



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza".

UNIVERSIDAD DE SONORA

UNIDAD REGIONAL SUR

DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

INFECCIÓN POR EL VIRUS RUBÉOLA EN MUJERES

EMBARAZADAS CAUSANTE DEL SÍNDROME

DE RUBÉOLA CONGÉNITA

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

PRESENTA:

ABRIL IMELDA HINOSTROZA GUTIERREZ

NAVOJOA, SONORA

JUNIO DE 2017

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



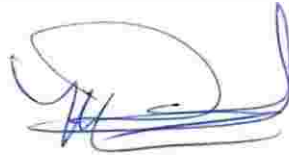
"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

APROBACIÓN

Los miembros del jurado asignado para revisar la tesis teórica de **ABRIL IMELDA HINOSTROZA GUTIERREZ**, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el título de Químico Biólogo Clínico.



Q.B. MANUEL IGNACIO IMAY JACOBO
Presidente



M.C. ROSA AMELIA VÁZQUEZ CURIEL
Secretario



Q.B. MARTÍN GUSTAVO ECHEVERRÍA JACOBO
Vocal



Q.B. MICAELA VERDUGO PACHECO
Suplente

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta Tesis Teórica, sin permiso especial de los autores, siempre y cuando se de crédito correspondiente a los autores y a la Universidad de Sonora Unidad Regional Sur.

Para la publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta Tesis Teórica, se deberá dar créditos a la Universidad de Sonora, previa probación por escrito del documento en cuestión, por el Director de tesis.

M.C. RAMONA ICEDO GARCÍA

Jefa del Departamento de Ciencias Químico Biológicas y Agropecuarias

DEDICATORIAS

ADIOS

Por darme salud, fuerzas y fé para salir adelante y luchar por la vida, por haber puesto a las personas correctas en mi camino, por no desampararme nunca, GRACIAS DIOS.

AMIS PADRES

Por todo el gran esfuerzo y lucha constante que pasaron día con día, por su amor y apoyo incondicional, por ser un ejemplo a seguir, por hacer de mí una persona de bien, por todo lo que han hecho y siguen haciendo por mí y de mí, pero sobre todo por ser mis padres, muchas gracias papas.

LOS AMO.

A MIS HERMANOS

Por todo el cariño y gran apoyo incondicional que me han brindado, por estar conmigo en todo momento, por ser un ejemplo a seguir y por insistir en que cumpliera este gran logro, gracias.

LOS AMO.

A MIS TIOS Y ABUELA

Por todo el gran apoyo y cariño incondicional que me han brindado, por sus grandes enseñanzas y consejos gracias.

LOS AMO.

AMI ESPOSO

Por tu apoyo, cariño, y amor incondicional que me has brindado, por estar conmigo en todo momento, por ser mi compañero de vida, por enseñarme que con esfuerzo y perseverancia todo se puede lograr, por darme fuerzas, por creer y confiar en mí, por no dejarme caer ni darme por vencida, por enseñarme a luchar contra las adversidades, por todas tus enseñanzas y por tantas cosas más, pero sobre todo por elegir compartir conmigo la gran dicha de ser padres, por ser tan buen padre y esposo, muchas gracias mi amor.

TE AMO MI AMOR.

A MIS SINODALES Y MAESTROS

Manuel Ignacio Imay Jacobo, Rosa Amelia Vázquez Curiel, Martin Gustavo Echeverria Jacobo y Micaela Verdugo Pacheco, por haberme brindado su apoyo, prestarme su atención y tiempo, y por sus enseñanzas.

GRACIAS MAESTROS.

CONTENIDO

	Página
APROBACIÓN	i
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	ii
DEDICATORIAS	iii
CONTENIDO	iv
LISTA DE TABLAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
OBJETIVO GENERAL	ix
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	ix
JUSTIFICACIÓN	x
RESUMEN	xi
INTRODUCCIÓN	1
INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO	3
Agentes Causantes	3
TORCH	4
Infecciones Verticales por Virus.....	4
Infecciones Verticales por Parásitos, Bacterias, Hongos y Otros	5
Transmisión	5
Mecanismos de defensa	5
Respuesta Inmune Innata.....	6
Respuesta Inmune Adquirida.....	6
Sintomatología en el Producto	6
Diagnóstico.....	7
Incidencia	8
Mortalidad.....	8
INFECCIONES CONGÉNITAS VIRALES	10
Principales Virus Responsables	12
Transmisión.....	15
Diagnóstico.....	15
VIRUS DE LA RUBÉOLA	17
Antecedentes Históricos.....	17
Características	19
Epidemiología.....	20
Patogenia	20

	Página
Factores de Riesgo	21
Transmisión	21
Grupos con Mayor Riesgo de Contraer y Transmitir este Trastorno	22
Inmunidad	23
Aspectos Clínicos	24
Diagnóstico de Laboratorio	25
Tratamiento no Farmacológico	26
Tratamiento Farmacológico	26
Incidencia	26
Prevención	28
Medidas Generales	28
Vacunación	28
RUBÉOLA DURANTE EL EMBARAZO	30
Patogenia	31
Complicaciones de la Rubéola Durante el Embarazo	31
Diagnóstico Clínico	32
Pruebas Diagnósticas	32
Pruebas de Diagnóstico en la Embarazada	32
Pruebas de Diagnóstico en el Feto	33
Tratamiento	34
Medidas para Evitar la Rubéola Durante el Embarazo	34
Vacunación Durante el Embarazo	35
Incidencia	35
SÍNDROME DE RUBÉOLA CONGÉNITA (SRC)	36
Definición de caso de Síndrome de Rubéola Congénita según la OMS	36
Patogenia	37
Manifestaciones Clínicas	39
Manifestaciones Transitorias	40
Manifestaciones Permanentes	41
Tiempo de Exposición Prenatal y Manifestaciones Clínicas	42
Diagnóstico	42
Diagnóstico en la Embarazada	43
Diagnóstico en el Recién Nacido	44
Tratamiento	44
Prevención	45
Vacunación	46
Incidencia	46

	Página
Morbilidad y Mortalidad.....	47
CONCLUSIONES	49
RECOMENDACIONES	50
BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXOS	54

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Virus de transmisión materno-fetal o al recién nacido	10
Tabla 2. Principales virus responsables de infecciones adquiridas en útero y en el parto	13
Tabla 3. Características generales de las principales infecciones virales responsables de infecciones adquiridas in útero y en el parto	14
Tabla 4. Signos y síntomas de infección perinatal del recién nacido	16
Tabla 5. Serología de rubéola materno-fetal	34
Tabla 6. Riesgo de síndrome de rubéola congénita (SRC) durante el embarazo	39
Tabla 7. Cuadro clínico de rubéola congénita según diferentes estudios	42

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Clasificación de los países según su rentabilidad	8
Figura 2. Mortalidad por infecciones congénitas	9
Figura 3. Esquema de la patogenia de la infección viral de la embarazada y el feto, y lista de los virus potencialmente más patógenos	11
Figura 4. Estructura del virus de la rubéola	20
Figura 5. Transmisión del virus de la rubéola	22
Figura 6. Síntomas de la rubéola	24
Figura 7. Incidencia de casos de sarampión y rubéola y coberturas de vacunación con triple vírica	27
Figura 8. Países que utilizan la vacuna contra la rubéola en su sistema nacional de inmunización	29
Figura 9. Prevención frente al virus de la rubéola	35
Figura 10. Mecanismo mediante el cual el virus traspasa la placenta	38
Figura 11. Manifestaciones clínicas del Síndrome de Rubéola Congénita	40
Figura 12. Síndrome de la Rubéola Congénita	41
Figura 13. Evolución de la mortalidad por malformaciones congénitas del sistema nervioso central	48

OBJETIVO GENERAL

Informar a la población de la problemática que ocasiona el Síndrome de Rubéola Congénita en el gestante, cuando el virus de la rubéola infecta a la mujer embarazada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir el impacto que presenta en la salud pública el Síndrome de Rubéola Congénita.

Realizar un análisis estadístico de la prevalencia y mortalidad del síndrome en estudio, a nivel mundial.

Sugerir alternativas preventivas y de diagnóstico oportuno para tratar de disminuir y erradicar este trastorno de salud.

JUSTIFICACIÓN

La presente recopilación de datos, se realiza debido a la gran importancia que representa la infección de Rubeola Congénita para la población en general, ya que dicho síndrome es causante de diversas manifestaciones clínicas en el gestante, incluso pudiera ocasionar muerte fetal y abortos en los primeros meses de embarazo.

Existe la prevención de esta infección, a través de la vacuna; el problema es que la vacuna no se encuentra al alcance de toda la población, provocando que esta enfermedad se propague, lo que pudiera ocasionar epidemias.

Aun siendo una infección controlada, a causa de la poca información en ausencia de epidemias, se estima que 100, 000 niños nacen con Síndrome de Rubéola Congénita (SRC) al año en el mundo y otra gran cifra muere, en la mayoría de los casos sin saber la causa. Es por eso que la población debe y merece estar informada sobre esta infección, las medidas de prevención que existen, los problemas que ocasiona y que hacer en caso de que esta infección o síndrome estén presentes.

RESUMEN

La mayoría de las infecciones producidas durante el embarazo afectan a la madre y como consecuencia de ello, al feto. Sin embargo, hay ocasiones en que la infección puede pasar inadvertida en la madre, pero puede causar manifestaciones en el producto que van desde un aborto espontáneo hasta malformaciones congénitas, dependiendo de la edad de gestación en la cual ocurre la infección. (18)

El feto que adquiere infecciones en útero durante el primer, segundo o tercer trimestre de gestación, pueden tener lo que se denomina una infección congénita. (2, 19) Existe una variedad de posibles causas de las infecciones verticales, como son los virus, bacterias, parásitos y otros. (1)

La tasa de incidencia de infecciones congénitas son altas, aproximadamente 100.000 casos de SRC son reportados cada año en países en desarrollo. (19)

Durante el embarazo las infecciones virales son de extrema importancia por su impacto tanto en la salud materna como del feto. En este último las consecuencias de la infección dependen del momento de la gestación en que se produce, de si la madre presenta una primoinfección o si se trata de una reactivación, de la existencia de anticuerpos maternos, y del tipo de virus. (1) Diferentes virus se pueden transmitir de una mujer embarazada a su hijo y ser el origen de anomalías congénitas, afecciones del recién nacido o de consecuencias posnatales en el niño diferidas algunos meses o años. (31)

La Rubéola es una de las enfermedades eruptivas clásicas de la infancia. Su mayor importancia en salud pública radica en que cuando afecta a mujeres con embarazos de primer semestre aumenta el riesgo de abortos espontáneos, mortinatos y anomalías congénitas (Síndrome de Rubéola Congénita, SRC). (1, 10, 22,15)

La rubéola en la mujer embarazada se presenta como una enfermedad benigna, las complicaciones las presenta el feto, y serán más graves cuanto menor sea la edad gestacional en la que se adquiere la infección, las alteraciones morfológicas que puede presentar el feto se conocen con el nombre de Síndrome de Rubéola Congénita en el que se pueden encontrar una o varias alteraciones. (34)

No existe tratamiento específico. El recién nacido con sospecha o confirmación de rubéola congénita debe ser sometido a una serie de terapias destinadas al control de las manifestaciones agudas y a un programa de manejo de todas las manifestaciones asociadas a secuelas. (7)

Hasta el momento la prevención es la mejor estrategia para evitar los casos de Síndrome de Rubéola Congénita. (34)

La incidencia del riesgo de daño fetal por rubéola depende de la edad gestacional en la cual ocurre la infección materna. Actualmente en las Américas, en ausencia de epidemias, nacen más de 20,000 niños con SRC al año. (4, 5) El SRC se asocia con morbilidad y mortalidad elevadas, lo que justifica tomar medidas de control y prevención. (8)

INTRODUCCIÓN

La gestación, es un estado fisiológico que en algunas ocasiones tiene eventos patológicos, siendo las de mayor importancia las infecciones, las cuales son la primeras en infectar a la madre y de igual manera predisponer al feto. Estas infecciones pueden ser ocasionadas por una gran variedad de microorganismos como son virus, parásitos, bacterias, hongos y otros. (1, 11)

Pueden producirse infecciones que clínicamente no presentan sintomatología en la madre, pero presentan manifestaciones en el feto que serán conocidas en el momento del parto. Estas infecciones pueden llegar a ser simples pero también pueden desencadenar muertes fetales y/o abortos. (1)

Las infecciones transmitidas por la madre a su hijo antes del nacimiento se denominan infecciones congénitas. Existe una variedad de posibles causas de las infecciones materno-fetales, las cuales dieron origen a la sigla TORCH, para designar a los más frecuentes agentes asociados a infecciones perinatales (toxoplasma gondii, rubéola, citomegalovirus, y herpes). (1)

Los virus que afectan al feto y recién nacido son muchos y pertenecen a distintas familias. (1) El número de virus capaces de producir infección transplacentaria (congénita) es de 25 a 30. (11)

Entre los agentes virales más importantes que se relacionan con estas infecciones, se encuentra el virus de la rubéola, del cual se tratara en el presente trabajo. (3, 4, 21, 30)

La rubéola es una enfermedad infectocontagiosa de curso benigno, de distribución mundial. La mayor incidencia ocurre predominantemente en la infancia, durante los meses de primavera, en los países de climas templados, aunque la infección está presente durante todo el año. (3, 4, 21, 30)

El agente responsable es un virus ARN de la familia *Togaviridae* del genero *Rubivirus*, cuyo único reservorio es el hombre. (4, 5, 30, 31)

La importancia clínica y epidemiológica de la rubéola radica en el daño que ocasiona a los embriones de mujeres con la infección durante el embarazo. (3, 26)

El virus de la rubéola fue el primer virus en demostrar teratogénesis en la especie humana. Cuando el virus de la rubéola infecta a la mujer embarazada da origen al Síndrome de Rubéola Congénita (SRC) caracterizado por graves secuelas tempranas, persistentes y tardías. (17, 24).

El desarrollo de la rubéola congénita no ha sido adecuadamente determinado en México ya que su reporte y registro se inició en 1998. (26) El Síndrome de Rubéola Congénita se asocia con una gran morbilidad y mortalidad. (6) Esto nos lleva a pensar y crear nuevas estrategias que aporten grandes beneficios para la población Mexicana en consecuencia de esta infección. (26)

INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo es un estado fisiológico que predispone a que ocurran eventos patológicos, dentro de éstos, uno de los más importantes por sus consecuencias y alta prevalencia, son las infecciones. (1) Las infecciones verticales se definen como aquellas adquiridas por el neonato como consecuencia de que su madre la haya padecido durante la gestación. Pueden ser transmitidas por la vía transplacentaria, o por contacto directo con el patógeno durante el parto. (11)

La mayoría de las infecciones producidas durante el embarazo afectan a la madre y como consecuencia de ello, al feto. Sin embargo, hay ocasiones en que la infección puede pasar inadvertida en la madre, pero puede causar manifestaciones en el producto que van desde un aborto espontáneo hasta malformaciones congénitas, dependiendo de la edad de gestación en la cual ocurre la infección. (18)

Las infecciones adquiridas vía transplacentaria tienen una baja frecuencia, también es cierto que esta podría ser mucho mayor si estas se buscaran con mayor intencionalidad. Lo anterior tal vez evitaría que los recién nacidos fallecieran por ser portadores de alguna de estas infecciones y sobre todo que se pueda orientar el diagnóstico en las enfermedades comunes del grupo TORCH ampliado. (11)

Agentes Causantes

Existe una variedad de posibles causas de las infecciones bacterianas, virales y parasitarias que pueden transmitirse desde la madre al feto o recién nacido y que representan un riesgo para él. (7) Estas infecciones dieron origen a la sigla TORCH. (11, 18)

TORCH

El acrónimo TORCH fue propuesto por Nahmias en el año de 1971, para agrupar una serie de microorganismos patógenos causantes de infecciones intrauterinas, que presentan similitudes y diferencias en sus mecanismos de transmisión y aspectos epidemiológicos. (11, 18)

El acrónimo TORCH se utiliza en forma universal para caracterizar aquel feto o recién nacido que presenta un cuadro clínico compatible con una infección congénita y permite un enfrentamiento racional, tanto diagnóstico como terapéutico. (7)

Los microorganismos clásicamente incluidos en el acrónimo TORCH son *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS) y otros agentes (en orden alfabético: enterovirus, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, parvovirus B-19, *Treponema pallidum*, *Trypanozoma cruzi*, virus de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana, virus varicela-zoster). (7)

Infecciones Verticales por Virus

Las infecciones fetales virales pueden sospecharse si la madre se ve expuesta o experimenta una infección por un virus conocido que se puede transmitir en forma vertical o frente a anomalías detectadas en los controles ecográficos de rutina. (7)

Los virus que afectan al feto y recién nacido son muchos y pertenecen a distintas familias. (1) El número de virus capaces de producir infecciones transplacentarias (congénitas) es de 25 a 30. Lo ideal para el diagnóstico sería su aislamiento, aunque en la práctica esto es costoso y de poca utilidad para la toma inmediata de decisiones. Por esta razón, en el trabajo diario predominan las técnicas de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales, inmunofluorescencia indirecta por anticuerpos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para ADN o ARN viral, inhibición de la aglutinación, y el ELISA para IgG e IgM, por señalar las más frecuentes. (11)

Infecciones Verticales por Parásitos, Bacterias, Hongos y Otros

El número de bacterias capaces de producir infecciones transplacentarias (congénitas) es de 10 a 16 y el de parásitos y otros tipos de 3 a 5. El diagnóstico radica fundamentalmente en el aislamiento del microorganismo, complementado con estudios serológicos propios. Para el caso de la infección adquirida por el paso del neonato a través del canal del parto, el número de bacterias oscila de 30 a 40 y el de parásitos y otros, de 10 a 14. Estos microorganismos son de gran importancia en las infecciones materno-fetales, han sido implicados como agentes etiológicos en las muertes fetales. (11)

