

# RUBÉOLA EN LA EMBARAZADA

Elia Sirvent, Juan Carlos Rodríguez y Gloria Royo

Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Elche (Alicante)

La rubéola está producida por un virus de la familia *Togaviridae* del género *Rubivirus*. Fue aislado por primera vez en 1962 por Parkman en células de riñón de mono y en células amnióticas humanas. Es un virus esférico de unos 60 nm de diámetro. Su envoltura presenta unas proyecciones externas (glicoproteínas transmembrana E1 y E2 de 5-8 nm), y está constituida por una doble capa lipídica que rodea a la nucleocápside (proteína C no glicosilada) de 30nm, que protege a un RNA monocatenario de polaridad positiva y que probablemente, también codifique proteínas no estructurales (NS) relacionadas con la transcripción viral.

La replicación del virus es intracitoplasmática y madura mediante la liberación de viriones a través de vesículas, por gemación de una zona de la membrana citoplasmática. Solamente se ha descrito un serotipo, aunque recientemente se han caracterizado dos genotipos. El virus es inactivado por solventes lipídicos, tripsina, formalina, luz ultravioleta, pH y calor (56° C, 30 minutos). Resiste la congelación y los ultrasonidos.

La infección adquirida de forma natural induce la producción de IgG e IgM; la IgM desaparece a las pocas semanas, mientras que la IgG proporciona una inmunidad duradera. La reinfección, que suele ser asintomática, puede detectarse serológicamente mediante la demostración de un importante aumento en el título de anticuerpos, principalmente IgG, aunque puede detectarse IgM en algunos casos, pero de forma pasajera y a títulos bajos. La vacunación induce la producción de anticuerpos en menor cantidad que la infección natural.

## EPIDEMIOLOGÍA

La rubéola es una enfermedad extendida en todo el mundo. La epidemiología varía según los países y el clima, la densidad de población y las oportunidades para la reintroducción del virus. El único reservorio del virus es el hombre. La mayor incidencia de la enfermedad en nuestro entorno, ocurre a finales de invierno y en primavera y en niños de 3 a 10 años, aunque la introducción de la vacuna ha motivado, en determinadas circunstancias, el incremento de casos en personas adultas, y su generalización ha modificado la epidemiología de la enfermedad, que se ha reducido a brotes esporádicos aislados. A pesar de que la vacuna confiere una protección del 95%, no se ha conseguido eliminar todos los casos. En la actualidad el grado de susceptibilidad a la infección se estima en un 2 ó 3% en las personas adultas.

El contagio se produce por gotitas de saliva. La enfermedad es contagiosa 2-3 días antes del exantema, es máxima durante el exantema y disminuye paulatinamente. Los lactantes con rubéola congénita eliminan virus en las secreciones corporales durante muchos meses. Las personas que han recibido vacuna no transmiten la enfermedad pero se puede aislar el virus en su faringe.

## CUADROS CLÍNICOS

La rubéola postnatal es en general una infección inocua, mientras que la rubéola congénita conlleva graves secuelas. El momento de la infección es el determinante más importante de la gravedad de la rubéola.

**Rubéola postnatal.** Tiene un periodo de incubación de 12 a 23 días y en la mayoría de los casos se desarrolla de forma asintomática. El periodo prodrómico puede durar de 1 a 7 días, con síntomas tan leves que pueden pasar desapercibidos. La fiebre es discreta, con malestar general y cefaleas. El catarro de vías superiores es constante con estornudos y conjuntivitis leve. El enantema no es frecuente, pero en el paladar blando puede haber pequeñas manchas rojas de aspecto petequiral (manchas de Forcheimer), que pueden confluir en una más grande o extenderse a nasofaringe, pero no son patognomónicas. Lo más típico de este periodo es la adenitis retroauricular, cervical posterior y suboccipital.

El periodo exantemático a veces aparece de forma súbita, sobretodo en los niños y suele durar 3 días. El exantema maculopapular es similar al del sarampión pero más atenuado, más pálido y menos confluyente. La hipertrofia ganglionar (Síndrome de Theodor) es mayor en regiones suboccipital y cervical. Las adenopatías son de tamaño variable, duras y ligeramente dolorosas a la presión.

El periodo de descamación es poco importante o inexistente, con una descamación furfurácea que no deja manchas.

