

## Artículo original

# Rubéola congénita: un problema aún no resuelto en Argentina

Dres. JAIME ALTCHER\*, MANUEL BILKIS\*, GABRIELA HUALDE\* y SAUL GRINSTEIN\*

### RESUMEN

**Introducción.** En 1995 se registró una epidemia de rubéola en Buenos Aires, incrementando el riesgo de las mujeres susceptibles de contraer la infección durante la gestación y transmitirla al feto.

**Objetivo.** Describir las consecuencias posneonatales de una epidemia de rubéola.

**Población.** Se incluyeron 12 lactantes con rubéola congénita diagnosticados en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de Buenos Aires durante 1996.

**Criterios diagnósticos.** IgM específica reactiva, serología materna reactiva y clínica compatible con infección intrauterina.

**Resultados.** La edad media de la madre fue de 24 años (rango 15-32 años). Un niño era adoptado. En 5/11 (45%) se registró el antecedente de contacto con niños con erupción rubeoliforme, 7/11 madres (63%) presentaron exantema en el primer trimestre de la gesta. Ninguna madre recibió vacunación antirrubéolica previo a la gesta ni realizó estudio serológico.

De los 12 lactantes con rubéola congénita la edad media al diagnóstico fue de 2,2 meses (15 días-4 meses), 8/12 (66%) presentaron retardo de crecimiento intrauterino, 2/12 (16%) neonatos fueron asintomáticos al nacer. Los datos clínicos relevantes fueron: alteraciones oculares en 10/12 casos (83,3%), compromiso neurológico en 9/12 (75%), cardiopatías congénitas en 8/12 (66,6%), hepatoesplenomegalia y/o alteraciones hematológicas en 5/12 (41,6%), neumonitis en 4/12 (33,3%) e hipoacusia en 2/6 (33,3%). Dos niños fallecieron durante el primer año de vida.

**Conclusiones.** Las madres desconocían su estado de susceptibilidad y no habían recibido vacunación antirrubéolica previo a la gesta. La infección congénita cursó con importante morbilidad.

**Palabras clave:** rubéola, rubéola congénita, vacuna, infección intrauterina.

### SUMMARY

**Introduction.** In 1995, a rubella epidemics occurred in Buenos Aires. It increased the risk of infection in susceptible women during pregnancy and transmission to the fetus.

**Objective.** To describe postneonatal implications of a rubella epidemics.

**Patients.** Clinical and laboratory data of 12 infants with diagnosis of congenital rubella, assisted at Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, during 1996.

**Diagnostic criteria.** Reactive specific IgM, reactive maternal serological studies, and signs and symptoms consistent with intrauterine infection.

**Results.** Maternal mean age was 24 years (range 15-32), a child was adopted; in 5/11 (45%) a history of contact with children with rubelliform rash was detected; 7/11 mothers (63%) had exanthema during the first three months of pregnancy. Mothers had not been immunized against rubella before pregnancy, and no serological study was performed. Among 12 infants with congenital rubella, the mean age at diagnosis was 2.2 months (15 days-4 months), 8/12 (66%) had intrauterine growth impairment, 2/12 (16%) newborns were asymptomatic at birth. Relevant clinical data: eye disorders in 10/12 (83.3%); neurologic involvement in 9/12 (75%), congenital heart disease in 8/12 (66.6%), hepatosplenomegaly and/or blood disorders in 5/12 (41.6%), pneumonitis in 4/12 (33.3%), and hearing loss in 2/6 (33.3%). Two children died within the first year of life.

**Conclusions.** Mothers did not know their susceptibility status and they had not been immunized against rubella before pregnancy. Congenital infection had important morbidity.

**Key words:** rubella, congenital rubella, vaccine, intrauterine infection.

Arch.argent.pediatr 1999; 97(1): 8

### INTRODUCCION

La rubéola fue descrita en la mitad del siglo XVIII por autores alemanes, quienes creyeron que

era una forma modificada del sarampión o la escarlatina. Esta enfermedad fue considerada como benigna con pocas complicaciones y no fue de mayor interés hasta 1941, cuando Gregg,<sup>1</sup> un oftalmólogo australiano, relacionó un brote epidémico de rubéola con la aparición de un número importante de niños con cataratas y defectos cardíacos congénitos.

\* Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires.  
Correspondencia: Jaime Altcher, Parasitología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Gallo 1330 (1425), Buenos Aires.