Transmisión

La transmisión puede ser intrauterina por vía transplacentaria (prenatal), durante el parto (natal) y posnatal, incluida la transmisión a través de la leche materna. Se consideran infecciones congénitas aquellas transmitidas vía transplacentaria. La transmisión en cada uno de estos momentos tiene consecuencias diferentes. Por lo general los virus de transmisión intrauterina tienen mayor impacto en el feto en términos de morbilidad y mortalidad, especialmente durante el primer trimestre, momento de la organogénesis. (1)

Mecanismos de Defensa

Todos los organismos vivos se defienden de las infecciones mediante procesos biológicos que en su conjunto conforman la respuesta inmune (RI), capaz de detectar virus, bacterias, hongos y parásitos, de reconocerlos como ajenos, e idealmente, de eliminarlos. Algunos de estos agentes han desarrollado mecanismos para evadir esta respuesta defensiva; frente a otros, el sistema inmune puede no responder, en lo que se denomina tolerancia inmunológica, o por diversos factores puede estar menos activo que lo normal, en lo que se conoce como inmunodeficiencia. (1)

El sistema inmune de los vertebrados incluye diferentes tipos de moléculas, células, órganos y tejidos que interactúan conformando una red dinámica y compleja, que desde el punto de vista funcional, se clasifica en respuesta inmune innata y adquirida. (1)

Respuesta Inmune Innata

La inmunidad innata, es la primera defensa contra agentes extraños, actúa como barrera inespecífica o parcialmente específica. (1)

Es una respuesta rápida, sus componentes están preformados y presentes desde el nacimiento; en muchos casos es suficiente para eliminar el patógeno. Entre ellos se incluyen las barreras mecánicas, algunas células, citoquinas y el sistema del complemento. (1)

Respuesta Inmune Adquirida

Esta respuesta específica se va desarrollando en el transcurso de la vida a medida que el individuo entra en contacto con los diversos microorganismos. Involucra mecanismos interrelacionados tanto a nivel humoral (anticuerpos) y celular, como local (asociado a mucosas) y sistémico, que son esenciales para controlar la infección y están dirigidos específicamente contra los distintos constituyentes del agente infectante que se expresan durante la infección. (1)

Sintomatología en el Producto

Las infecciones verticales, en el 80 a 90% de los casos, cursan sin signos clínicos al nacer o aparecen días después, mientras que en el 10 a 20% restante pueden presentarse varios como:

- Hepatomegalia
- Ictericia
- Cardiopatía Congénita
- Petequias
- Púrpura
- Cataratas
- Hidrocefalia o microcefalia
- Malformaciones
- Corioretinitis
- Calcificaciones intracraneales

Solo por mencionar las más comunes, y estas dependerán del tipo de infección que estén presentes unos u otros signos. (7)

Diagnóstico

Frente a la sospecha de una infección congénita debe evaluarse a la madre en búsqueda de antecedentes que apoyen esta posibilidad. Sin embargo, la ausencia de historia de infección no descarta la posibilidad de infección en el recién nacido, dado que la mayoría de ellas son asintomáticas. (7)

Respecto a los exámenes de laboratorio que sirven de sustento para establecer el diagnóstico, son los que habitualmente se utilizan para diagnosticar los padecimientos infecciosos; sin embargo para cada caso dependiendo del microorganismo causante se toman diferentes exámenes de laboratorio. (7)

El concepto tradicional de realizar un "test de TORCH" sin consideraciones específicas a cada paciente, hoy en día se considera no adecuado y ha sido reemplazado por exámenes específicos para ciertos patógenos, bajo circunstancias bien definidas. (7)

Incidencia

La tasa de incidencia de infecciones congénitas son altas, aproximadamente 100.000 casos de SRC son reportados cada año en países en desarrollo (Figura 1). (19)

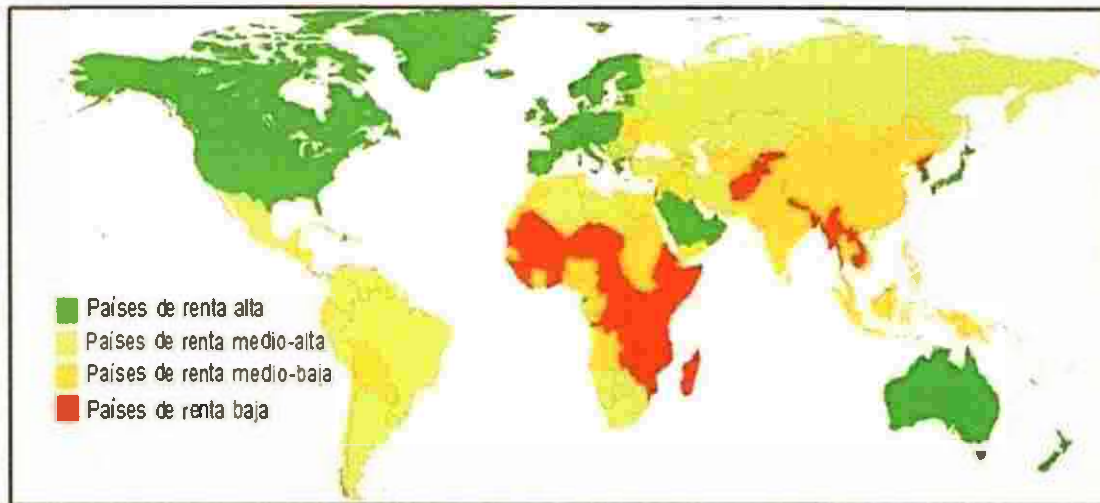


Figura 1. Clasificación de los países según su rentabilidad. Fuente: (43)

Mortalidad

- En países desarrollados: la mortalidad oscila de 10 a 25%
- En países subdesarrollados: frecuentemente tienen mayores porcentajes que van desde un 30 a 42%, debido a que la contribución de las infecciones es mucho mayor (Figura 2).

Las muertes fetales pueden ser originadas por infección directa del feto, por daño placentario o por enfermedad materna grave. (11)

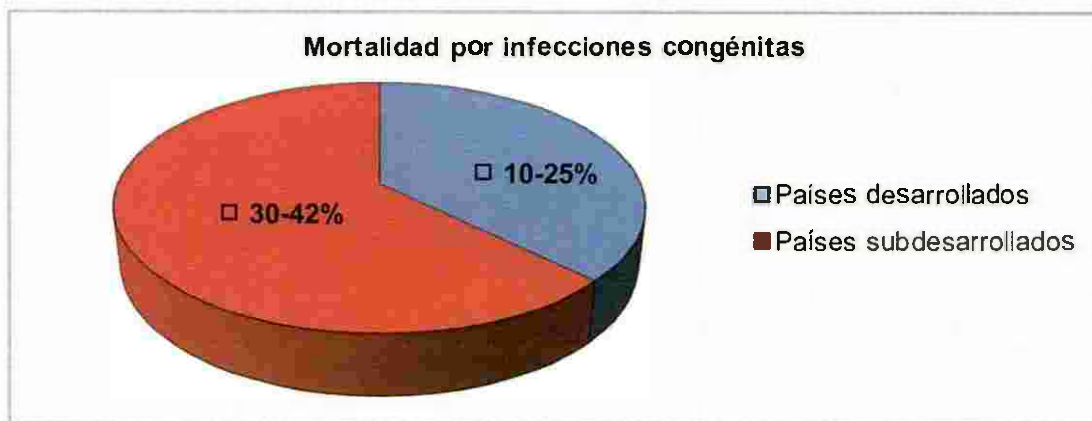


Figura 2. Mortalidad por infecciones congénitas. Fuente: (11)

INFECCIONES CONGÉNITAS VIRALES

Durante el embarazo las infecciones virales son de extrema importancia por su impacto tanto en la salud materna como del feto. En este último las consecuencias de la infección dependen del momento de la gestación en que se produce, de si la madre presenta una primoinfección o si se trata de una reactivación, de la existencia de anticuerpos maternos, y del tipo de virus. (1)

Diferentes virus se pueden transmitir de una mujer embarazada a su hijo y ser el origen de anomalías congénitas, afecciones del recién nacido o de consecuencias posnatales en el niño diferidas algunos meses o años. (31)

Los virus que afectan al feto y recién nacido son muchos y pertenecen a distintas familias (Tabla 1). (1)

Tabla 1. Virus de transmisión materno-fetal o al recién nacido. Fuente: (1)

<i>Transmisión vertical</i>		
<i>Transmisión congénita</i>	<i>Perinatal</i>	
<i>Transplacentaria</i>	<i>Parto</i>	<i>Posparto</i>
CMV	CMV	CMV*
VIH	VIH	VIH*
Rubéola	Hepatitis B y C	HTLV 1*
Herpes simplex	Herpes simplex	West Nile Virus
Varicela zóster	Varicela zóster	Hepatitis B
Parvovirus B19	Virus papiloma	
Hepatitis B	Enterovirus	
Hepatitis C	Virus coriomeningitis linfocitaria (CML)	
Sarampión		
Poliomielitis		
Coxsackievirus		
HTLV 1		
Virus coriomeningitis linfocitaria (CML)		
West Nile Virus		
Dengue		
<i>Ascendente</i>		
Herpes simplex		

*Pueden transmitirse por lactancia materna

Teóricamente muchos agentes pueden producir problemas en el binomio madre-hijo, pero hay atenuantes que explican que ello sea menos frecuente de lo esperado (Figura 3). (1)

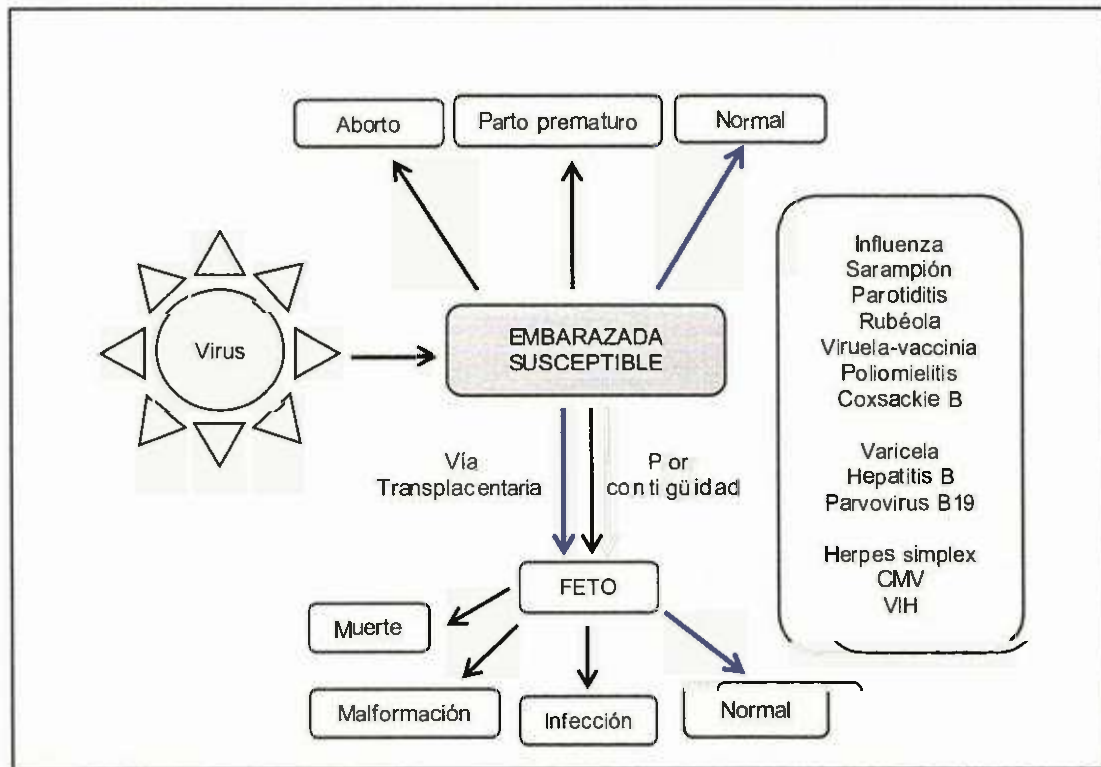


Figura 3. Esquema de la patogénesis de la infección viral de la embarazada y el feto, y lista de los virus potencialmente más patógenos. Fuente: (1)

La infección viral puede afectar a la madre embarazada sin comprometer al feto. Sin embargo, por el sólo hecho de afectar a una embarazada, la enfermedad puede ser más grave indirectamente aquejar al feto. Afortunadamente, muchas enfermedades exantemáticas catalogadas como "pestes" ya se han adquirido durante la infancia en forma clínica o inaparente, o se ha inducido inmunidad con vacunas específicas (Ejemplo: sarampión, rubéola, parotiditis, poliomielitis, hepatitis B, etcétera). (1)

Si el virus tiene la capacidad de traspasar la placenta, puede producir la muerte, malformación congénita, infección connatal o normalidad en el feto. Las malformaciones y los signos de infección pueden manifestarse al nacer o más tardíamente. (1)

Principales Virus Responsables

Los principales virus que originan infecciones adquiridas *in útero* son:

- Citomegalovirus
- Virus de la Rubéola
- Parvovirus B19
- Virus de la Varicela Zoster.

Otros virus infectan al niño preferentemente en el momento del parto, tal como:

- Virus Herpes Simplex
- VIH
- Virus de las Hepatitis B y C. (Tabla 2) (31)

Tabla 2. Principales virus responsables de infecciones adquiridas in útero y en el parto.

Fuente: (31)

MECANISMO	TRANSMISIÓN IN UTERO		TRANSMISIÓN EN EL PARTO	
	<i>Via ascendente transcervical</i>	<i>Via hematológica transplacentaria</i>	<i>Por virus presentes en la sangre materna</i>	<i>Por virus presentes en las vías genitales</i>
VIRUS	CMV HSV	Rubéola CMV Parvovirus B19 VZV Enterovirus VIH (1/3 casos) VHB (<5% de los casos) HSV (<10% de los casos)	VIH VHC VHB	VIH VH B CMV HSV Papilomavirus

CMV= Citomegalovirus

HSV= Virus Herpes Simple

VZV= Virus Varicela Zoster

VIH= Virus de Inmunodeficiencia Humana

VHB= Virus de Hepatitis B

VHC= Virus de Hepatitis C

En la tabla 3 se indican las infecciones materno-fetales más frecuentemente observadas y sus características principales. (25)

Tabla 3. Características generales de las principales infecciones virales responsables de infecciones adquiridas in útero y en el parto. Fuente: (31)

(Tamizado Obligatorio*)	Seroprevalencia materna	Incidencia infección materna	Transmisión materno-fetal	Clinica
CMV	50%	0,5-2%	30-50% si es primoinfección (36 al 77% con el avance del embarazo)	<ul style="list-style-type: none"> <10% sintomática (secuelas neurosensoriales)
Rubéola	>95%	<1/10.000	1er trimestre: 60-90% 2º trimestre: 25-50% 3er trimestre: 35-60% Final 100%	<ul style="list-style-type: none"> <12 semanas: 60% malformaciones 12-20 semanas: 15-80% malformaciones 20 semanas: riesgo casi nulo
Parvovirus B19	50%	1-13%	30%	<ul style="list-style-type: none"> Muertefetal: 1.7-9%. Anarsaca: 1- 2% si infección 2º trimestre Después 26 semanas: 0
VZV	>90%	0,7%	7-25 semanas: 7-9% D -5 a D+2: 2.5-50%	<ul style="list-style-type: none"> 2% de varicela congénita Varicela severa (mortalidad 20 a 30%)
VIH	0,1 a 0,5% según las regiones		<ul style="list-style-type: none"> 20% sin tratamiento + 10% en caso de lactancia <1% si la carga viral es indetectable y lactancia artificial 	
VHB	Portadora de Ag HBs: 1,5%		<ul style="list-style-type: none"> 90% si AgHBe+ → 10% si AgHBe- → 	<ul style="list-style-type: none"> 90% de niños portadores crónicos 10% de niños portadores crónicos
VHC	0,7 a 1,5%		<ul style="list-style-type: none"> 0% si la madre no es virémica 10% si la madre es virémica 	<ul style="list-style-type: none"> 50% de niños portadores crónicos

Transmisión

La transmisión puede ser intrauterina por vía transplacentaria (prenatal), durante el parto (natal) y posnatal, incluida la transmisión a través de la leche materna. Se consideran infecciones congénitas aquellas transmitidas vía transplacentaria. (1)

La transmisión en cada uno de estos momentos tiene consecuencias diferentes. Por lo general los virus de transmisión intrauterina tienen mayor impacto en el feto en términos de morbilidad y mortalidad, especialmente durante el primer trimestre, momento de la organogénesis. (1)

La respuesta embrio-fetal a una infección vertical varía según el virus en cuestión o según el momento del embarazo en el que aparece la infección. (31)

El espectro de consecuencias de la infección es amplio y va desde abortos, mortinatos, malformaciones congénitas, secuelas en la función de los distintos órganos, hasta infecciones asintomáticas del feto y recién nacido. (1)

Diagnóstico

El diagnóstico para la infección materna o fetal varía según el agente infeccioso. (31)

En general, el diagnóstico no es fácil y requiere de una alta sospecha clínica, pues en la mayoría de los casos la infección materna pasa inadvertida y no ayuda a la orientación etiológica. (1)

El enfoque diagnóstico debe considerar los distintos agentes etiológicos por separado y la epidemiología local, porque las manifestaciones clínicas suelen ser parecidas, pero los métodos diagnósticos específicos son diferentes. En efecto, los signos y síntomas tienden a ser de dos tipos -de malformación y de infección perinatal sistémica- y no son característicos de un virus específico; incluso, muchos cuadros pueden ser causados por bacterias (*T. pallidum*) o parásitos (*T. gondii* o *T. cruzi*). Históricamente, esta variedad de posibles causas dio origen a la sigla TORCH, para

designar los más frecuentes agentes asociados a infecciones perinatales (toxoplasma, rubéola, CMV, herpes y otros) (Tabla 4). (1)

Tabla 4. Signos y síntomas de infección perinatal del recién nacido. Fuente: (1)

