Med J 2002. Disponible en: <<http://bmj.bmjournals.com>>. Fecha de consulta: 26 de diciembre 2003.
39. Spector SA. " Mother-to-infant transmission of HIV-1: the placenta fights back". J of Clinic Invest 2001. Disponible en: <<http://www.jci.org>>. Fecha de consulta: 26 de diciembre 2003.
40. Keller MA, Stiehm ER. " Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infectious Diseases". Clinic Microb Rev 2000. Disponible en: <<http://cmr.asm.org>>. Fecha de consulta: 9 de diciembre 2003.
41. Best JM, *et al.* " Interpretation of rubella serology in pregnancy, pitfalls and problems". Brit Med J 2002. Disponible en: <<http://bmj.bmjournals.com>>. Fecha de consulta: 21 de diciembre 2003.
42. Mosquera MDM, *et al.* " Simultaneous Detection of Measles Virus, Rubella Virus and Parvovirus B19 by Using Multiplex PCR". J of Clinic Microb 2002. Disponible en: <<http://jcm.asm.org>>. Fecha de consulta: 6 de diciembre 2003.
43. Cruz JR. Estudios sobre la infección por el Agente de la rubéola en Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1973. 74p.

44. De León AG. Determinación de Anticuerpos contra la rubéola en Adolescentes Femeninas del Área Rural. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1999. 57p.
45. Dennehy PH. " Active Immunization in the United States: Developments over the Past Decade". Clinic Microb Rev 2001. Disponible en: <http://cmr.asm.org>. Fecha de consulta: 6 de diciembre 2003.

ANEXOS

Anexo 1. Morbilidad femenina de rubéola por edad según lugar

DEPARTAMENTOS	Edad										
	1-2 meses	2 meses- 1 año	1- 4 años	5-9 años	10- 14 años	15- 19 años	20- 24 años	25- 39 años	40- 49 años	50- 59 años	60- 64 años
Alta Verapaz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Baja Verapaz	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Chimaltenango	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Chiquimula	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
El Progreso	-	1	2	2	3	1	1	1	1	-	-
Escuintla	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Guatemala	-	5	33	62	37	18	15	37	5	3	1
Izabal	-	3	1	3	1	-	-	-	-	-	-
Jalapa	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Jutiapa	-	1	4	5	-	-	3	1	1	-	-
Peten	-	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-
Quetzaltenango	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Retalhuleu	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Sacatepequez	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Santa Rosa	-	2	-	3	-	1	2	-	-	-	-
Sololá	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Suchitepequez	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totonicapan	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Zacapa	-	2	5	3	-	-	-	-	-	-	-

Fuente: Datos proporcionados por coordinador SIGSA, Ministerio de salud pública y asistencia social

Anexo 2. Morbilidad masculina de rubéola por edad según lugar

DEPARTAMENTOS	<1 mes	2 meses- 1 año	1- 4 años	5-9 años	10- 14 años	15- 19 años	20- 24 años	25- 39 años	40- 49 años	50- 59 años
Alta Verapaz	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
Baja Verapaz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chimaltenango	-	1	1	3	-	-	-	-	-	-
Chiquimula	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
El Progreso	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-
Escuintla	-	1	1	1	2	-	-	-	-	-
Guatemala	-	14	33	66	38	10	6	8	1	-
Izabal	1	2	7	1	2	-	-	-	-	-
Jalapa	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Jutiapa	-	-	4	3	1	-	-	-	-	-
Peten	-	2	2	2	-	-	-	-	-	-
Quetzaltenango	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Retalhuleu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sacatepequez	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Santa Rosa	-	-	2	-	2	-	-	-	-	-
Sololá	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
Suchitepequez	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totonicapan	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Zacapa	-	2	2	2	3	-	-	-	-	1

Fuente: Datos proporcionados por coordinador SIGSA, Ministerio de salud pública y asistencia social

Anexo 3 Informe de Consentimiento

Seropositividad a los agentes TORCH, *Trypanosoma cruzi*, virus de Varicela y al toxoide tetánico en las mujeres embarazadas que asisten al Hospital Roosevelt para su control durante los meses de junio a julio del 2004

Hospital Roosevelt, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

Identificación: Este estudio está siendo conducido por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y el Hospital Roosevelt. Usted está invitada a participar como voluntaria dentro de un estudio que trata sobre las pruebas de sangre para enfermedades infecciosas de los agentes TORCH, *Trypanosoma cruzi*, virus de Varicela y al toxoide tetánico en las mujeres embarazadas que acuden a la consulta prenatal del Hospital Roosevelt.