Estos datos focalizaron los esfuerzos en el aislamiento del agente, que fue logrado en 1962.<sup>2</sup> Esto permitió el desarrollo de métodos de diagnóstico y el desarrollo de una vacuna a virus vivos que se autorizó en el año 1969. La vacunación masiva de los niños y los adultos susceptibles realizada en los países desarrollados llevó casi a la eliminación de esta enfermedad.<sup>3</sup> Sin embargo, se han registrado brotes epidémicos en comunidades cerradas no vacunadas.<sup>4</sup>

En los países donde la vacunación antirrubéolica no es obligatoria, un alto porcentaje de mujeres en edad fértil es susceptible de padecer esta infección y transmitirla por vía vertical. En nuestro país, distintos trabajos de seroprevalencia mostraron que un 5 al 22% de las mujeres en edad fértil son susceptibles.<sup>5-9</sup> El riesgo de infección congénita está en relación al momento de adquisición de la infección materna durante la gesta. La transmisión vertical de un 80 a 90% en el primer trimestre del embarazo se acompaña de importante morbilidad del embrión.<sup>10</sup>

En el año 1995 se registró en el país una epidemia de rubéola con 47.060 casos notificados.<sup>11</sup>

## OBJETIVO

Describir las características epidemiológicas, clínicas y hematológicas de niños con rubéola congénita.

## Población

Se incluyeron los niños con rubéola congénita diagnosticada en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" en 1996.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 34 niños con sospecha de infección intrauterina rubéolica. Se obtuvieron muestras de sangre del niño y de la madre separándose el suero, siendo éste almacenado a -20°C hasta el momento de efectuar el estudio.

*Criterio diagnóstico de rubéola congénita:*

- IgM específica reactiva por técnica de ELISA,
- serología materna reactiva,
- clínica compatible con infección intrauterina (cardiopatía, alteraciones oculares, hepatoesplenomegalia, retraso madurativo).

Se realizó búsqueda de IgM e IgG específicas por técnica de ELISA Rubéola (Laboratorios Abbott, Argentina).

Se descartó infección activa por otros agentes mediante el estudio serológico de toxoplasmosis, Chagas, citomegalovirus y herpes tipo 1-2. Se reca-

baron datos de las madres por interrogatorio sobre contacto con rubéola durante la gestación, signos clínicos de infección (síndrome febril, erupción, adenopatías), antecedentes de vacunación y controles durante el embarazo.

Se recogieron datos acerca de: edad gestacional, peso al nacer y edad del niño al inicio de los síntomas. Se realizó examen clínico de los lactantes con evaluación neurológica, estudios por imágenes del SNC (ecografía, TAC), examen de laboratorio general, valoración cardiológica con ecocardiografía, estudio de despistaje auditivo por audiometría tonal del lactante y estudio visual con fondo de ojo.

## RESULTADOS

Durante el año 1996 se diagnosticaron 12 niños con criterios clínicos y serológicos de rubéola congénita. Todos presentaron IgM específica reactiva para rubéola por técnica de ELISA.

Las madres de los niños estudiados tuvieron una edad promedio de 24 años (r: 15-32). Los datos maternos se presentan en la *Tabla 1*. Todas las madres concurren al menos a 2 controles durante la gesta. Ninguna recibió vacunación antirrubéolica previo a la gesta. Todas las madres presentaron IgG específica reactiva en el estudio posnatal. En 4/11(36%) se detectó presencia de IgM específica reactiva. En 3 madres se encontró

**TABLA 1**  
**Antecedentes maternos de los niños con rubéola congénita**

Control serológico	0/11
Contacto con rubéola	5/11
Exantema en 1 <sup>er</sup> trimestre	7/11
Infección asintomática	4/11

**TABLA 2**  
**Datos clínicos de los 12 niños con rubéola congénita**

Datos clínicos	n	(%)
Compromiso ocular	10	(83,3)
Compromiso neurológico	9	(75)
Cardiopatía	8	(66,6)
Hepatoesplenomegalia	5	(41,6)
Alteraciones hematológicas	5	(41,6)
Neumonitis	4	(33,3)
Hipoacusia	2/6	(33,3)

serología reactiva para Chagas por 2 técnicas. Se desconocen los datos maternos de un niño adoptado.

En los niños la edad media fue de 2,2 meses, con un rango entre 15 días y 4 meses. Diez neonatos (75%) fueron recién nacidos a término, 8/12 (66%) presentaron bajo peso para la edad gestacional. Solamente 2 niños (16%) fueron asintomáticos al nacimiento. Los signos clínicos son detallados en la *Tabla 2*.

El daño ocular estuvo presente en 10/12 (83,3%), evidenciándose con cataratas en 6 casos, microftalmía en 4 y dispersión pigmentaria en 4.