<i>Agente causal</i>	<i>Signos y síntomas de infección</i>	<i>Signos y síntomas de malformación</i>
Herpes simplex	Bajo peso al nacer	Cardíacas: <i>ductus</i>
Citomegalovirus	Hepatomegalia	Oculares: cataratas
Rubéola	Esplenomegalia	Auditivas
Otros virus	Ictericia	Óseas
<i>Toxoplasma gondii</i>	Anemia	SNC: micro/macrocefalia
<i>Tripanosoma cruzi</i>	Púrpura	Calcificaciones
<i>Treponema pallidum</i>	Neumonitis	Dentales

En el grupo de las infecciones del síndrome de TORCH encontramos tres agentes virales: la Rubéola, el Citomegalovirus (CMV) y el Herpes Simple (VHS), los cuales, en potencia, pueden provocar infecciones que resultan difíciles de diagnosticar de forma clínica por la similitud de signos y síntomas o por presentarse de forma inadvertida. (2)

El diagnóstico de agentes virales en el curso del embarazo tales como el virus de la Rubéola, el Citomegalovirus (CMV) o el Herpes Simple (VHS), es un problema de extrema delicadeza y de gran importancia. (2)

El solo criterio clínico no es suficiente, por lo que resulta necesario acudir al diagnóstico serológico. El diagnóstico por imagen desgraciadamente no permite descubrir todas las anomalías, mientras que el diagnóstico prenatal es un procedimiento difícil, reservado solo a clínicos y analistas clínicos que tengan la experiencia necesaria. (2)

La prevención es un medio eficaz de lucha contra estas infecciones, aunque sigue estando insuficientemente utilizada. (2)

VIRUS DE LA RUBÉOLA

La Rubéola es una de las enfermedades eruptivas, autolimitadas y clásicas de la infancia. Su mayor importancia en salud pública radica cuando afecta a mujeres con embarazos de primer trimestre, puede ocasionar abortos, muerte fetal y Síndrome de Rubéola Congénita (SRC). (1, 10, 13, 15, 22, 23)

Al rededor del 40% de las infecciones por Rubéola son asintomáticas. (21) La infección por el virus de la Rubéola constituye un problema de salud pública mundial. (10, 29) Las mujeres son las más expuestas al riesgo de Rubéola ya que están más en contacto con niños chicos, y porque se trata de una enfermedad cosmopolita y endémica, responsable de epidemias en las guarderías infantiles y escuelas. (13, 31)

Antecedentes Históricos

La historia de la rubéola es poco conocida. (12, 29)

En 1814, George Maton notó que había una enfermedad benigna caracterizada por exantema y adenopatías que era distinta a la escarlatina. (12, 15)

Henry Veabe, en 1866, llamó a esta nueva enfermedad rubéola. (3, 12)

A mediados del siglo XVIII médicos Alemanes reconocieron por primera vez a la rubéola como una infección diferente del sarampión y otros exantemas, y se le denominó sarampión alemán. (12, 16)

En 1941, el oftalmólogo Norman Gregg observó la relación entre la rubéola y las cataratas, que forma parte del síndrome de rubéola congénita. (14)

A principios de los 60's se inició el estudio epidemiológico de la rubéola en México, a través de encuestas serológicas. (12)

En 1962 se logró propagar el virus en sistemas de cultivo celular (Parkman y cols.; Weller Neva), lo que permitió avanzar en su estudio. (1)

Una epidemia de rubéola en los EE.UU. en 1964-65 propició los estudios sobre patogenia y epidemiología de la infección congénita por rubéola. (1)

En 1966 se obtuvo una cepa atenuada, y tres años después en los EE.UU. se comenzó a aplicar la vacuna con las cepas HPV77.DE5 y Cendehill. (1)

En 1971-72 se licenció la vacuna RA27 /3, que reemplazó a las anteriores. (1)

En 1996 solo 65 países tenían incorporada la vacunación para rubéola. (33)

En 1998 se inició en México la vacunación universal contra la rubéola en niños de 1 y 6 años de edad, con la introducción de la vacuna combinada contra Sarampión, Rubéola y Parotiditis (SRP) en el programa regular de vacunación. (9, 23)

En 1999 después de la iniciativa conjunta de México con EUA, hubo una reducción significativa de la rubéola adquirida y, en consecuencia, también de la congénita. (11)

En el año 2004, 116 países contaban con la vacunación para rubéola. (33)

En los años 2004 y 2005 se introdujo la vacunación indiscriminada a niños de 1 a 4 años y adultos de 13 a 39. (23)

En 2005 se realizó una campaña de refuerzo en niños de uno a cuatro años (cobertura del 93%) para cubrir a los no vacunados por cualquier razón. (1)

En abril de 2007 se detectó otro brote que afectó en el 96% a hombres, identificándose como causal al genotipo 28, que había circulado en Brasil y Europa. Por esta razón, se realizó una campaña de vacunación a varones de 19 a 29 años. (1)

Para el 2008 en ciertos países en vía de desarrollo, el virus continuaba circulando de modo inquietante. (31)

Se esperaba que entre los años 2010 y 2015 más países de Europa y América eliminaran la rubéola de su territorio. (33)

Características

El agente etiológico es el virus de la rubéola, un virus ARN del genero *Rubivirus*, de la familia *Togarividae*. (1, 7, 13, 23)

Es sensible al calor, luz ultravioleta y a los extremos de pH, pero es relativamente estable a temperaturas frías. (23)

Es el único exponente de este género y no presenta reacción serológica cruzada con otros virus de la familia. Existe sólo un serotipo de virus rubéola. (1, 7)

Es un virus esférico de 60nm cuyo ARN genómico –una hebra de polaridad positiva- se encuentra en el interior de una nucleocápside icosaédrica, de 30nm, a su vez rodeada por una envoltura lipoproteica con espículas. Posee tres polipéptidos estructurales: las glicoproteínas E1, E2 y la proteína de la cápside C. Además, posee proteínas no estructurales que participan en la replicación y transcripción (Figura 4). (1, 7)

El virus se replica en el citoplasma y emerge por yemación de la membrana celular, llevando consigo lípidos celulares y proteínas virales. (1)

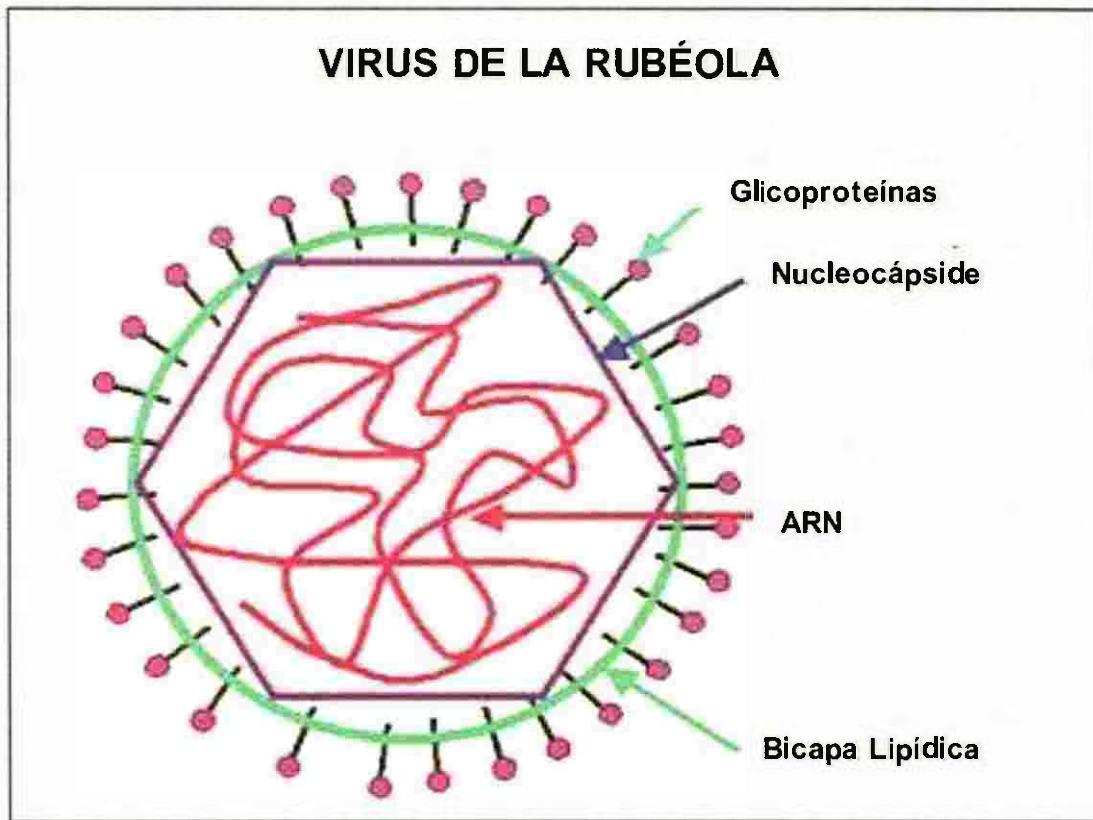


Figura 4. Estructura del virus de la rubéola. Fuente:(42)

Epidemiología

La rubéola es una enfermedad de distribución mundial, aparece en epidemias cuando se acumula suficiente número de susceptibles. La epidemiología de la rubéola ha variado desde la utilización de la vacuna de forma generalizada. (23) El único reservorio y fuente de infección del virus es la especie humana. (7, 23)

Patogenia

El virus se multiplica en el epitelio del tracto respiratorio, que constituye la puerta de entrada, y en los nódulos linfáticos locales, pasando luego a la sangre. La viremia permite

la llegada del virus a la piel, al aparato respiratorio, al sistema nervioso y a otros órganos.
(1)

Factores de Riesgo

La asistencia a guarderías puede considerarse un factor de riesgo para contraer la enfermedad. La introducción del virus en estas instituciones supone el desencadenamiento de un brote epidémico. En mujeres embarazadas no inmunizadas es un factor de riesgo muy importante, por la posibilidad de provocar al embrión el Síndrome de Rubéola Congénita hasta en un 80% de los casos si la infección se adquiere en las primeras ocho semanas de embarazo. (13)

Transmisión

Es un virus moderadamente contagioso que se adquiere por vía respiratoria a través de la inhalación de gotitas de secreciones respiratorias, también se puede transmitir por las manos del enfermo, el cual contamina las superficies a su alcance o directamente a sus contactos y por vía trans-placentaria (Figura 5). (7, 23)

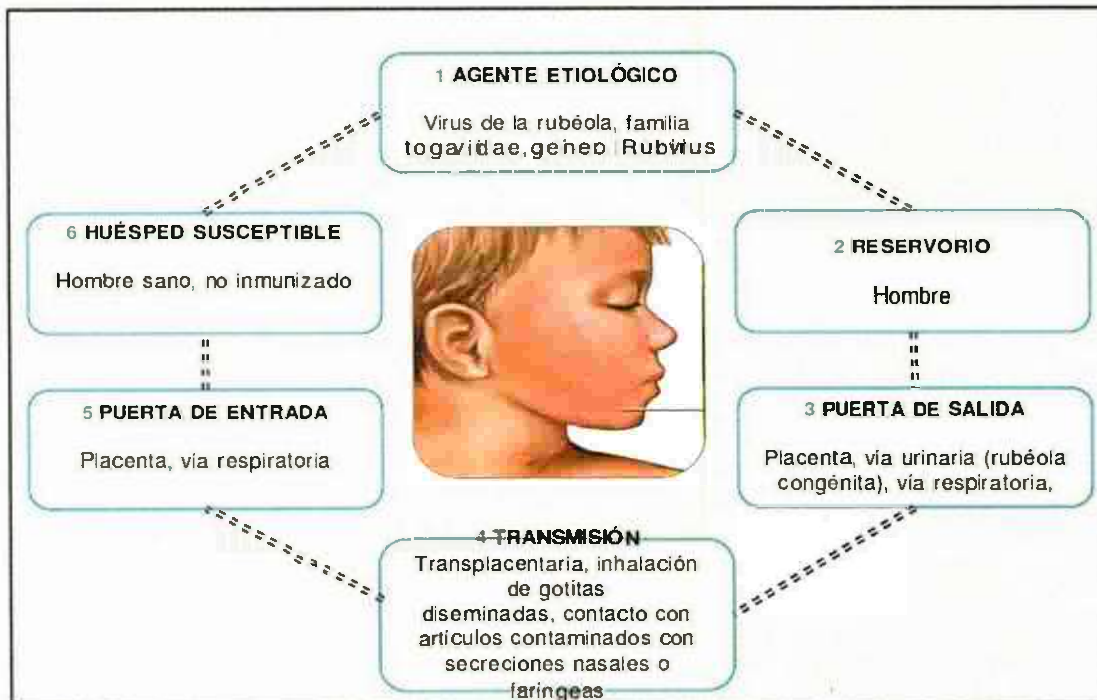


Figura 5. Transmisión del virus de la rubéola. Fuente: (38)

Presenta un periodo de incubación de 2 a 3 semanas y el momento de mayor infección coincide con la aparición del exantema, pero el riesgo de contagio puede abarcar desde una semana antes hasta una semana después de que se presenta el mismo. (13, 23, 25)

La transmisión presenta una variación estacional con exacerbaciones en los meses de primavera, misma que ha ido atenuándose gracias a la vacunación masiva.

Grupos con Mayor Riesgo de Contraer y Transmitir este Trastorno

Trabajadores de la salud, magisterio, turismo y estancias infantiles, además de los trabajadores de plantaciones agrícolas e industrias maquiladoras en estados como Aguascalientes, Baja California, Tamaulipas, Sinaloa y Sonora, sitios que pueden atraer a individuos susceptibles provenientes de áreas rurales marginadas de otros estados del país. (9)

Inmunidad

Las primeras líneas de defensa contra el agente están dadas por las barreras fisiológicas de los lugares de infección. (1)

La piel y las barreras mucosas (gastrointestinal, respiratoria, cilios, secreciones glandulares, conjuntiva) conforman el primer obstáculo que deben sobrepasar los agentes infecciosos para ingresar al hospedero. Su integridad impide eficazmente el ingreso de los virus. Una vez implantado en el huésped, el mecanismo de defensa que aparece primero es el interferón, al cual el virus de la rubéola es bastante susceptible. (1)

La inmunización es la mejor medida de prevención contra la rubéola. Con este fin se han elaborado varias vacunas que difieren en su modo de preparación y en el grado y tipo de inmunidad que pueden conferir al huésped. (23)

La infección natural induce una inmunidad permanente, mientras que la vacuna sólo protege por años. A los pocos días del exantema aparece una respuesta humoral de IgM y poco después de IgG. La IgM alcanza su máximo a los diez días y persiste por semanas o meses, mientras que la IgG se mantiene por años. Se han detectado anticuerpos luego de catorce años de la vacuna. (1)

La respuesta inmune celular también es detectable por años. En casos aislados se ha demostrado reinfección tanto después de la infección natural como de la vacuna, que generalmente es subclínica y excepcionalmente se acompaña de viremia, solo puede detectarse por métodos serológicos. (1)

El grado de protección frente a la rubéola varía entre diferentes países dependiendo del tipo de vacunación (generalizada o no) y nivel previo de circulación natural del virus. (24)

Aspectos Clínicos

El cuadro clínico suele iniciar con un periodo prodrómico, más frecuente en jóvenes y adultos, dentro del cual se presenta fiebre ligera, dolor de garganta, ojos rojos con o sin dolor, cefalea, anorexia e inicios de linfadenopatía. En los niños, la primera manifestación clínica suele ser el exantema, que comienza en la cara y cuello, es un exantema maculopapular, color rosado, pequeño que se distribuye de manera centrífuga hasta abarcar el tronco y las extremidades; a medida que progresa suele desaparecer de las zonas previamente afectadas, por lo que, el cuerpo completo no se afecta al mismo tiempo. Al tiempo que aparece el exantema pueden presentarse pequeñas lesiones mucosas en la garganta, color rojizo o pequeñas lesiones hemorrágicas en el paladar blando. La duración del exantema es generalmente 3 días, y suele resolver sin descamación (Figura 6). (1, 23)

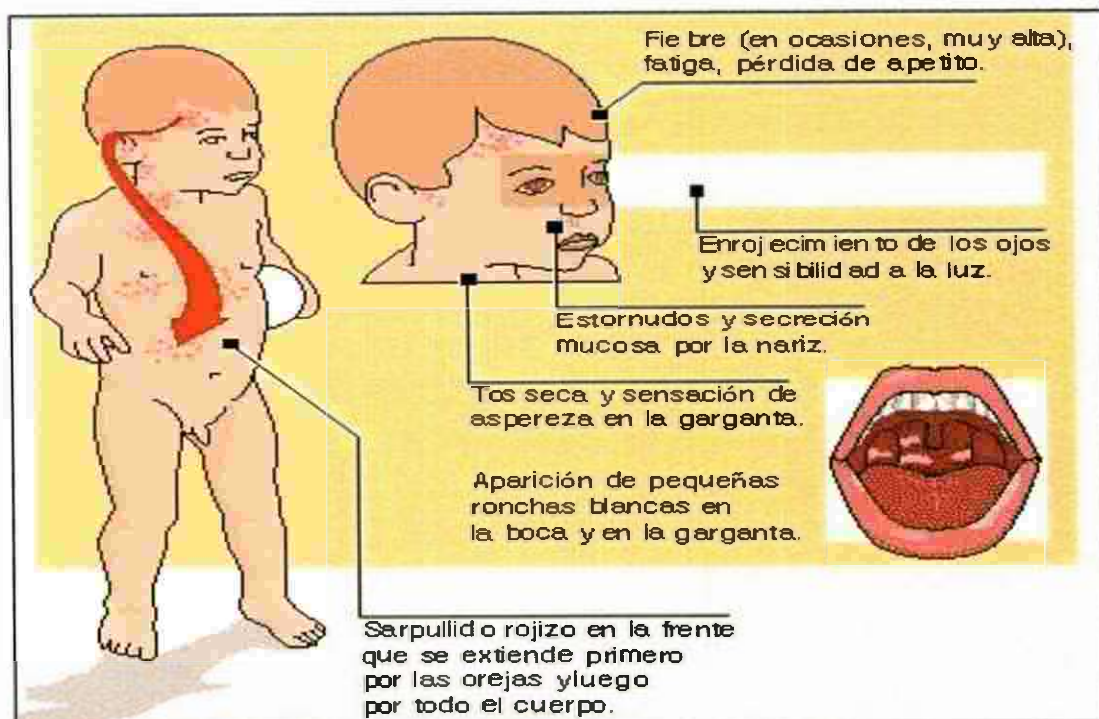


Figura 6. Síntomas de la rubéola. Fuente: (35)