Procedimientos: Durante el estudio será entrevistada acerca de usted, su trabajo, familia y enfermedad. Además se le solicitará consentimiento para revisar su historial médico. Las entrevistas se llevarán a cabo en la clínica, de ser necesario y si usted acepta el equipo de investigación puede visitarla en su lugar de residencia. La información recolectada será parte de su historia clínica y será confidencial. Se le brindará información grupal e individual sobre las enfermedades que ya se investigan en el Hospital como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis y Hepatitis B, así como los que motivan la presente investigación. Su participación en ambas totalmente voluntaria y confidencial. Se le extraerán 20 ml de sangre que equivalen a 4 cucharaditas y se le pedirá asistir a una plática de información.

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

Beneficios: Si usted desea participar, recibirá información acerca de su condición, su tratamiento y prevención. Su participación ayudará a adquirir un mejor enfoque del tratamiento, control y prevención de la misma además en caso de detectar infecciones pasadas o actuales, será motivo de referencia a la Clínica de Pediatría de Infecciones infecciosas en el caso del niño y a la de adultos en el caso de la madre, para su tratamiento y seguimiento si así lo requiere.

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

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

Preguntas: Si usted tiene alguna pregunta o problema relacionado con este estudio, por favor no dude en contactar al Dr. Carlos Mejía en Unidad de Enfermedades infecciosas, del Hospital Roosevelt, al teléfono: 4711441, extensión 2106, a la consulta externa prenatal, al teléfono 4713382, extensión 3050 y Pamela Zambrano, al teléfono: 4141451.

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

Consentimiento:

1. Yo reconozco que mi participación en este estudio es voluntaria. Tengo la libertad para participar o salir del estudio en cualquier momento.
2. Yo doy el permiso a los investigadores de este estudio para usar la información recolectada en el cuestionario y concedo el acceso a mi archivo médico del Hospital.

Firma del paciente o familiar: _____ Nombre: _____ Fecha: _____

Firma del testigo: _____ Nombre: _____ Fecha: _____

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

Anexo 4

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE INFECCIONES CON POTENCIAL DE TRANSMISIÓN PERINATAL EN EL DEPARTAMENTO DE MATERNIDAD DEL HOSPITAL ROOSEVELT DE LA CIUDAD DE GUATEMALA

Nombre: _____ Código: _____
 Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____
 Lugar de Nacimiento: _____
 Residencia: _____
 Alfabeto: _____ Primaria incompleta: _____ Primaria completa: _____
 Básicos: _____ Diversificado: _____ Universitaria: _____
 Religión: Católica: _____ Evangélica: _____ Otra: _____ Ninguna: _____

Edad de inicio de relaciones sexuales: _____
 Edad del primer embarazo: _____
 Número de parejas sexuales en su vida: _____

Casada: _____ Soltera: _____ Unida: _____ Viuda: _____

Antecedentes:

Obstétricos:

Embarazos: _____ Partos: _____ Abortos: _____ Mortinatos: _____

Edad de embarazo actual: _____

Infecciones de Transmisión sexual:

Sífilis: _____ Gonorrea: _____ Chancro: _____ Papilomas: _____

Herpes: _____ Leucorrea: _____ Otras: _____

Antecedentes de transfusiones de sangre: Si ___ No: ___

Número de transfusiones previas: _____

Año de las transfusiones: _____

Uso de sustancias:

Alcohol: _____ Tabaco: _____ Cocaína: _____ Crack: _____

Mariguana: _____ Otras: _____

Otras infecciones:

Sarampión: _____ Rubéola: _____ Varicela: _____ Parotiditis: _____

Herpes: _____ Hepatitis B: _____ Hepatitis A: _____

Toxoplasmosis: _____ Sífilis: _____ VIH: _____

Otras: _____

Vacunaciones:

Tétanos últimos 10 años: _____

Hepatitis B _____ Hepatitis A: _____ Rubéola: _____

Resultados actuales:

	IgG	IgM	Otra
Rubéola:	_____	_____	_____
Sarampión:	_____	_____	_____
Herpes II:	_____	_____	_____
CMV:	_____	_____	_____
Varicela:	_____	_____	_____
Chagas:	_____	_____	_____
Tétanos:	_____	_____	_____
Toxoplasmosis:	_____	_____	_____

Otras:

VIH	_____	_____	_____
VDRL:	_____	_____	_____
HBsAg	_____	_____	_____

Fecha de entrega de resultados a expediente los pacientes:

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
Infecciosas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Ciudad Universitaria, zona 12

Clínica de Enfermedades
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt

Con apoyo de: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)