En 5 (50%) afectó ambos ojos.

El compromiso neurológico fue severo en 6/9 (66%) de los niños, presentando 5 de ellos microcefalia. El examen por TAC cerebral y ecografía evidenció en 3 niños calcificaciones y en 2 hidrocefalia con atrofia cerebral (*Fotografía 1*).

Las alteraciones cardíacas se hallaron en 8/12 (66,6 %) con ductus en 7 casos, estenosis pulmonar en 4, comunicación interventricular y enfermedad de Ebstein en 1 caso.

La función hepática se halló alterada, con aumento de enzimas hepáticas (TGO y TGP), en 2/5 casos con hepatomegalia (TGO = 491 U/l, TGP = 421 U/l; TGO = 62 U/l, TGP = 67 U/l).

Cuatro casos presentaron neumonitis intersticial y 2 de ellos requirieron asistencia respiratoria mecánica, falleciendo uno. El otro paciente se recuperó, persistiendo con un cuadro de dependencia de oxígeno e hiperreactividad bronquial. Cuatro niños presentaron plaquetopenia ( $\bar{X}$  = 85.000, rango 40.000 a 100.000) y en 2 de ellos se evidenció síndrome purpúrico con leucopenia.

El compromiso auditivo estuvo presente en 2/6 (33%) de los casos estudiados.

La tasa de mortalidad fue del 16% (2/12) por compromiso respiratorio y fallo multisistémico.

## DISCUSION

La rubéola es una enfermedad endemoepidémica con brotes estacionales anuales y ciclos epidémicos periódicos. Los brotes estacionales en nuestro país se inician en julio o agosto, alcanzando su pico entre octubre y diciembre.<sup>11,12</sup>

En el año 1995 se registró una epidemia con 47.060 casos notificados. Esta incidencia fue 3 veces superior a la registrada el año anterior (15.695 casos). Probablemente el número de casos haya sido mayor dado el importante subregistro de datos en nuestro país.

La infección en los sujetos inmunocompetentes cursa sin complicaciones, provocando un exantema roseoliforme con adenopatías retroauriculares y occipitales y, menos frecuentemente, compromiso articular. La infección rubeólica congénita se produce cuando una mujer susceptible contrae una infección aguda durante la gestación.

En nuestro país diferentes estudios revelan un porcentaje de mujeres susceptibles que oscila entre un 5 al 22%.<sup>5-9</sup> Excepcionalmente se ha reportado compromiso fetal a partir de reinfecciones.<sup>13</sup> El mayor determinante del compromiso fetal es la edad gestacional al producirse la infección. El riesgo es mayor durante las primeras 11 semanas de la gestación, con un índice de transmisión del 80% conllevando a la muerte fetal o al nacimiento de niños con importante morbilidad. Este índice disminuye a 50% entre las semanas 11 y 20 y es de 37% entre las semanas 20 a 35.<sup>10</sup>

El estudio presentado mostró una parte de las consecuencias de la infección congénita luego de un brote epidémico. En esta serie el compromiso clínico fue importante, con una mortalidad del 16%. Sin embargo, la mayoría de los recién nacidos infectados, como ha sido demostrado a partir del estudio de los hijos de madres en las que se detectó la infección aguda en el embarazo, son asintomáticos y presentan lesiones en años posteriores,<sup>13</sup> por lo que debemos estar atentos para detectar al resto de los infectados.

El compromiso neurológico fue importante en nuestra población. La microcefalia y las calcificaciones cerebrales son un hallazgo común a otras infecciones intrauterinas y se asocian a retardo madurativo. En la rubéola congénita las calcificaciones cerebrales se hallan dispersas a lo largo de toda la corteza cerebral,<sup>15</sup> siendo la TAC cerebral el



**FOTOGRAFÍA 1: Hidrocefalia con formación quística frontal en paciente con rubéola congénita.**

método de elección para su detección.

El compromiso ocular, evidenciado en el 83%, fue bilateral en un 50%. Estas lesiones pueden no evidenciarse al nacimiento y aparecer en años posteriores, lo que remarca la importancia de un adecuado seguimiento.

El compromiso auditivo es la alteración más frecuentemente informada, oscilando entre un 80 a 98% de los casos. En nuestra serie sólo un 33% presentó alteraciones. Esta diferencia puede explicarse porque el estudio auditivo fue realizado en el momento del diagnóstico y las lesiones aparecen con el correr del tiempo, no estando presentes en los primeros meses de vida.<sup>16</sup>

En cuanto al diagnóstico de rubéola congénita, debe sospecharse en todo hijo de madre con infección aguda durante la gesta y ante la aparición de signos clínicos de infección intrauterina. Sin embargo, debe recordarse que la mayoría de los niños infectados serán asintomáticos y los signos clínicos son compartidos con otros agentes infecciosos como el citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, etc.