En general, el proceso de la Rubéola es benigno y autolimitado con escasa afección del estado general. Los adultos infectados, con mayor frecuencia mujeres, pueden padecer artritis y dolores articulares, por lo general de 3 a 10 días, su incidencia aumenta con la edad. (23)

La evolución por lo general es benigna, con mejoría en pocos días. El problema de la rubéola reside en que si afecta a una embarazada. (1)

Diagnóstico de Laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de la rubéola se basa en el uso de procedimientos directos (cultivo y pruebas para detección del genoma del virus) o indirectos (que determinan la respuesta serológica del huésped). (25)

El diagnóstico se realiza por las características del exantema, su distribución y progresión, además del cuadro clínico. Aunque el aislamiento viral es difícil y está restringido a laboratorios virológicos, el virus puede aislarse a partir de frotis faríngeos, orina u otros fluidos corporales durante la fase de viremia; sin embargo, la prueba más utilizada es la determinación de los títulos de anticuerpos específicos mediante el test de la inhibición de la hemaglutinación (TIA). (1, 13, 23, 25)

El estudio por serología (ELISA o inhibición de la hemaglutinación) determina IgG e IgM en muestras únicas o pareadas según las circunstancias. La detección de IgM o de seroconversión por IgG implica infección reciente. (1, 25)

La detección de IgM específica o la elevación progresiva de IgG sirve para establecer un diagnóstico seguro y se puede realizar a partir de las 72 horas de iniciado el proceso. (1, 13)

En algunas circunstancias es importante confirmar el diagnóstico de rubéola, pues los elementos clínicos y epidemiológicos no son suficientes. Los exámenes virológicos deben ser considerados en caso de requerirse conocer el estado inmune de una mujer en edad fértil, de estudio de infección durante el embarazo, de estudio en niños con posible

rubéola congénita, y para realizar una vigilancia integrada de sarampión-rubéola frente a casos sospechosos. (1)

En la actualidad hay disponibles métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por transcripción inversa (RT-PCR) destinados a la amplificación del genoma vírico. (25)

Tratamiento no Farmacológico

La rubéola no tiene un tratamiento específico, habitualmente es sintomático. (1, 13, 23)

El tratamiento de la infección aguda de rubéola son medidas generales:

- Se recomienda mantener aislamiento para evitar contagio
- En caso de presencia de fiebre, controlar con medios físicos
- Alimentación habitual
- Baño diario con agua tibia (no tallar la piel)
- Reposo. (1)

Tratamiento Farmacológico

Tratamiento sintomático, aunque en la mayoría de los casos no se requiere ningún medicamento, la enfermedad generalmente es benigna. (1)

Incidencia

La rubéola tiene una distribución mundial. Puede ocurrir en todos los continentes y poblaciones, independientemente de raza, sexo, edad, y nivel socioeconómico. (4, 5, 31)

A menor prevalencia de anticuerpos contra la rubéola en una población, mayor es el riesgo de que ocurra la enfermedad, llegando incluso a existir la probabilidad de un brote epidémico. (10)

La incidencia de rubéola varía en relación con la edad, pero igualmente, según la zona geográfica y en particular de su política de vacunación (Figura 7). (31) En la mayoría de los países la rubéola se presenta con alternancia de periodos de endemidad con brotes epidémicos. (1) La mayor incidencia ocurre durante los meses de primavera, en los países de climas templados, aunque la infección está presente durante todo el año. (4, 23)

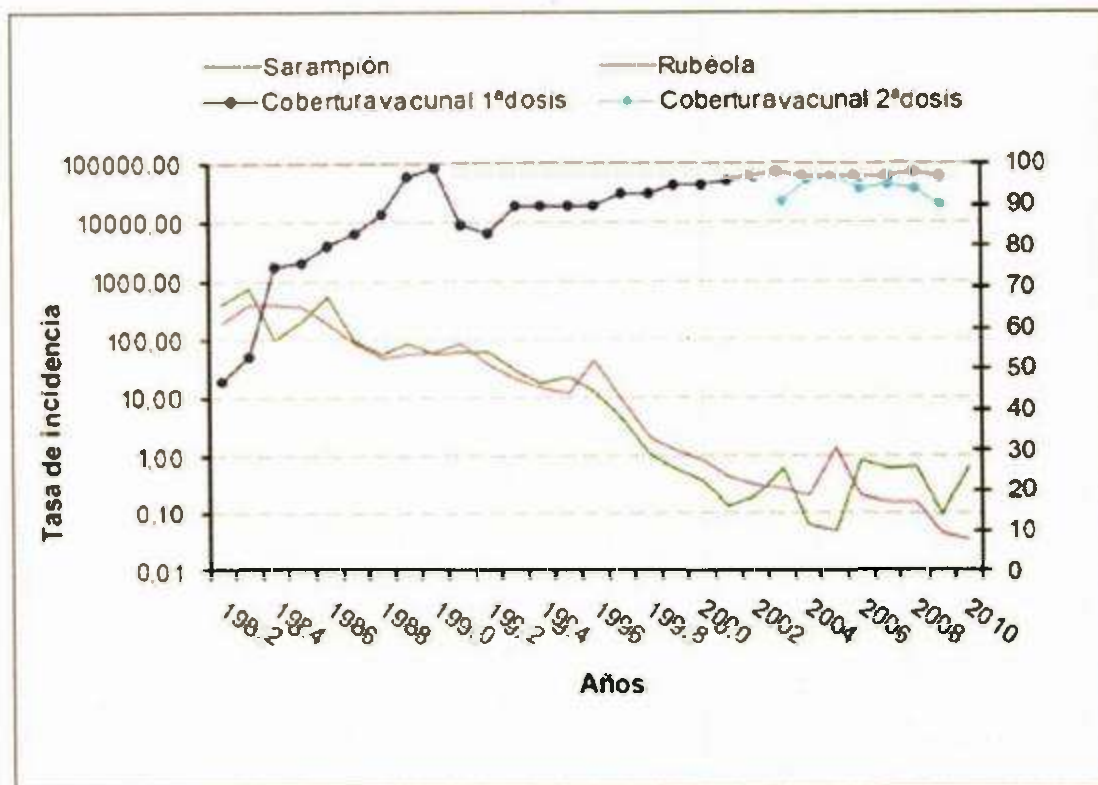


Figura 7. Incidencia de casos de sarampión y rubéola y coberturas de vacunación con triple vírica. Fuente (44)

La distribución geográfica por estado de la República Mexicana de la incidencia de la rubéola no es homogénea ni en espacio ni en tiempo. (12)

Existe una incidencia importante de esta patología en la atención primaria, si bien, la mayoría son leves, auto limitadas y no precisan un diagnóstico específico. (23) La repercusión más grave de la infección en todos los países del mundo ha sido la rubéola congénita. (1, 23)

Prevención

La prevención se basa en la inmunización activa con vacuna viva atenuada (cepa RA27 /3), incluida en la vacuna trivirica Sarampión-Rubéola-Parotiditis (SRP), que se aplica desde 1990 como parte del Programa Ampliado de Inmunizaciones en dos dosis, a los doce meses y a los seis años de edad. (1)

Medidas Generales

Evitar el contagio:

- Aislamiento en casa
- Evitar contacto con mujeres embarazadas. (2)

Vacunación

Para asegurar una adecuada protección con la vacuna se deben aplicar en los niños dos dosis de la vacuna combinada contra sarampión, paperas y rubéola (también llamada vacuna triple viral), ya que esta combinación ha probado mayor seroconversión y es bien tolerada. (2)

La vacuna es aplicada a un mayor número de niños, adolescentes y a mujeres en edad fértil en países industrializados. (2)

El esquema recomendado para la aplicación de la vacuna combinada es:

- Primera dosis, entre los 12 y 15 meses
- Segunda dosis entre los 4 y 6 años. (32)

Hoy en día la vacunación es una medida preventiva que tiene como objetivo disminuir considerablemente el número de casos, siendo su mayor objetivo erradicar del planeta el virus de la rubéola y evitar el Síndrome de Rubéola Congénita (Figura 8).(23, 33)

Según Kaune V, (2013). Las campañas de vacunación han disminuido considerablemente en enfermedades como el sarampión y la rubéola. (13)

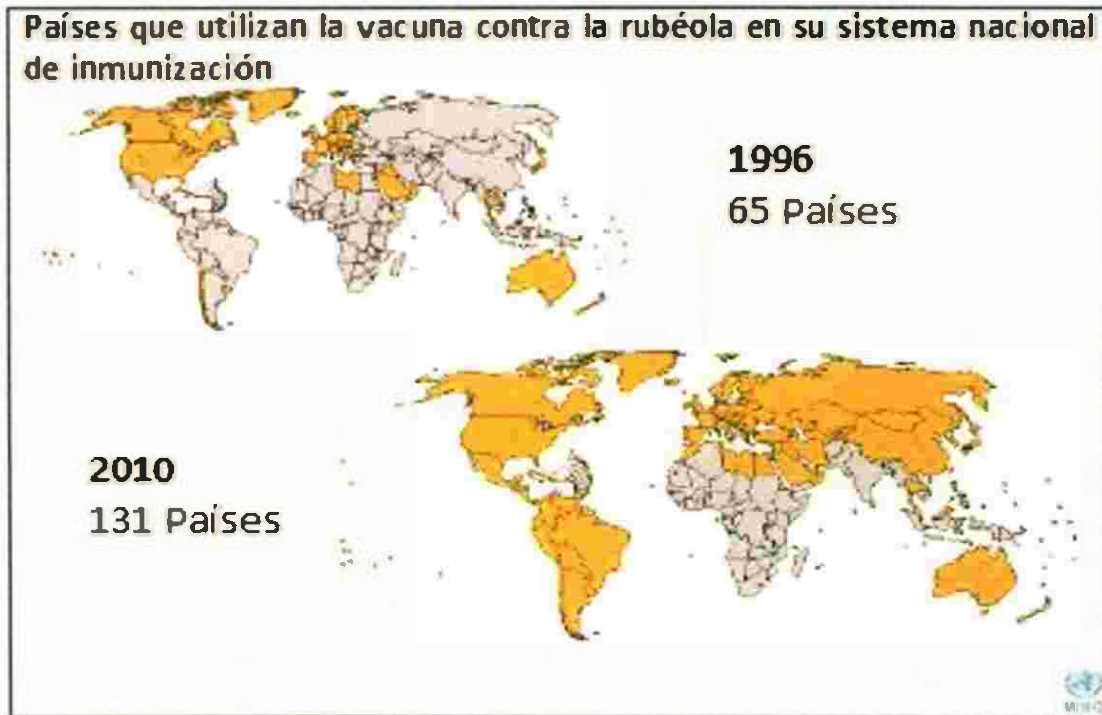


Figura 8. Países que utilizan la vacuna contra la rubéola en su sistema nacional de inmunización. Fuente (45)

RUBÉOLA DURANTE EL EMBARAZO

La rubéola durante el embarazo es la infección por virus de la rubéola que se adquiere desde el momento de la concepción hasta el nacimiento del niño. La infección puede o no ser evidente. (34)

La importancia clínica y epidemiológica de la rubéola radica en el daño que llega a ocasionar en los fetos de mujeres complicadas con esta infección viral durante la gestación. (10)

La infección placentaria durante el primer trimestre del embarazo produce compromiso fetal en más de un 50% de los casos, abarcando distintos órganos y persistiendo el virus hasta el nacimiento, cuando puede encontrarse en faringe, recto y orina del recién nacido. (28)

El virus de la rubéola adquirido en el curso del embarazo puede causar muerte fetal, aborto espontáneo o el nacimiento de un neonato con graves o mínimas malformaciones. (2)

La importancia de prevenir la presencia de rubéola en la mujer embarazada es evitar que su hijo presente Síndrome de rubéola congénita. (34)

En la medida en que aumentan los casos de rubéola, se incrementa el riesgo de que se presenten casos de SRC. (10)

La infección natural confiere inmunidad permanente, aunque se han registrado casos de reinfección documentados serológicamente después de una infección natural o después de la vacunación, por lo que se debe tener presente esta enfermedad durante la atención del embarazo ya que existe la posibilidad de reinfección durante la gestación. (34)

Patogenia

La viremia materna se produce entre cinco y siete días después de la inoculación materna, el virus se propaga a través de la placenta por vía hematológica, lo que lleva a la viremia fetal que da lugar a una infección diseminada, con afectación de órganos fetales en desarrollo, incluyendo aborto involuntario, muerte y diversos efectos teratogénicos. La cronología es el elemento crucial en la patogenia de la rubéola congénita. (17)

El virus se puede replicar en casi todos ellos, y aunque no es citolítico, altera a veces el crecimiento normal, las mitosis y la estructura de los cromosomas. Todo ello conduce a un desarrollo anómalo, al crecimiento fetal retardado y a una serie de defectos teratogénicos asociados a esta infección. (17)

La naturaleza de la enfermedad viene determinada por el tejido afectado y por el momento de la gestación en que se produjo la infección (Figura 6). (17)

Complicaciones de la Rubéola Durante el Embarazo

La rubéola en la mujer embarazada se presenta como una enfermedad benigna, las complicaciones las presenta el feto, y serán más graves cuanto menor sea la edad gestacional en la que se adquiere la infección, provocando abortos o el Síndrome de Rubéola Congénita en el que se pueden encontrar una o varias alteraciones morfológicas. (13, 34)

Si la infección materna ocurre en el primer trimestre del embarazo, prácticamente todos los neonatos muestran signos serológicos de una infección intrauterina y la mayoría presenta una o varias anomalías congénitas. (2)

Si se contrae la infección por rubéola durante el primer o segundo trimestre de gestación, se sugiere la interrupción del embarazo. (2)

Diagnóstico Clínico

Interrogatorio y exploración física:

- Preguntar si ha padecido rubéola
- Contacto reciente (menos de tres semanas) con un enfermo de rubéola
- Preguntar si cuenta con la aplicación de la vacuna contra la rubéola
- Preguntar si la paciente embarazada presenta manifestaciones clínicas sugestivas de rubéola
- Realizar evidencia clínica y de laboratorio de confirmación. (34)

Pruebas Diagnósticas

Pruebas de Diagnóstico en la Embarazada

- Determinación de anticuerpos IgM: se realiza dentro de los 4 ó 5 días siguientes a la aparición de la erupción. Una prueba positiva de anticuerpos IgM específicos para rubéola es suficiente para confirmar el diagnóstico.
- Determinación de anticuerpos IgG: se realiza en la fase aguda de la enfermedad y en la fase de convalecencia; será positiva si se encuentra un incremento de 4 veces (mínimo) el título de anticuerpos entre la primera y la segunda toma; la primera muestra se debe tomar entre el día 7 y 10 después del inicio del exantema y la segunda muestra entre 7 y 14 días después de la toma de la primera muestra. Niveles mayores a 0.2 mg/dl se consideran positivos.
- Aislamiento del virus: se puede aislar de secreción de garganta, secreción de fosas nasales, sangre, orina y líquido cefalorraquídeo. Los mejores resultados se obtienen del frotis de secreción de garganta. Las muestras deben obtenerse dentro de los 4 días siguientes a la aparición del exantema. Las muestras se deben guardar por un mínimo de 8 semanas en condiciones de cultivo, antes de considerar la prueba de aislamiento del virus negativa.

- Detección del virus por TR-PCR: esta prueba detecta la presencia del virus a partir del cultivo de tejidos o directamente de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo.

Las muestras deben obtenerse lo más pronto posible después del inicio del exantema. Las muestras más apropiadas para esta prueba son secreción de garganta y líquido cefalorraquídeo. (34)

Las pruebas serológicas para rubéola las solicitará el médico de primer nivel en conjunto con el epidemiólogo. (34)

Pruebas de Diagnóstico en el Feto

Las pruebas para conocer si el feto ha estado en contacto con el virus son RT-PCR y/o aislamiento del virus en:

- Vellosidades corionicas; la muestra se obtiene por biopsia entre la semana 10 y 12 de gestación, lo que permite una detección más temprana que la realizada en otro tipo de muestras. Algunos estudios han reportado que esta técnica es superior a la realizada en líquido amniótico.
- Líquido amniótico; se toma la muestra entre la semana 14 y 16 de gestación: la técnica por la que se toma la muestra es por amniocentesis.
- Sangre; la muestra se obtiene por cordocentesis entre la semana 18 y 20 de gestación.

Los procedimientos para obtener muestras en el feto deben ser realizados por un médico especialista en medicina perinatal, con adiestramiento previo en la realización de estos procedimientos y estar plenamente justificados ya que pueden presentarse complicaciones secundarias a los procedimientos (Tabla 5). (34)

Tabla 5. Serología de rubéola materno-fetal. Fuente: (30)

Edad gestacional	IgM	IgG
23 semanas	0.25	12.4
25 semanas	0.90	34.6
Sangre de cordón umbilical	0.32	-

Tratamiento

Desafortunadamente aún no existe tratamiento para la infección por rubéola en la mujer embarazada, por lo que hasta el momento la prevención sigue siendo la mejor estrategia para evitar la infección. (34)

Medidas para Evitar la Rubéola Durante el Embarazo

- Vacunación infantil universal
- Asegurarse que las mujeres sean inmunes antes de que lleguen a la edad reproductiva, si hay duda evaluar el estado de inmunidad para rubéola y si es el caso proporcionar vacunación.
- Las mujeres que deseen embarazarse deben ser asesoradas y determinar su condición de inmunidad para rubéola y recibir la vacuna si es necesario por lo menos un mes antes del embarazo.
- A la mujer embarazada sin inmunidad para rubéola, se le indica evitar el contacto con las personas con rubéola confirmada, probables o sospechosos (Figura 9).
- Todas las mujeres en edad fértil que laboran en áreas de salud deben estar inmunizadas.
- La vacuna con virus vivos o virus atenuados está contraindicada durante el embarazo. (34)



Figura 9. Prevención frente al virus de al rubéola. Fuente: (37)

Vacunación Durante el Embarazo

La vacunación frente a rubéola durante el embarazo no parece incrementar el riesgo de eventos adversos durante la gestación o nacimiento. Estudios realizados por el CDC en 1976 para valorar el riesgo de SRC tras la vacunación frente a rubéola en mujeres embarazadas concluyeron que el riesgo máximo de infección fetal estaba entre un 5 y 10%, aunque probablemente el riesgo real fuera menor. (20)

Incidencia

La incidencia de rubéola en el embarazo depende del número de mujeres embarazadas que son susceptibles a la infección viral. (10)

SINDROME DE RUBÉOLA CONGÉNITA (SRC)

El Síndrome de la Rubéola Congénita se presenta cuando la madre del niño adquiere la infección poco antes de la concepción o durante la gestación. (33) Su distribución es mundial y posee características endemo-epidémicas en países que no cuentan con vacuna contra la rubéola. (8)

El SRC tiene trascendencia epidemiológica por las complicaciones graves que puede presentar el feto y el recién nacido. (21) El Síndrome de Rubéola Congénita (SRC), causa importante de defectos congénitos graves, sigue siendo un problema de salud pública en un número significativo de países. (17)

El diagnóstico de rubéola congénita adquiere importancia en 1941 cuando Gregg, un oftalmólogo australiano, asoció la adquisición de la rubéola por el feto durante el embarazo con el desarrollo de cataratas y cardiopatías congénitas. En esa época no se había aislado el virus, lo que se logró en 1962. (1)

Desde entonces y gracias al desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico se reconoció la magnitud y el impacto de la infección intrauterina por el virus rubéola. (1)

Desde el uso universal de vacunación en los lactantes y escolares en las últimas décadas, la epidemiología de la rubéola ha cambiado de modo tal que la circulación del virus silvestre ha disminuido en forma significativa, especialmente en mujeres en edad fértil menores de veinte años. (1)

Definición de caso de Síndrome de Rubéola Congénita según la OMS

Para los fines de seguimiento de las estrategias de salud se clasificaron los casos índices en tres categorías:

- 1. Caso sospechoso:** Todo lactante menor de 1 año en que un profesional de la salud sospeche SRC. En particular cuando presente enfermedad cardíaca y/o sospecha de sordera y/o uno o más de los siguientes signos oculares: cataratas,

disminución de la visión, nistagmos, estrabismo, microftalmos, glaucoma; o cuando la madre tenga historial de sospecha o confirmación de rubéola durante el embarazo, aún con RN sin signos de este síndrome.

- 2. Caso confirmado:** Lactante con diagnóstico de dos complicaciones especificadas en A o una de sección A y una de sección B:

A: cataratas, glaucoma congénito, cardiopatía congénita, hipoacusia, retinopatía pigmentaria.

B: Púrpura, esplenomegalia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalitis, radiolucencia ósea, ictericia que inicia en las primeras 24 h de vida.

- 3. Caso confirmado por laboratorio:** Lactante con anticuerpos IgM (+) a virus rubéola que tiene confirmación clínica del síndrome.

- 4. Infección congénita por rubéola:** Lactante con anticuerpos IgM (+) a rubéola que no tiene clínica confirmada del síndrome.(7, 21, 25)

Patogenia

Si una mujer embarazada es infectada con el virus rubéola, generalmente la infección será asintomática. La transmisibilidad al feto depende de la edad gestacional al momento de la infección materna. (1)

La infección en los primeros meses de embarazo conlleva un alto riesgo de paso del virus a través de la placenta durante la viremia, con potencial daño al embrión (Figura 10). (1)

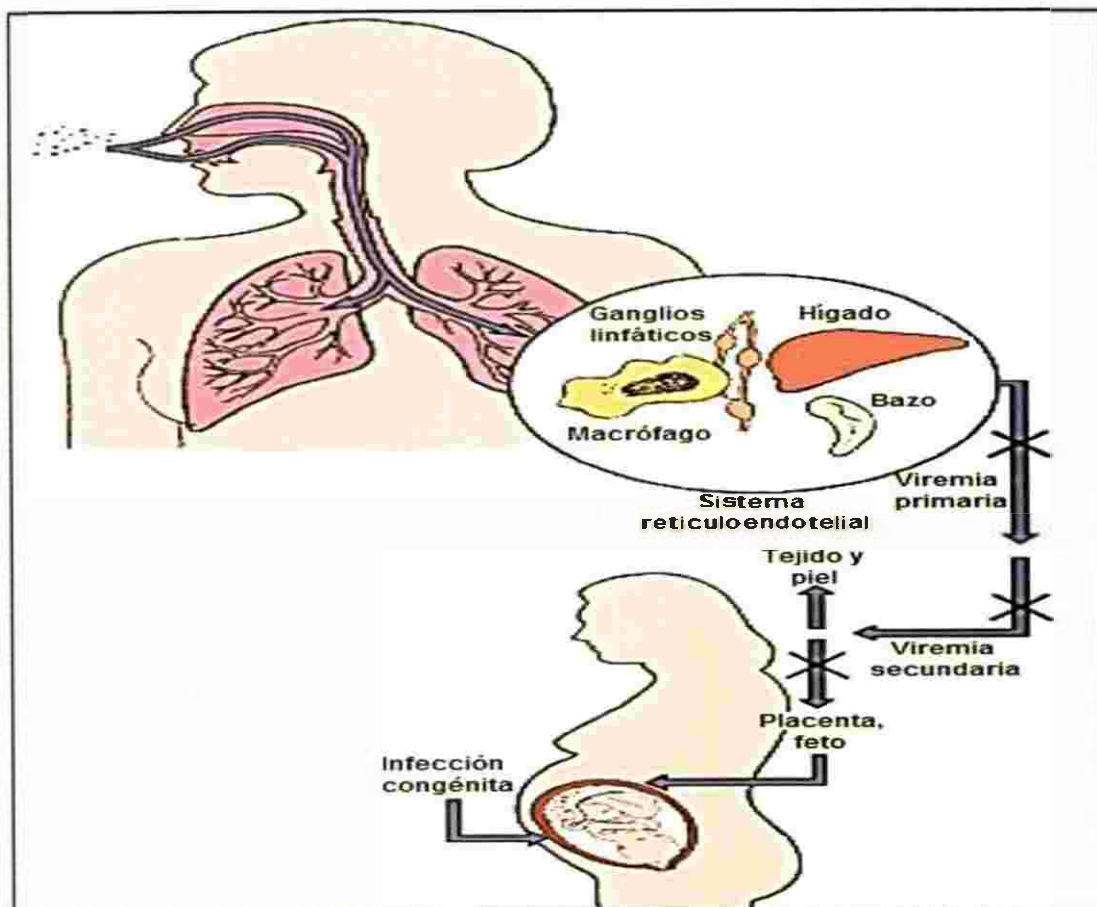


Figura 10. Mecanismo mediante el cual el virus traspasa la placenta. Fuente: (36)

El riesgo de infección congénita dura todo el embarazo, varía según el trimestre de embarazo en el que se adquiere:

- Primer trimestre (80%)
- Segundo trimestre (25%)
- Tercer trimestre (35% antes de la semana 27-30) y después de la semana 36 (100%). (13, 34)

La gravedad de la infección fetal depende entonces de la edad gestacional en que el feto es expuesto a la infección por el virus rubéola y es mayor mientras más inicial es el embarazo (Tabla 6). (1)

- Antes de la semana 11 (90%)

- Entre las semanas 11 y 12 (33%)
- Entre las semanas 13 y 14 (11%)
- Entre las semanas 15 y 16 (24%)
- Después de la semana 16 (0%). (33, 34)

Tabla 6. Riesgo de síndrome de rubéola congénita (SRC) durante el embarazo. Fuente: (30)

Edad gestacional (semanas)	Riesgo de transmisión Vertical (%)
6-8	100
8-12	80
13-16	45 - 50
17-20	6
21	0

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de las infecciones congénitas están influenciadas por múltiples factores independientes entre sí, como el efecto del patógeno sobre la organogénesis, el momento en que ocurre la infección respecto a la edad gestacional, la presencia o ausencia de inmunidad materna y el modo de adquisición de la infección. (7)

El síndrome de rubéola congénita, descrito originalmente en 1941, consiste en una constelación de defectos congénitos como cardiopatía, alteraciones oculares y de la audición, con o sin retardo mental y microcefalia. El virus de la rubéola puede infectar todos los órganos del feto, por lo que las manifestaciones clínicas pueden ir desde abortos o mortinatos, hasta recién nacidos con distintas expresiones del compromiso de los diversos parénquimas, incluyendo infección asintomática aparente, que puede manifestarse más tardíamente por hipoacusia o sordera (Figura 11). (1, 7, 11, 13, 28)

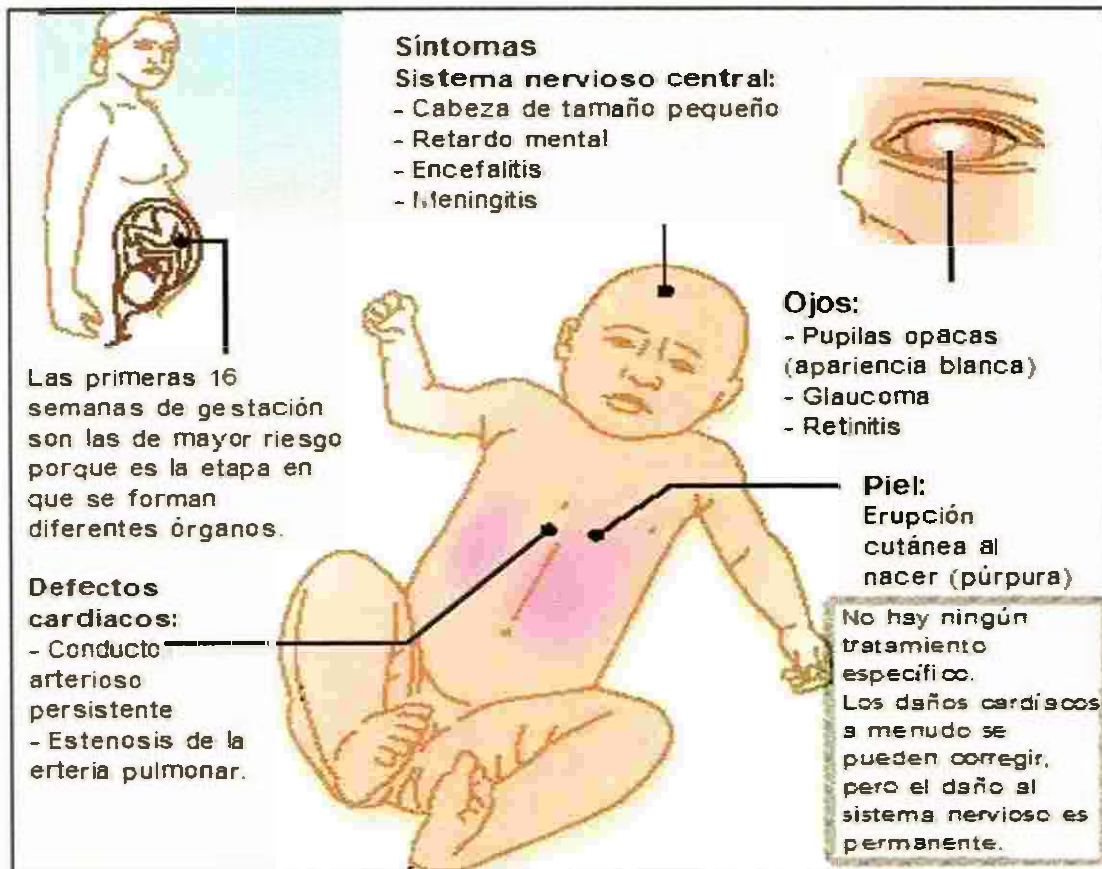


Figura 11. Manifestaciones clínicas del Síndrome de Rubéola Congénita. Fuente: (41)

Las manifestaciones del recién nacido sintomático se clasifican en transitorias y permanentes. (1, 11, 28)

Manifestaciones Transitorias

Incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, hepatitis aguda, ictericia, trombocitopenia con petequias o púrpura, anemia hemolítica, exantema, adenopatías, neumonía intersticial, miositis, miocarditis, diarrea, alteraciones óseas. Estas manifestaciones se asocian a retardo de crecimiento intrauterino en el 50% de los casos. Son autolimitadas y se resuelven en un período de días a semanas. (1, 11, 28)

Manifestaciones Permanentes

Corresponden a las cardiopatías congénitas, cataratas y anomalías del sistema nervioso central (Figura 12). La cardiopatía congénita se presenta en más del 50% de los fetos infectados durante el primer trimestre, de las cuales las más frecuentes son *ductus* arterioso, estenosis de arteria pulmonar y estenosis de válvula pulmonar. El compromiso ocular más común es la retinopatía, seguido por cataratas y microftalmia. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es variado y depende de la magnitud del compromiso meningoencefálico. La secuela más frecuente es la hipoacusia y sordera, que pueden ocurrir hasta en el 80% de los niños infectados, incluso hasta las veinte semanas de vida, dada la vulnerabilidad del órgano de Corti. (1, 11, 28)

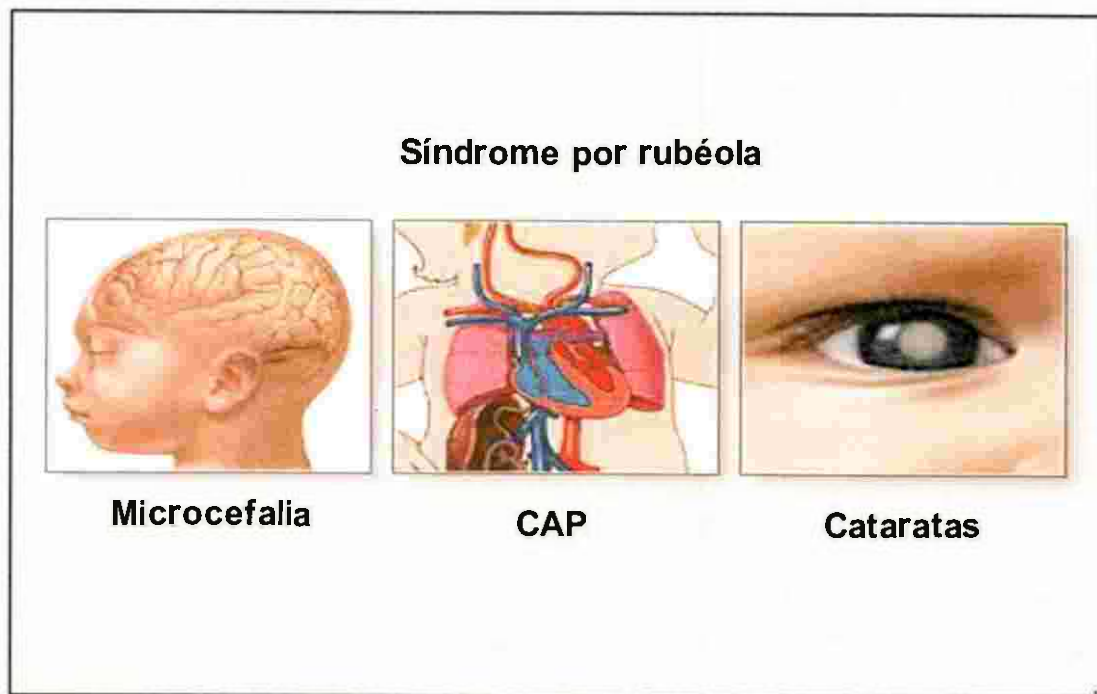


Figura 12. Síndrome de la Rubéola Congénita. Fuente: (39)

Es importante señalar que en el SRC, además de los defectos congénitos transitorios y permanentes, existen manifestaciones ausentes al nacimiento pero que se hacen evidentes con el desarrollo y crecimiento de los niños infectados, como son los

casos de retraso psicomotor, alteraciones psiquiátricas, anormalidades endócrinas, diabetes *mellitus*, tiroiditis y encefalitis esclerosante subaguda (Tabla 7). (1, 10, 11, 28)

Tabla 7. Cuadro clínico de rubéola congénita según diferentes estudios. Fuente: (1)

<i>Signos y síntomas</i>	<i>Rudolph (1965)</i>	<i>Plotkin (1965)</i>	<i>Hortsmann (1965)</i>
Bajo peso al nacer	80%	57%	50%
Púrpura	80%	43%	50%
Trombocitopenia	80%		50%
Hepatomegalia	80%	33%	55%
Esplenomegalia	70%		
Cardiopatía	70%	67%	86%
Defecto ocular	45%	76%	66%
Alteración Rx huesos	60%	33%	

Tiempo de Exposición Prenatal y Manifestaciones Clínicas

- Enfermedad cardíaca: semana 3 a 9
- Hallazgos oculares: semana 4 a 9 (pico a la semana 8)
- Sordera: semanas 7 a 16
- Retardo psicomotor: semanas 7 a 16. (28)

Diagnóstico

La sospecha de infección por el virus rubéola se basa en la presencia de algunas de las manifestaciones clínicas descritas en el recién nacido, especialmente cuando existe el antecedente materno de infección por rubéola o contacto con casos de rubéola durante el embarazo. Las manifestaciones clínicas no son específicas de rubéola, por lo que siempre deben descartarse otros microorganismos causantes de infecciones congénitas. (1)

Cabe destacar que la sospecha diagnóstica en el estudio ultrasonográfico prenatal de SRC comparte hallazgos imagenológicos con el síndrome de TORCH, siendo los signos de mayor importancia las cardiopatías congénitas, calcificaciones intracerebrales, restricción del crecimiento intrauterino, microcefalia e hidrocefalia. (7)

La confirmación final del diagnóstico depende del aislamiento del virus o de los procedimientos inmunológicos. (7)

El SRC puede diagnosticarse por la presencia de la triada clásica de signos clínicos: catarata, cardiopatía y sordera. (7) Sin embargo, muchos niños tienen solamente una de estas manifestaciones, que además pueden aparecer tardíamente. Por otra parte, estas manifestaciones también pueden tener origen en otros agentes. Por esta razón la confirmación diagnóstica por el laboratorio es indispensable. (21)