El aislamiento viral a partir de secreciones ha demostrado ser útil para el diagnóstico pero requiere de un laboratorio preparado para el cultivo viral. Un porcentaje de los pacientes cursa la infección en forma sintomática y los datos clínicos no son suficientes para un correcto diagnóstico etiológico, por lo que es mandatoria la confirmación serológica. En nuestra serie, el 37% de las madres no presentó signos clínicos durante la gesta

La detección de IgM específica ha demostrado su utilidad para el diagnóstico de infección reciente.

Diferentes técnicas serológicas han sido desarrolladas, como la inhibición de la hemaglutinación, inmunofluorescencia, radioinmunoensayo y ELISA.<sup>17,18</sup> Esta última, mediante captura de IgM específica, es la técnica de mayor utilidad actual.

Altos títulos de IgM son sugestivos de infección reciente en la embarazada pero bajos títulos detectados con técnicas de alta sensibilidad deben ser interpretados en forma cautelosa. Las muestras tomadas en los primeros días de erupción pueden no ser reactivas, por lo que se sugiere la toma de una segunda muestra luego de 7 días. Títulos bajos pueden persistir varios meses en algunos pacientes luego de una infección natural.<sup>19</sup> Resultados falsos positivos pueden producirse por la presencia de factor reumatoideo.<sup>20</sup>

Frente a un contacto sospechoso de rubéola en la embarazada debe solicitarse IgG específica. De ser negativa debe repetirse el estudio, con mues-

tras pareadas, en 2 semanas. Un aumento en los títulos con IgM reactiva es sugestivo de infección aguda.

Muchas veces el diagnóstico durante la gestación no es claro dado que las reinfecciones pueden cursar con un aumento de los títulos de IgG y presencia de IgM reactiva.<sup>21</sup> Sin embargo, raramente implican riesgo fetal.<sup>22</sup> Estas situaciones generan gran angustia y pueden ser evitadas con la pesquisa serológica previa al embarazo y la vacunación de la población susceptible.<sup>23</sup>

En los niños no infectados, las IgG maternas por pasaje transplacentario declinarán con el tiempo negativizándose alrededor del 6° mes.

### Medidas de control

Poco se ha hecho en nuestro país para la erradicación definitiva de la rubéola. Ninguna madre conocía su estado de susceptibilidad ni había recibido vacunación antirrubéolica previo a la gesta. En un estudio publicado en nuestro hospital en el año 1979<sup>24</sup> se reportaron 19 niños con similares características a los de esta presentación, con casi 20 años de diferencia.

La rubéola es erradicable mediante vacunación. Una vacuna a virus vivos atenuada se halla disponible desde el año 1969. Diversas estrategias han sido planteadas. La que ha demostrado mayor eficacia, dado que corta la cadena epidemiológica, asegura la cobertura de los no respondedores y a los que disminuyeron los títulos de anticuerpos en el tiempo, es la vacunación al año de edad y la revacunación a los 6 o 12 años.<sup>25</sup> En nuestro país se recomienda la revacunación a los 6 años por cuestiones operativas que permiten un mejor cumplimiento de esta estrategia.<sup>26</sup>

La erradicación de esta enfermedad depende de la implementación de una adecuada política de salud que garantice la aplicación de la vacuna a toda la población y de que esto no dependa del poder adquisitivo de los individuos.

### Recomendaciones

- Todo niño debe ser vacunado al año y al ingreso escolar con vacuna antirrubéolica cumpliendo el plan propuesto por la Sociedad Argentina de Pediatría e incorporado recientemente al plan nacional de vacunación.
- En la primera consulta durante la gesta debe precisarse la susceptibilidad a la infección rubeólica mediante el dosaje de IgG específica. Si es negativa es susceptible.
- Ante contacto conocido (confirmado sero-

lógicamente) solicitar IgG a la embarazada susceptible, de ser negativa repetir el estudio en 2-3 semanas. Si es reactiva solicitar IgM.

- Ante la sospecha de infección congénita la IgM reactiva en el neonato confirma el diagnóstico.

- En el período puerperal deben vacunarse las mujeres susceptibles.