El diagnóstico de SRC debe realizarse durante el primer mes de vida con la finalidad de iniciar el tratamiento de estimulación temprana, para limitar las secuelas. (33)

Diagnóstico en la Embarazada

Se hace habitualmente por serología determinando IgG e IgM (ELISA o IHA). El momento de la toma de muestra y el número e intervalo entre ellas es fundamental para interpretar los resultados. Debe considerarse el periodo de incubación (10-21 días) y el momento de detección de anticuerpos en la infección (5-10 días desde que aparece el exantema) y la fecha de posibles contactos. (1, 7) Este último factor depende de la actividad de la embarazada, pues como la rubéola frecuentemente es subclínica, la fecha y la intensidad de los contactos pasan desapercibidos; en consecuencia, el riesgo es diferente, por ejemplo, para una dueña de casa que para una profesora o una auxiliar de párvulos. Por estas razones, las muestras se toman cada siete a catorce días para confirmar la inmunidad previa de la embarazada o la seroconversión indicadora de infección reciente. (1)

El estudio debe ser acucioso, porque si bien el problema es actualmente poco frecuente, la angustia de la pareja y la posibilidad de recurrir al aborto exigen una respuesta rápida del laboratorio. (1)

En aquellos casos en que la determinación de la IgG es positiva y la IgM negativa, pero existe una fuerte sospecha de exposición a rubéola, la determinación de avididad de la IgG es de utilidad para estimar el tiempo de producción de la IgG (madurez de la IgG), dilucidando si se trata de una infección reciente o antigua. (1)

Diagnóstico en el Recién Nacido

El diagnóstico se realiza por la determinación de IgM específica en sangre o por la demostración de IgG sérica persistente entre los seis y 12 meses de vida. Adicionalmente, para confirmar la infección, puede realizarse proteína C reactiva en orina, líquido cefalorraquídeo y sangre hasta el año de vida. (7) La presencia de IgM en el recién nacido confirma el diagnóstico, pero su sensibilidad es de alrededor del 50%. El seguimiento de los títulos en el tiempo de la IgG confirma el diagnóstico porque los anticuerpos maternos deben desaparecer entre los tres a seis meses de edad en la mayoría de los niños que no ha sido infectado. Así, un ascenso mantenido apoya el diagnóstico de infección congénita, aunque en forma tardía. (1)

La mayoría de los recién nacidos afectados presenta serología IgM frente a rubéola positiva durante los primeros 6 meses y el 60% permanecen con serología IgM positiva los 6 meses siguientes. (21) Estos niños pueden excretar grandes cantidades de virus durante más de un año, en las secreciones laríngeas y la orina, por lo que pueden transmitir la infección a sus contactos. (21)

Tratamiento

No existe tratamiento disponible para la madre durante la infección aguda ni para el recién nacido infectado por lo que todos los esfuerzos terapéuticos deben estar puestos

en la profilaxis con vacuna durante la infancia y durante las campañas periódicas de vacunación realizadas para tal efecto. (7)

El recién nacido con sospecha o confirmación de rubéola congénita debe ser sometido a una serie de terapias destinadas al control de las manifestaciones agudas y a un programa de manejo de todas las manifestaciones asociadas a secuelas. Se requiere por lo general de un enfoque multidisciplinario y de un seguimiento a largo plazo para detectar las manifestaciones más tardías, como la hipoacusia y sordera. (1)

Prevención

Hasta el momento la prevención es la mejor estrategia para evitar los casos de Síndrome de Rubéola Congénita. (34)

No existen terapias de buena eficacia para evitar la infección congénita en una mujer embarazada que presenta rubéola. (1)

Las acciones deben destinarse a disminuir la susceptibilidad a la rubéola en mujeres en edad fértil, lo que se logra a través del uso de la vacuna trivérica (sarampión, rubéola y parotiditis) que reciben los niños al año de vida y luego alrededor de los seis a ocho años de edad. (1)

Una mujer en edad fértil seronegativa debe recibir vacuna antirrubéola antes de embarazarse y vacunar en el puerperio a toda madre que haya sido detectada como seronegativa durante el embarazo. A pesar de que la vacuna antirrubéola está contraindicada durante el embarazo, el posible efecto teratogénico de la vacuna es tan remoto que en las campañas de vacunación masiva se incluye a mujeres en edad fértil no embarazadas, pero muchas veces se vacuna a mujeres que no saben que están con un embarazo inicial, en las cuales no se han comprobado problemas. (1)

Vacunación

Los expertos en salud fomentan el uso de la vacunación contra la rubéola, con el objetivo principal de prevenir el Síndrome de Rubéola Congénita (SRC). (17)

La vacuna debe administrarse a mujeres en edad fértil con la recomendación de que eviten el embarazo hasta un mes después de la vacunación. (17)

Incidencia

Se calcula que cada año nacen en el mundo aproximadamente 100, 000 niños con Síndrome de Rubéola Congénita. (47) De los cuales se estima que 20, 000 niños que nacen con este síndrome al año pertenecen al continente americano. (8) Las máximas tasas de Síndrome de Rubéola Congénita se registran en las regiones de la OMS de África y Asia Sudoriental, en las que la cobertura con la vacuna es la más baja. (47)

La incidencia del riesgo de daño fetal por rubéola depende de la edad gestacional en la cual ocurre la infección materna. La probabilidad de infección fetal es diferente a la de afectación; la primera es más frecuente y puede presentarse en cualquier etapa del embarazo, mientras que la afectación ocurre principalmente en los casos de rubéola materna en el primer trimestre del embarazo. La infección corresponde a la presencia de anticuerpos de IgM contra rubéola en sangre del recién nacido, mientras que la afectación indica la presencia de alguna anomalía congénita producida por la infección. (10)

La incidencia de defectos congénitos es del 65 a 85% en los dos primeros meses de gestación y del 30 a 35% en el tercer mes descendiendo al 10% durante el cuarto mes. (8)

Actualmente en las Américas, en ausencia de epidemias, nacen más de 20,000 niños con SRC al año. (4, 5)

En general, la incidencia de rubéola congénita es difícil de estimar debido a la subnotificación de casos y a un retardo considerable en la aparición de síntomas en algunos niños(as). (12, 27)

En México se considera que la rubéola congénita es poco frecuente, y de hecho no hay vigilancia epidemiológica de la misma. En los últimos años existe poca información sobre las consecuencias de la rubéola en mujeres embarazadas y sus productos. (12, 27)

Por ello no se conoce la incidencia de la infección, y los valores reales son difíciles de conocer con precisión, debido a la falta de encuestas seroepidemiológicas. (29)

Por lo tanto es necesario mejorar la vigilancia epidemiológica de la rubeola congénita en nuestro país a través de la detección temprana de defectos en el recién nacido. (12)

Morbilidad y Mortalidad

Existe una alta probabilidad de la presencia de casos de Síndrome de Rubéola Congénita no captados por los sistemas de vigilancia epidemiológica y por ende, constituye un serio problema de salud pública que merece atención. El SRC se asocia con morbilidad y mortalidad elevadas, lo que justifica tomar medidas de control y prevención. (8) La estimación anual de nacimientos con SRC es de más de 100, 000 niños. (47) De los cuales hay una tasa de mortalidad de 55, 000 niños al año (Figura 13). (46)

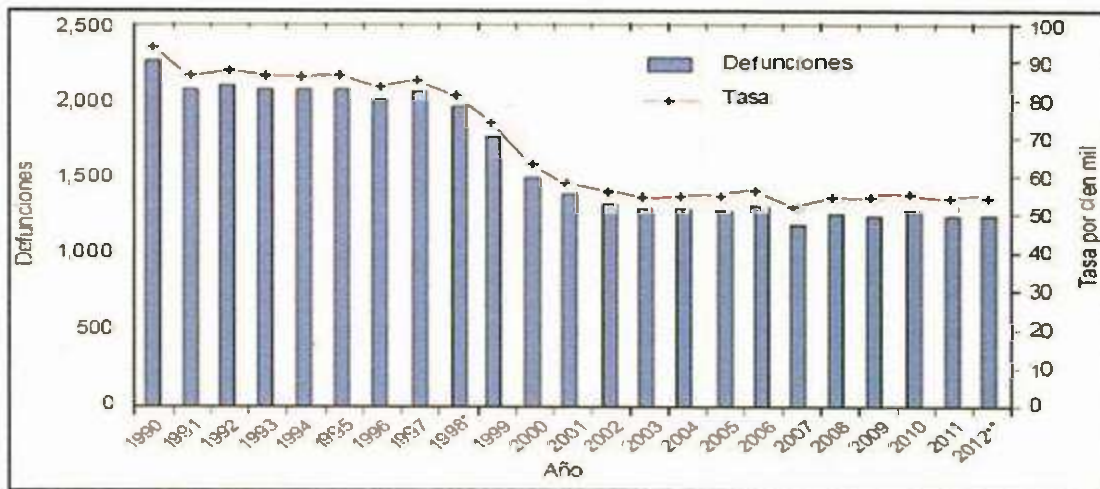


Figura 13. Evolución de la mortalidad por malformaciones congénitas del sistema nervioso central. Fuente: (46)

CONCLUSIONES

El SRC y sus consecuencias, así como la falta de datos y estrategias epidemiológicas son de gran importancia, preocupación y gravedad para la población mundial. Está en riesgo la vida y salud de miles de niños. Por ello es necesario poner más atención y crear conciencia tanto en el gobierno, sector salud y en la población sobre este síndrome.

A pesar de la existencia de la vacuna contra la rubéola, aplicada dentro de programas de vacunación preventiva y la realización de campañas en adolescentes y adultos jóvenes, persiste una población de mujeres adultas jóvenes susceptibles a la infección por este virus y en consecuencia, la posibilidad de ser causantes del Síndrome de Rubéola Congénita.

Por lo que es necesario incrementar un mejor control del registro de datos, así como la confirmación de los diagnósticos de rubéola y del Síndrome de Rubéola Congénita, para llevar a cabo estrategias que permitan disminuir o bien en el mejor de los casos erradicar el problema.

RECOMENDACIONES

1. Implementar la elaboración de censos epidemiológicos, para conocer y tener evidencia de esta problemática; lo cual permitirá implementar estrategias que disminuyan y/o erradiquen el problema .
2. Reorganizar campañas de vacunación que lleguen al alcance de toda la población, tanto urbana como rural.
3. Incrementar las investigaciones referentes a la problemática, para mejorar la calidad de la información y para lograr la disminución y/o erradicación de la rubéola y el SRC.
4. Instruir formas de vigilancia del antecedente vacunal con base en la investigación de casos, y no solo de brotes epidémicos, para identificar factores vinculados con la transmisión, lo cual permitirá el control de la rubéola y la prevención del SRC; mediante estrategias de vacunación suplementarias.
5. Monitorear la cobertura de vacunación contra la rubéola, para evaluar el impacto de la inmunización.
6. Hacer énfasis en la búsqueda del Síndrome de Rubéola Congénita en los recién nacidos y lactantes, como una estrategia para detectar los casos no confirmados.
7. Establecer medidas preventivas contra la rubéola; destacando la vacunación mundial, vacunación de las mujeres seronegativas y la vacunación a mujeres durante la adolescencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avendaño LF, Ferrés M, Spencer E. 2011. *Virología Clínica*. 1ra ed. Santiago, Chile. Editorial Mediterráneo. 334 p.
2. Acosta C, Pérez X, Herrera R, García R. 2001. Presencia de anticuerpos IgG del virus de la rubéola, virus herpes simple y citomegalovirus en embarazadas residentes en ciudad de la Habana. 21(2): 150-154.
3. Arenas ML, Hernández E, González NC, López MA. 2005. Prevalencia de anticuerpos antirrubéola en un grupo de mujeres de la ciudad de México. 68(1): 7-12.
4. Blitchtein D, Gonzales P, Rodríguez R, Matos J, Santillán M, Soto C, Silva N, Narváez M, Gonzáles J, Chávez J, Gonzáles M, del Aguila R, Suárez L. 2002. Síndrome de Rubéola Congénita en diecisiete hospitales del Perú, 1998-2000. 63(3): 1-9.
5. Blitchtein D, Silva N, Narváez M, Gonzáles J, Gonzáles M, del Aguila R, Suarez L, y col. 2002. Síndrome de Rubéola Congénita en 6 colegios para niños con sordera y/o ceguera, en Lima, Cusco y Arequipa, Perú, 1998-2000. 63(2): 1-8.
6. Castillo C, de Quadros CA. 2002. Control acelerado de la rubéola y prevención del Síndrome de Rubéola Congénita en las Américas. 11(4): 273-276.
7. Cofré F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. 2016. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. 33(2): 191-216.
8. Díaz CL. 2009. Búsqueda retrospectiva de casos de rubéola congénita en Paraguay. 36(1): 21-28.
9. Díaz JL, Meneses CD, Palacios M. 2007. Incidencia y patrones de transmisión de rubéola en México. 49(5): 337-344.
10. Figueroa R, Ortiz FJ, Arredondo JL, Ahued JR. 1999. Resultado de los embarazos complicados con rubéola, 1990-1997. 41(4): 271-277.
11. Jasso L. 2011. Infecciones congénitas de baja frecuencia en los neonatos. Algunos aspectos relevantes. 68(1): 7-20.
12. José MV, Olvera J, Serrano O. 1990. Epidemiología de la rubéola en México. 34(3): 318-327.
13. Kaune V. 2013. Exantemas frecuentes en pediatría. 52(2): 125-131.

14. Kumate J. 1999. Vacuna de la rubéola. 56(1): 58-61.
15. Macías AE, Ponce S, Muñoz JM, López F, Cano A, Vera A, Aguilar G. 1993. Seroepidemiología de la rubéola en una población femenina en edad fértil de León, Guanajuato. 35(4): 339-344.
16. Marquez A, Zapata MT. 1984. Comportamiento epidemiológico de la rubéola en la provincia de Córdoba, Argentina. 97(1): 14-25.
17. Martínez E, Castillo C, Torner N, Rodríguez F. 2015. Síndrome de Rubéola Congénita: un Motivo de Preocupación. 37(3): 179-186.
18. Monsalve FM, Costa LA, Castellano ME, Suárez A, Atencio RJ. 2012. Seroprevalencia contra agentes ToRCH en mujeres indigenas en edad fértil, estado Zulia, Venezuela. 32(4): 519-526.
19. Mora GJ, Ramos E, Mazonett E, Gómez D. 2011. Seroprevalencia de IgG contra Rubéola en mujeres entre 10-49 años, en Cartagena, Colombia. 13(2): 288-297.
20. Orejón G, Ochoa C. 2007. La vacunación frente a la rubéola en mujeres embarazadas no se asocia con efectos adversos en el embarazo ni en el recién nacido. 3(4): 101.
21. Rosales LA, Aguilar C, Alvarez MC, Ulloa P. 2011. Rubéola congénita, análisis de un caso con lesión hepática. 17(3): 77-80.
22. Ruiz J, Espinosa EL. 1978. Seroepidemiología del sarampión, rubéola y parotiditis en la República Mexicana. 20(1): 29-33.
23. Sandoval AM. 2009. Exantemas clásicos de la infancia. 4(1): 1-5.
24. Sanz JC, García L, Ramírez R, Ramos B, Ordobás M. 2009. Evolución del sarampión, rubéola y parotiditis desde la III encuesta de serovigilancia de la comunidad de Madrid 1999-2000. (III ESVCM). 83(5): 625-637.
25. Sanz JC, de Ory F. 2006. Rubéola: el nuevo escenario de una vieja enfermedad. 24(1): 36-44.
26. Solórzano F, Bárcenas SJ, Huerta GC, Miranda MG, Alvarez MT, Vázquez JG. 2013. Infección perinatal por el virus de la rubéola en lactantes con cardiopatía congénita. 51(2): 158-163.
27. Solórzano F, López A, Alvarez MT, Miranda MG, Gadea T, Vázquez G. 2001. Síndrome de rubéola congénita en lactantes atendidos en un hospital pediátrico. 137(2): 105-109.
28. Tamayo M, García N, Gelvez N, Morales L, Florez S, Medina D. 2008. Rubéola y sordera en Colombia: Hallazgos durante un tamizaje nacional en Institutos para sordos. 30(3): 167-174.

29. Tapia R, Sepúlveda J, Salvatierra B, Muños O, Bustamante ME, Alvarez MT, Gutiérrez G. 1992. Factores determinantes de la rubéola en población de 10 a 14 años de edad en México. 34(2): 211-221.
30. Valdés E, Candia P, Muñoz H. 2008. Síndrome de rubéola congénita: primer caso clínico en Chile post programa de revacunación. 73(3): 205-208.
31. Vauloup C. 2008. Infecciones materno-fetales de origen viral. 42(3): 361-378.
32. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/138_GPC_RUBEOLA/Imss_138_08_grr_rubeola.pdf
33. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/469-11_Rubxola_Congxnita/IMSS-469-11_GER_Sxndrome_de_Rubeola_Congxnita.pdf
34. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/383_IMSS_10_Rubeola_durante_el_Embarazo/GRRR_E_.pdf
35. <http://www.blogdefarmacia.com/formas-sencil-las-para-identificar-a-la-rubeola/>
36. <http://carlosralen.blogspot.mx/2015/05/rubeola.html>
37. <http://www.cruzsalud.com/WEBPAG/detnotic.aspx?id=190>
38. <http://es.slideshare.net/Powermed93/cadenas-de-infeccin-de-enfermedades>
39. <http://keckmedicine.adam.com/content.aspx?productId=118&pid=5&gid=001658>
40. <http://www.nogracias.eu/2015/07/21/vacuna-de-la-varicela-no-gracias/>
41. <http://www.peruesmas.com/comentarios/0184.htm>
42. <http://yasalud.com/virus-de-la-rubeola/>
43. <http://historiaybiografias.com/paises1/>
44. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712012000200009
45. <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/113-rubeola-epidemiologia-y-situacion-mundial>
46. <http://www.scielo.org.mx/img/revistas/bmim/v70n5/a11f1.jpg>
47. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/es/>

ANEXOS

1

Cuadro 1. Características epidemiológicas de las enfermedades exantemáticas. Fuente: (32)

Enfermedad	Edad de adquisición	Estacionalidad	Mecanismo de transmisión
Rubéola	En México mayor incidencia en menores de 1 año y de 1 a 4 años. En el trópico mayor incidencia en niños mayores y adultos.	Meses de primavera y verano	Vertical (congénita), contacto directo o inhalación de aerosoles
Sarampión	Pre-escolares de 1 a 4 años y escolares. Actualmente se observa un desplazamiento hacia los grupos adolescentes y adultos jóvenes.	Finales de invierno y principios de primavera	Contacto directo con partículas infectantes y aerosoles
Varicela	En México mayor incidencia en menores de 1 año y de 1 a 4 años. En el trópico mayor incidencia en niños mayores y adultos.	Finales de invierno y principios de primavera. Más frecuente en lugares templados que tropicales.	Contacto directo o inhalación de aerosoles. Menos frecuente: Vertical.
Escarlatina	Baja incidencia en los lactantes. Predominio de 3 a 15 (5 a 11) años de edad.	Predominio en el invierno. Mayor en países templados.	Diseminación interpersonal, secreciones de nariz, garganta y piel de los enfermos y fómites contaminados. Quirúrgica. Más frecuente en condiciones de hacinamiento.
Exantema súbito	6 a 15 meses de edad. Cuando participa el virus herpes 7: 5 a 6 años. Solo el 25 -30% de los infectados por VHH6 OVHH7 desarrollan exantema súbito.	Distribución mundial sin predominio estacional.	Contacto con saliva de cuidadores sanos, congénita (rara: 1-2%), post-parto y transfusional. Ocasionalmente casos secundarios
Eritema infeccioso	Más común en niños de 6 a 19 años y en edad geriátrica, pero también se encuentra en niños de 1 a 4 de edad. Las personas en contacto con niños tienen mayor riesgo de contagio.	Finales de invierno y principios de primavera. picos endémicos cada 3 o 4 años. Pequeños brotes intra-familiares.	Inhalación de aerosoles, transfusión sanguínea y vertical (congénita), transmisión intra-hospitalaria.
Enterovirus	Niños de corta edad. Causa común de encefalitis en recién nacidos, pero no relacionado con exantema. En la enfermedad pie-mano-boca; 6 meses a 13 años de edad.	Predominio en área tropical, sin predominio estacional. En áreas templadas: fines de verano e inicios de otoño.	Respiratoria, fecal-oral, a partir de fómites (objetos contaminados) y en ocasiones periparto.
Mononucleosis infecciosa	En países en desarrollo predomina en edades tempranas (2-3 años); en países desarrollados es más frecuente en adolescentes.	Distribución mundial sin predominio estacional.	Contacto con saliva, (este debe ser muy estrecho) y transfusional. Es rara la transmisión vertical y no se ha comprobado el contagio por contacto sexual.

Cuadro 2. Periodo de incubación y contagio de las enfermedades exantemáticas. Fuente: (32)

ENFERMEDAD	PERIODO DE INCUBACION	PERIODO DE CONTAGIO	INMUNIDAD ADQUIRIDA
Sarampión	7 – 21 días	4 días antes y 4 días después de la aparición del exantema. Mayor transmisión 3 días antes que aparezca el exantema.	Si
Rubéola	14 -23 días	De 10 días antes a 7 días después de la aparición del exantema. Los niños con rubéola congénita excretan el virus hasta durante un año.	Si
Varicela	10 -21 días	1- 2 días antes a 4-5 días después de la aparición del exantema.	Si. Como todos los herpes viridae, queda en estado latente y en condiciones de inmunosupresión, se adquiere inmunidad específica de EBHGA. En los pocos casos en que se repite la escarlatina, es debido a una toxina diferente a la que
Escarlatina	1 – 7 días	Origen respiratorio: 10 a 21 días. Origen cutáneo: varias semanas. Con tratamiento: 48 horas.	
Exantema Súbito	HHV6: 7-14 días HHV7: se desconoce	Excreción de por vida en niños sanos, transmisión principalmente de adultos cuidadores a niños.	Si, pero se ha descrito reinfección por VHH6 o VHH7 en niños previamente infectados con VHH6B.
Eritema infeccioso	4 – 21 días	6 – 11 días previos al exantema.	Si
Enterovirus	2 – 14 días	3-4 semanas, depende de la excreción fecal del virus.	Específica para cada serotipo de ECHO, coxackie y enterovirus.
Mononucleosis infecciosa	30 – 50 días	Inicia muchos meses después de la infección, portador asintomático, excreción intermitente toda la vida.	No

Tabla 1. Puertas de entrada y mecanismos contagio de infecciones virales. Fuente: (1)

<i>Puerta de entrada</i>	<i>Mecanismo de contagio</i>	<i>Ejemplos de virus</i>
Piel alterada	Contacto directo	Herpes simplex, verruga
Piel sana	Mordedura animal	Rabia
Piel sana	Picadura insectos	Dengue, fiebre amarilla
Piel sana	Agujas contaminadas	HBV, HCV, VIH
Mucosa respiratoria	Aerosol y fómites en ambiente	Influenza, rinovirus, VRS
Mucosa digestiva	Fecal-oral	Rotavirus, enterovirus
Mucosa conjuntival	Contacto directo aéreo	Adenovirus, HSV
Mucosa genital	Contacto directo	VIH, HBV, papiloma
Placenta	Transmisión vertical	CMV, rubéola, HBV
Vía parenteral	Inyecciones, transfusiones, cirugías, trasplantes	VIH, HBV, HCV, CMV

Tabla 2. Estrategias de control de algunos agentes virales. Fuente: (1)

Vacunación	Poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis, hepatitis Ay B, rabia, varicela, rotavirus, etc.
Ambiente	Agua potable, alcantarillado, control de alimentos; control de vectores (mosquitos, moscas, roedores, perros, murciélagos, etc.)
Educación	Información, formación de hábitos y conductas apropiadas.
Quimioprofilaxis	Palivizumab en VRS, oseltamivir en influenza.
Inmunidad pasiva	Gammaglobulina común e hiperinmunes.
Bioseguridad	Lavado de manos, guantes, mascarillas; uso de material desechable, cámaras de bioseguridad en laboratorios etc.
Antivirales	Virus herpes, influenza, VIH/SIDA, hepatitis B-C.

Tabla 3. Orientación para el uso de métodos diagnósticos en laboratorio viral. Fuente: (1)

Tipo de Virus	Técnicas clásicas		Inmunodiagnóstico				
	Suero	Cultivo	IF	ELISA	ICr	SONDA-PCR	Otro (*)
RESPIRATORIOS							
- Rinovirus	+	+	-	-	-	++	
-VRS	+	+++	++++	++++	++++	++	
-hMPV	-	+	++	-	-	+++	
- Adenovirus	+	+++	+++	+++	+++	+++	
-Influenza	+++	++++	+++	+++	+++	+++	
- Parainfluenza	+	+++	+++	+++	-	++	
ENTÉRICOS							
- Rotavirus	-	+	-	++++	++	++	++++
- Norwalk	+	0	-	++		++	
- Astrovirus	-	+	-	++		++	
- Poliovirus	+++	+++	-	-	-	+++	
- Eco-Coxsackie	++	++	-	-	-	+++	
EXANTEMÁTICOS							
- Sarampión	++	++	+++	+++	-	++	
- Rubéola	+++	+	+	++++	-	++	
- Parvovirus B19	-	+	++	++	-		
- Virus Papiloma	-	0	-	-	-		
GRUPO HERPES							
- Herpes Simplex	+	+++	+++	-	-		
-CMV	+	++++	+++	++	-		
-VZV	+	+	+++	+++	-		
- EBV	+	+	+++	+++	-		
-HHV6	-	-	-	-	-		
HEPATITIS							
A	-	-		++++			
B	-	0		++++			
C	-	0		+++			
D	-	0		+++			
E	-	0		+++			
VIH	-	+	++	++++			

++++ Uso de elección;

+++ Uso aceptable;

++ Uso restringido;

+ Posible y restringido;

- No se hace; -

0: No se ha logrado;

(*) Requiere laboratorio complejo;

IF: Inmunofluorescencia;

ICr: Inmunocromatografía.

Cuadro 3. Porcentaje de riesgo hacia el feto de enfermedades de transmisión transplacentaria al feto con base en la literatura médica. Fuente: (1)

Enfermedad	Porcentaje de riesgo de transmisión transplacentaria
Candidiasis urogenital	Cifra de 41%.
Enfermedad de Chagas	Oscila entre 1 y 18.8% dependiendo del país y de la zona endémica. En poblaciones urbana y rural es de 6.3 y 8.9%, respectivamente. En Bolivia se ha reportado en 5 a 8% de los casos.
Herpes genital	Herpesvirus-6 y herpesvirus-7 de 1 a 1.6%.
Hepatitis A	De 2 a 15%.
Hepatitis B	De 20 a 80%, dependiendo de la carga viral de la madre.
Hepatitis C	De 11%.
Leishmaniasis	Aparentemente no hay información publicada al respecto.
VIH	De 1 a 2% con terapia antirretroviral, cesárea y evitar pecho materno. Sin esas acciones se eleva a 30%.
Paludismo (<i>P. vivax</i> o <i>falciparum</i>)	De 1 a 4% e incluso hasta 136% en áreas endémicas.
Rubéola adquirida	En 43% de los casos, si la mujer se infecta en los primeros 26 días previos a la concepción. Si esto sucede en las primeras 12 semanas del embarazo, las posibilidades se incrementan a 51%, y entre la semana 13 y la 26, disminuyen a 23%.
Sifilis adquirida	De 20 a 40%.
Tuberculosis	De 16%.
Virus del papiloma humano	De 38 a 73%. De 40% para el virus del papiloma serotipo 18 y de 50% para el 16, mientras que la presencia de ambos serotipos se presenta en 30%.
Dengue	En 64% de los reportes de casos. En 126% en estudios de serie de casos, y en estudios prospectivos en 56%.

Figura 1. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de rubéola. Fuente: (32)

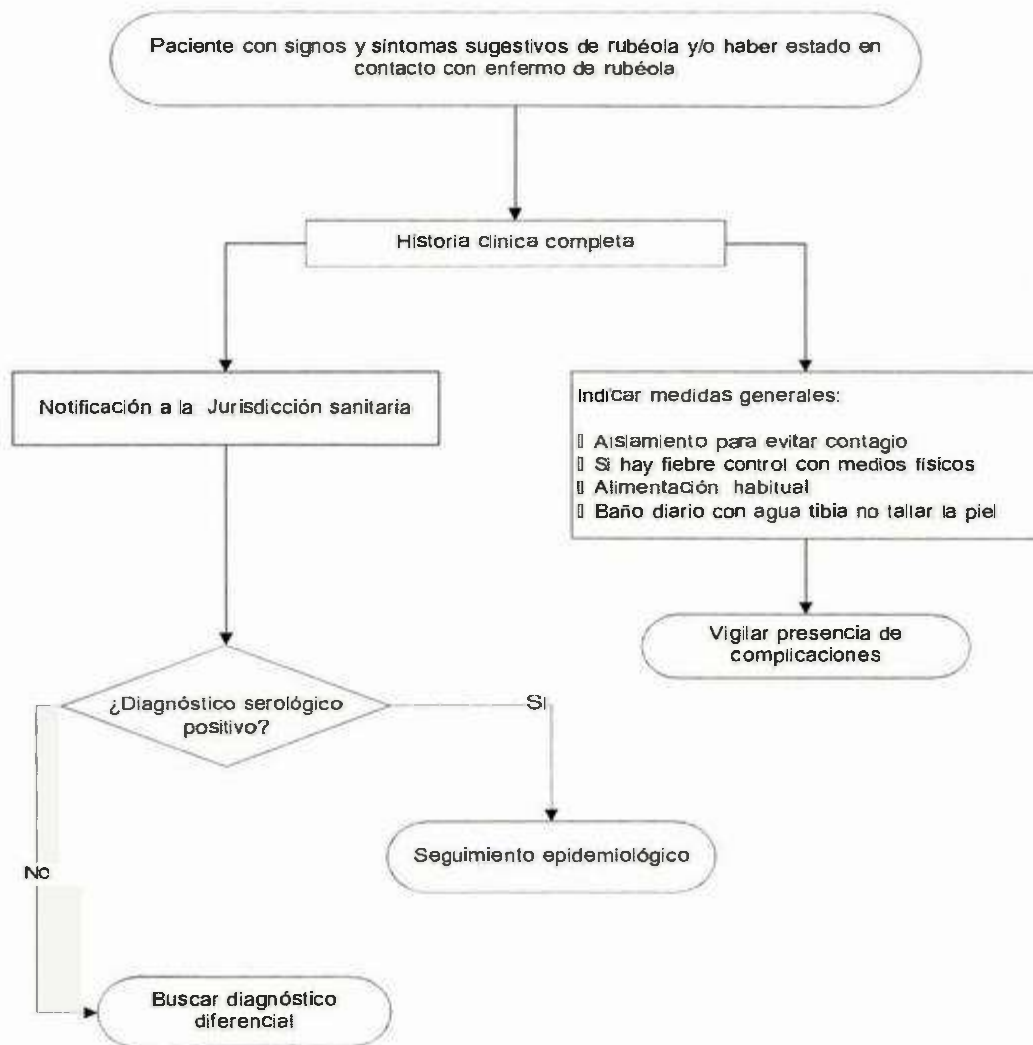


Figura 2. Tras la serología sistemática de la rubéola. Fuente: (31)

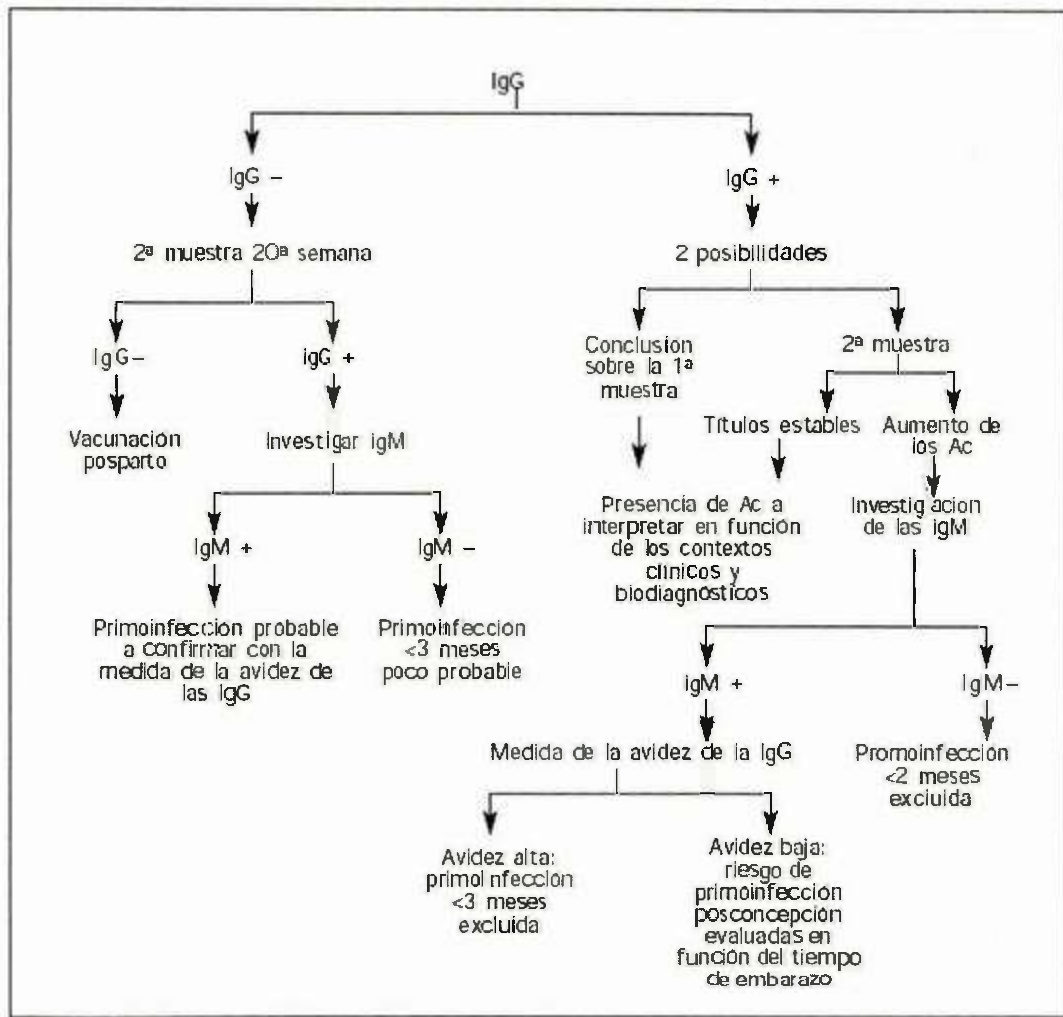


Figura 3. Prevención de rubéola. Fuente: (32)