#### Agradecimientos

A la Sra. Patricia Riveiro y a la Dra. Alicia Mistchenko por su asistencia técnica. Al Dr. Alejandro Ellis por su revisión crítica del manuscrito. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthal Soc Aust* 1941; 3:35.
2. Plotkin S. Rubella vaccine. En: Plotkin S, Mortimer S. *Vaccines*, 2nd ed. London: WB Saunders, 1994.
3. Peltola H, Kurki T, Virtanen M, Nissinen M, y col. Rapid effect on endemic measles, mumps and rubella of nation with vaccination programme in Finland. *Lancet* 1986; 18:137-139.
4. CDC. Congenital rubella syndrome among the Amish, Pennsylvania, 1991-1992. *JAMA* 1992; 268:859-60.
5. Pereira F, Vez O. Estudio de anticuerpos de rubéola en mujeres solicitantes de certificado prenupcial. *Bol Epidemiol Nac* 1982; 5:7-9.
6. Paulino JL, Komaid JA, Castagnaro N, Raya JM. Nivel de anticuerpos y evaluación de la vacuna antirrubéolica en San Miguel de Tucumán, Argentina. *Bol Epidemiol Nac* 1982; 3:12-15.
7. Pereira F, Fernández Pascua, Vez O, Gutiérrez ML. Seroepidemiología de rubéola en mujeres de una zona de baja densidad demográfica. *Bol Epidemiol Nac* 1983; 3:12-15.
8. Ellis A, Gentile A, Barral MF, Sabbag D, y col. Programa de prevención de rubéola en el personal femenino de un hospital pediátrico. *Arch.argent.pediatr* 1993; 91:7-11.
9. Damilano G, Roncoroni A. Seroepidemiología de rubéola en un centro médico de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch.argent.pediatr* 1992; 90:129-31.
10. Cooper L, Preblud S, Alford C. Rubella. En: Remington and Klein JO eds. 5ta ed. Philadelphia: Saunders, 1995; 268-311.
11. Bilkis M, Pardo P, Onaindia J, Sisto I, y col. Estudio clínico, serológico y epidemiológico de la rubéola en Buenos Aires. *Publicac.* 1997; 95: 387-393.
12. Comportamiento epidemiológico de la rubéola en la provincia de Córdoba, Argentina. *Bol Oficina Sanit Panam*, 1984; 97:14-25.
13. Chang TW. Rubella reinfection and intrauterin involvement. *J Pediatr* 1974; 84:617-8.
14. Menser MA, Forrest JM. Rubella: high incidence of defects in children considered normal at birth. *Med J Aust* 1974; 1:123-6.
15. Mahboubi S. Radiological findings in perinatal infections. *Clin Perinatol*; 1981; 8:517-36.
16. Sever JL, South M. A, and Shaver KA. Delayed manifestations of congenital rubella. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl. 1): S164.
17. Truant AL, Barksdale BL, Huber TW, et al. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay with indirect hemagglutination inhibition for determination of rubella virus antibody: evaluation of immune status with commercial reagents in a clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1983; 17:106.
18. Champsaur H, Dussaix E, Tournier P. Hemagglutination inhibition, single radial hemolysis and ELISA tests for the detection of IgG and IgM to Rubella virus. *J Med Virol* 1980; 5:273.
19. Meurman OH, Ziola BR. IgM-class rheumatoid factor interference in the solid phase radioimmunoassay of rubella specific IgM antibodies. *J Clin Pathol* 1978; 31:483.
20. Cradock-Watson J, Ridehalgh M, Anderson M et al. Outcome of asymptomatic infection with rubella virus during pregnancy. *J Hyg* 1981; 87:147.
21. Grangeot-Keros L, Nicolas J, Bricout F et al. Rubella reinfection and the fetus. *N Engl J Med* 1985; 313:1547.
22. Morgan-Capner P, Hodgson J, Hambling M et al. Detection of rubella specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. *Lancet* 1985; 1:244.
23. Mann J, Preblud S, Hoffman R, et al. Assesing risks of rubella infection during pregnancy: a standardized approach. *JAMA* 1981; 245:1647.
24. Grinstein S, Muchnik G. Diagnóstico serológico de la rubéola congénita. *Rev Hosp Niños* 1979; 83:22-27.
25. Robertson S, Cutts F, Samuel R, Diaz-Ortega J, Control of rubella and congenital rubella syndrome in developing countries, part 2: vaccination against rubella. *WHO Bulletin OMS*, 1997; 75:69-80.
26. Comité Nacional de Infectología, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de Vacunas. *Arch.argent.pediatr* 1995; 93:1-31.