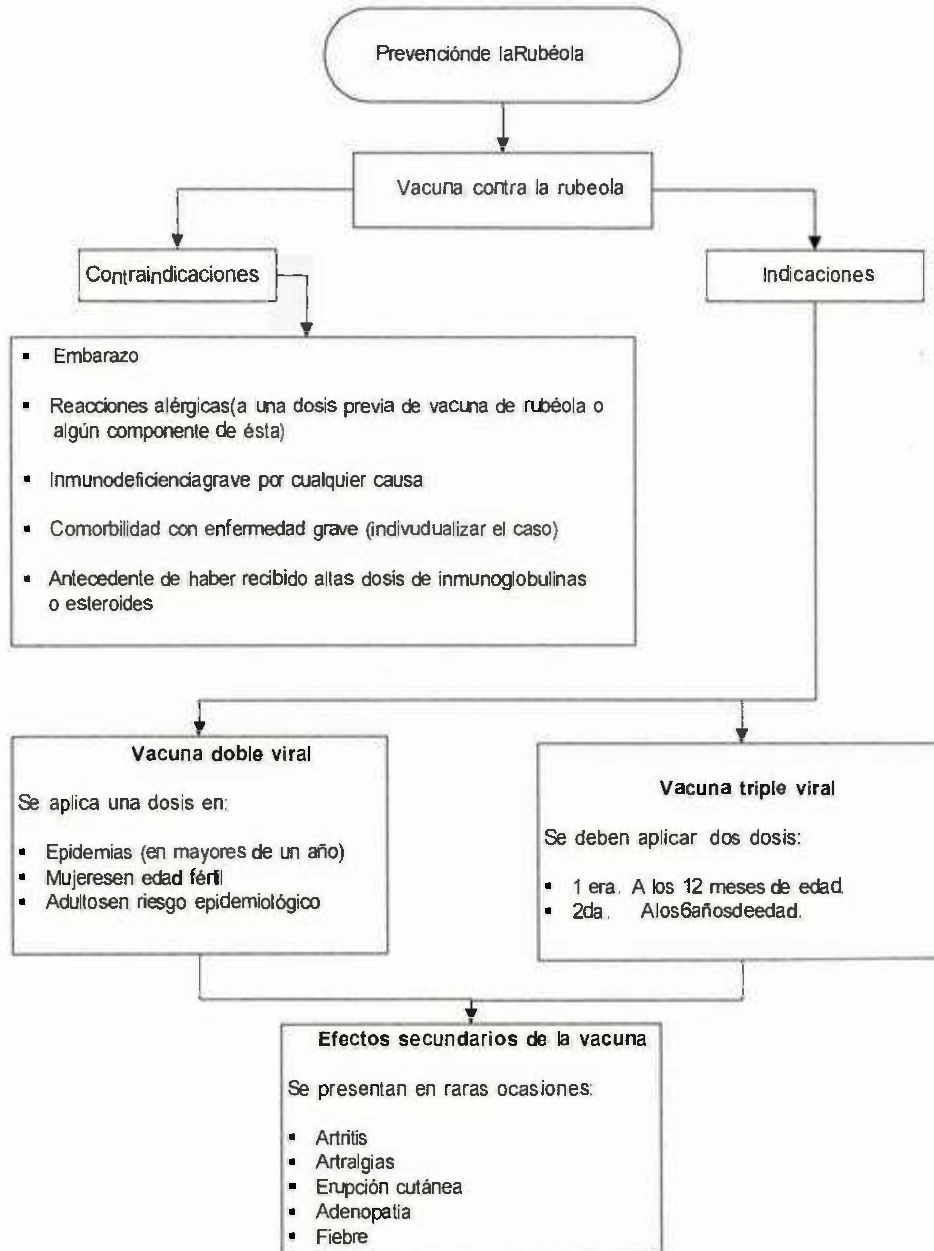
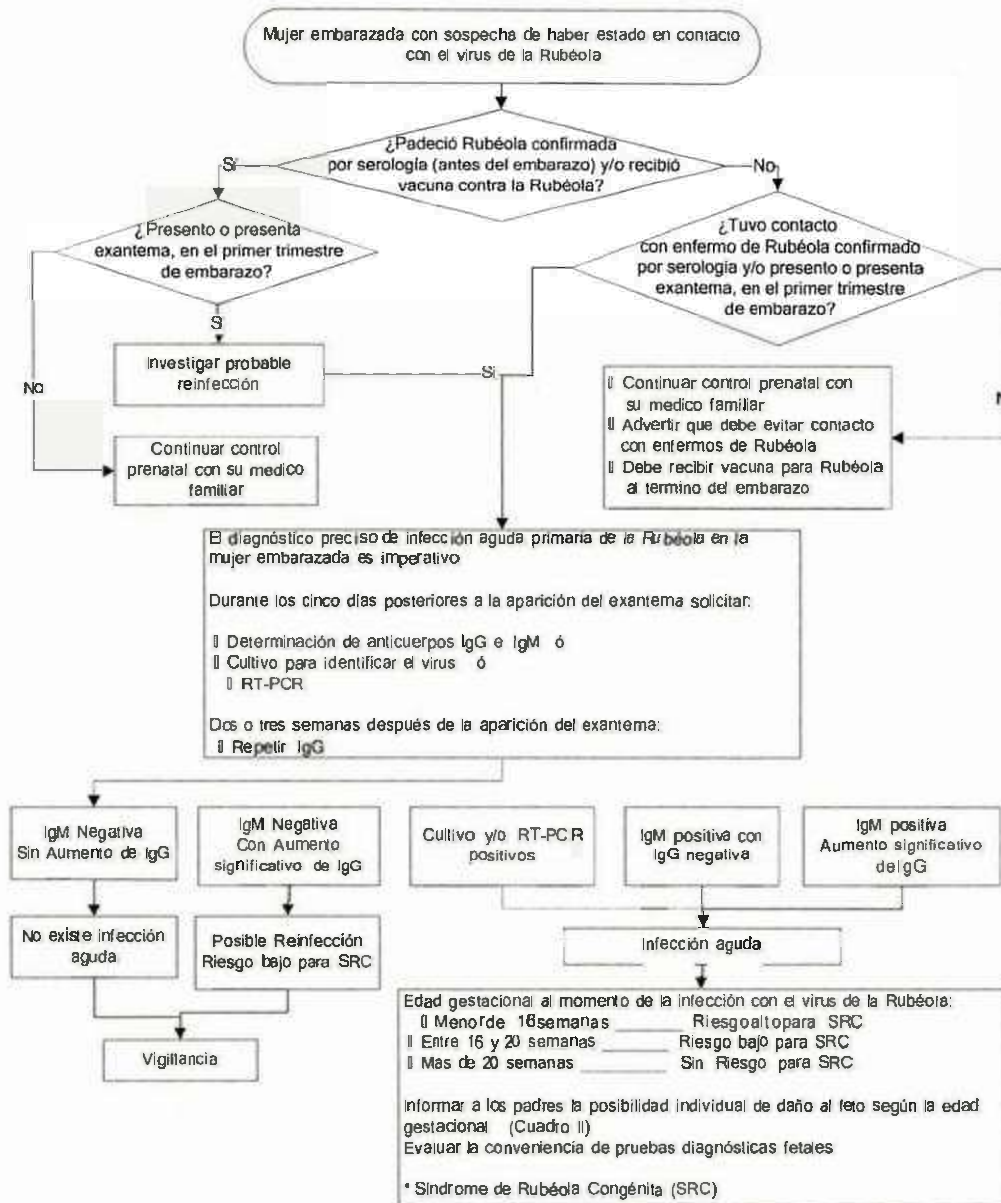


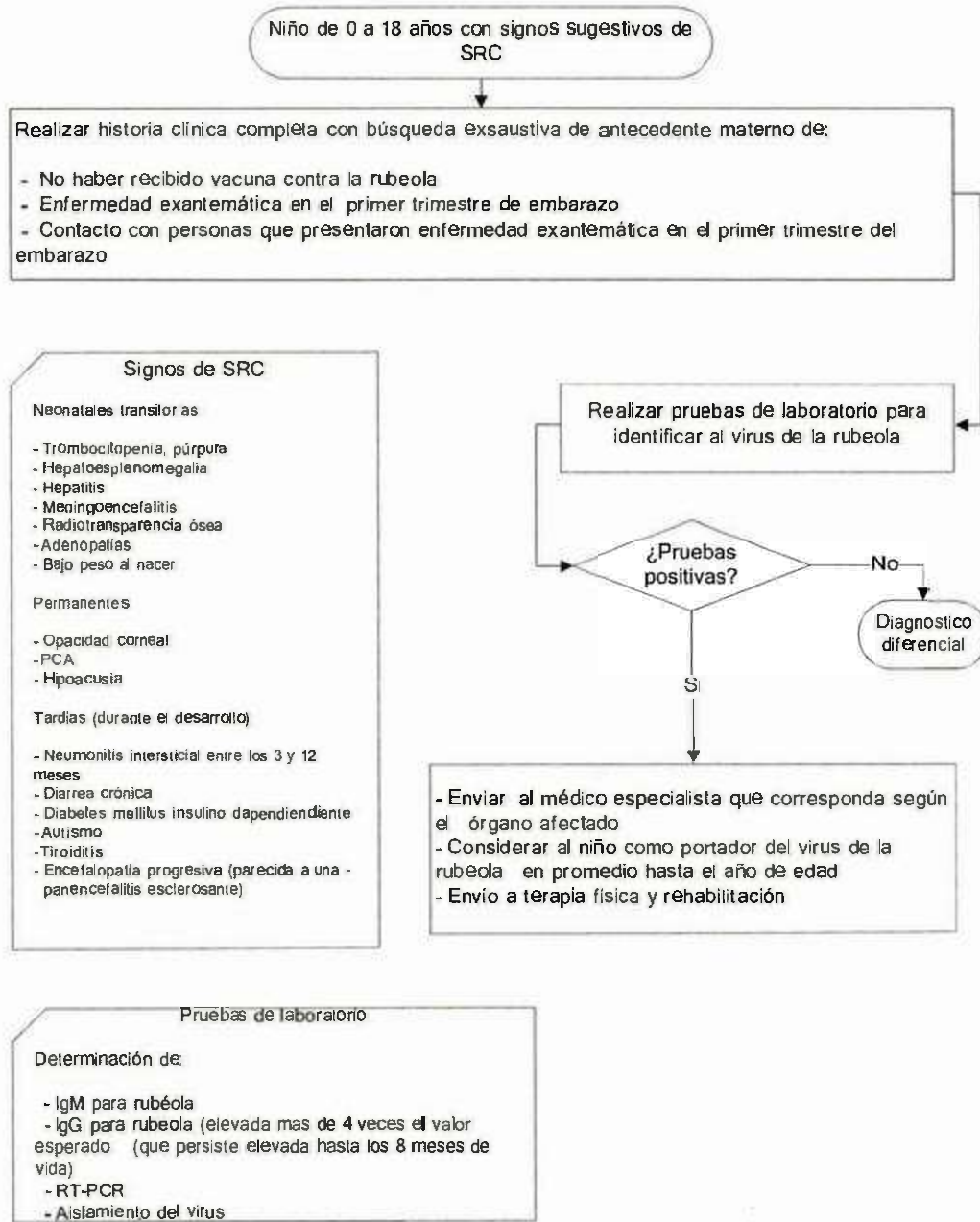
Figura 4. Diagnóstico y manejo de rubéola en el embarazo. Fuente: (34)



Cuadro 4. Tratamiento de la embarazada de acuerdo a su condición de inmunidad para la rubéola. Fuente: (34)

<p>Se sabe inmune, con \geq 12 semanas de gestación.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No son necesarios exámenes. Ya que no ha sido reportado SRC cuando la reinfección ocurre después de las 12 semanas de gestación.
<p>Se sabe inmune, con \leq 12 semanas de gestación.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si estas mujeres demuestran un aumento significativo en el título de anticuerpos IgG para rubéola, sin detección de anticuerpos IgM, es probable que la reinfección haya ocurrido. ▪ El riesgo de lesión congénita para el feto, cuando ha tenido infección durante el primer trimestre ha sido estimada en 8% (95% IC 2-22%). ▪ Debe darse explicación amplia a los padres respecto a los posibles daños.
<p>Se desconoce si hay o no inmunidad hacia la Rubéola</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad gestacional \leq 16 semanas <ul style="list-style-type: none"> - Si la infección es aguda o está en periodo de convalecencia, se debe solicitar determinación de anticuerpos IgG e IgM específicos para rubéola. - La infección aguda es diagnosticada cuando los anticuerpos IgM son positivos. - Cuando los anticuerpos IgM son negativos, tanto para el estado agudo o de convalecencia se solicitarán anticuerpos IgG. - En la infección aguda la muestra para determinación de anticuerpos debe ser tomada lo más pronto posible y se tomara otra muestra en el periodo de convalecencia dos o tres semanas después de la primera determinación de IgM, si esta fue negativa. - Si hay sospecha de exposición, la muestra debe ser enviada inmediatamente, seguida por una segunda determinación cuatro o cinco semanas más tarde. ▪ Edad gestacional entre 16 y 20 semanas <ul style="list-style-type: none"> - El Síndrome de rubéola congénita es raro (menos del 1%) cuando la infección se da entre la semana 16 y 20 de gestación y generalmente presentan sordera neurosensorial desde recién nacido (Con frecuencia grave). - Debe darse explicación amplia a los padres respecto a los posibles daños y consejo a las embarazadas que no tienen anticuerpos. ▪ Edad gestacional > de 20 semanas <ul style="list-style-type: none"> - Una mujer embarazada expuesta a la rubéola o con la rubéola activa que tiene más de 20 semanas de gestación, debe ser tranquilizada, ya que no hay estudios que documenten SRC después de 20 semanas. ▪ Presentación tardía con desconocimiento del estado de inmunidad hacia la rubéola <ul style="list-style-type: none"> - Embarazada que cinco semanas atrás estuvo en contacto con un enfermo que presentaba exantema o que ella presenta exantema desde hace cuatro semanas, representa un dilema para el diagnóstico y se recomienda lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> - Si los anticuerpos IgG son negativos, la paciente es claramente susceptible a la rubéola y no hay evidencia de infección reciente. - Si los anticuerpos IgG son positivos, hay evidencia de infección previa de rubéola, es difícil determinar la fecha de la infección y el riesgo para el feto, por lo que niveles bajos de anticuerpos sugieren baja posibilidad de infección, en este caso solicitar determinación de IgM y repetir IgG para evaluar si hay un incremento o un decremento de las determinaciones previas.

Figura 5. Diagnóstico y manejo del Síndrome de Rubéola Congénita. Fuente: (33)



Cuadro 5. Anormalidades encontradas en Síndrome de Rubéola Congénita. Fuente: (33)

Sistema u	Frecuencia	Tiempo de	Comentario
General			
Retraso del crecimiento intrauterino	Frecuente	Temprano	
Prematurez	Infrecuente	Temprano	
Sistema cardiovascular			
Persistencia del Conducto Arterioso (PCA)	Frecuente	Temprano	Puede asociarse con estenosis arteria pulmonar
Estenosis arteria pulmonar	Frecuente	Temprano	Causado por proliferación de la íntima
Coartación de Aorta	Infrecuente	Temprano	
Comunicación Inter	Infrecuente	Temprano	
Comunicación Inter Auricular	Infrecuente	Temprano	
Miocarditis	Infrecuente	Temprano	Algunas veces progresiva
Alteraciones oftalmológicas			
Catarata	Frecuente	Temprano	Unilateral o bilateral
Retinopatía	Frecuente	Temprano	Lo común es que sea unilateral
Opacidad corneal	Infrecuente	temprano	De resolución espontánea
Glaucoma	Infrecuente	Tardío/temprano	Puede ser bilateral
Microftalmia	frecuente	Temprano	Común en pacientes con catarata unilateral
Neo vascularización	Infrecuente	Tardío	Disminución de agudeza visual
Alteraciones auditivas			
Hipoacusia: Neurosensorial Origen central	Frecuente	Tardío/Temprano	Usualmente bilateral, algunas veces progresivo
Sistema nervioso central			
Meningoencefalitis	Infrecuente	Temprano	Transitorio
Microcefalia	Infrecuente	Temprano	Puede tener IQ normal
Calcificaciones intracraneales	Infrecuente	Temprano	
Retraso mental	Frecuente	Tardío	
Autismo	Infrecuente	Tardío	
Panencefalitis crónica	Infrecuente	Tardía	Manifestada en segunda década de la vida
Hipotonía	Infrecuente	Temprano	Transitorio

Piel			
Exantema rubeoliforme	Infrecuente	Temprano	Usualmente generalizado
crónico Anormalidades dermatológicas	Frecuente	Temprano	
Hígado			
Hepatoesplenomegalia	Frecuente	Temprano	Transitorio
Ictericia	Infrecuente	Temprano	Aparece en el primer día de vida
Hepatitis	Infrecuente	Temprano	Puede no asociarse a ictericia
Pulmón			
Neumonía intersticial	Infrecuente	Tardío	
Sangre			
Trombocitopenia	Frecuente	Temprano	Transitorio, no responde a terapia con Terapia con esteroides
Anemia	Frecuente	Temprano	Transitorio
Anemia hemolítica	Frecuente	Temprano	Transitorio
Alteraciones de células sanguíneas	Infrecuente	Temprano	Transitorio
Sistema inmune			
Hipogammaglobulinemia	Infrecuente	Tardío	Transitorio
Linfadenopatía	Infrecuente	Tardío	
Hipoplasia de Timo	Infrecuente	Temprano	Fatal
Sistema óseo			
Radio lucidez	Frecuente	Temprano	Transitorio, más común en fémur distal y proximal
Fontanela anterior amplia	Infrecuente	Temprana	
Micrognatia	Infrecuente	Temprana	
Glándulas endocrinas			
Diabetes mellitus	Frecuente	Tardío	Usualmente aparece en segunda y tercera década de la vida
Enfermedad tiroidea	Infrecuente	Tardía	Tiroiditis, hipotiroidismo, hipertiroidismo
Deficiencia de hormona de crecimiento	Infrecuente	Tardía	
Sistema genitourinario			
Criptorquidia	Infrecuente	Temprano	
Riñones poliquísticos	Infrecuente	Temprano	

Cuadro 6. Defectos congénitos y manifestaciones tardías de la infección por virus de rubéola. Fuente: (34)

Presentes al nacimiento	Manifestaciones tardías
<p>Anormalidades audiológicas (60-75%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sordera neurosensorial <p>Defectos cardiacos (10-20%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estenosis pulmonar ▪ Persistencia del conducto arterioso ▪ Defecto septal ventricular <p>Defectos oftálmicos (10-25%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Retinopatía ▪ Cataratas ▪ Microftalmia ▪ Glaucoma congénito y pigmentario <p>Sistema nervioso central (10-25%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Retardomental ▪ Microcefalia ▪ Meningoencefalitis <p>Otras</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trombocitopenia ▪ Hepatoesplenomegalia ▪ Hueso radiolucido ▪ Desordenes de la conducta ▪ Signos de púrpura (petequias) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ Tiroiditis ▪ Déficit de hormona de crecimiento ▪ Desordenes del comportamiento