Las complicaciones no son frecuentes. La artralgia en dedos de las manos, muñecas y rodillas aparece en 1/3 de las mujeres y parece estar relacionada con la presencia de inmunocomplejos circulantes, siendo menos frecuentes en los niños y en los hombres. Las complicaciones hemorrágicas son muy raras y se producen por trombopenia y daño vascular, con mas frecuencia en niños que en adultos. La encefalitis aparece muy raramente (1/5000 casos) presentando una mortalidad elevada (20-50%), siendo más frecuente su aparición en adultos.

Las reinfecciones por el virus son generalmente asintomáticas y solo son detectables por un incremento en el título de anticuerpos.

**Rubéola congénita.** Es una enfermedad neonatal por infección crónica del embrión y persistencia del virus en diversos tejidos del feto, hasta varios meses después del nacimiento. Lo más probable es que la rubéola materna provoque en la fase de viremia una infección de las vellosidades coriales o de la placenta y produzca una viremia fetal generalizada. Los efectos del virus sobre

el feto dependen del momento de la infección; cuanto más joven es el feto, más severa es la enfermedad. Se estima que el riesgo fetal durante los dos primeros meses es del 40 al 60%. Se pueden producir múltiples defectos congénitos y/o aborto espontáneo. Durante el tercer mes de gestación hay un 30-35% de posibilidades de desarrollar un defecto único como sordera o cardiopatía. Durante el cuarto mes hay un 10% de riesgo de producir un solo defecto. A partir de la semana 20 sólo muy rara vez se produce daño fetal (sólo sordera).

Entre las malformaciones congénitas por acción teratógena del virus tenemos malformaciones cardíacas (persistencia del ductus arterioso, comunicación interventricular, estenosis pulmonar), lesiones oculares (opacificaciones de la córnea, cataratas), microcefalia con retraso mental, sordera, retraso del crecimiento, meningocele, criptorquidia, hipospadias, etc.

Entre las manifestaciones viscerales destacan retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, meningoencefalitis, miocarditis necrosante, neumonía intersticial, diabetes mellitus, panencefalitis esclerosante subaguda, etc. En ocasiones, algunos niños infectados por el virus de la rubéola durante la gestación son considerados normales al nacimiento, presentando síntomas de retraso intelectual y motor al alcanzar la edad escolar.

Los niños con rubéola congénita eliminan enormes cantidades de virus con sus secreciones respiratorias, intestinales y orina hasta la edad de uno o dos años, con lo que pueden transmitir y mantener la infección. Se da la paradoja de que a pesar de tener altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes, siguen eliminando virus durante un periodo de tiempo prolongado. Curiosamente, estos anticuerpos pueden desaparecer transcurridos 3 ó 4 años, lo que indica que la infección intrauterina, desde el punto de vista inmunológico, es diferente a la adquirida después del nacimiento.

La infección congénita se produce durante la primoinfección de la madre, aunque excepcionalmente se ha descrito algún caso de infección congénita en casos de reinfección.

## RUBÉOLA Y EMBARAZO

Existen tres situaciones claramente diferenciadas que exigen planteamientos diagnósticos distintos:

**Determinación de la inmunidad frente a rubéola en la gestante, sin sospecha clínica ni epidemiológica de padecer la enfermedad:** El objetivo de este estudio es conocer si la gestante está protegida, de una posible infección por el virus de la rubéola, durante el embarazo. Se recomienda la determinación cualitativa de anticuerpos totales o de IgG específica, en la primera consulta de control del embarazo. Se desaconseja expresamente la evaluación cuantitativa de los resultados, ya que no proporciona ninguna información útil. La presencia de anticuerpos refleja contacto previo con el virus, y por tanto inmunidad, haciendo innecesaria la realización de nuevos controles en embarazos sucesivos.

A pesar de que se describe que la rubéola puede cursar de manera asintomática, F. de Ory *et al* estudian 185 sueros de 101 mujeres embarazadas con presencia de IgM y sólo confirman la existencia de primoinfección en tres de las mismas, asociándose siempre a datos clínicos o epidemiológicos compatibles, por lo que es desaconsejable la realización sistemática de IgM a las embarazadas.

Si la mujer embarazada es seronegativa, deberá adoptar las precauciones necesarias para evitar la exposición al virus y debe ser vacunada frente a la rubéola en el post-parto inmediato.

**Sospecha clínica de infección aguda durante el embarazo:** Este caso puede plantearse ante la existencia de una clínica compatible en la embarazada, o por exposición a un sujeto con infección aguda por rubéola.

La presencia de IgG en ausencia de IgM indica que la mujer está protegida, por vacunación o por infección antigua y por tanto no deben realizarse más determinaciones.

La demostración de seroconversión, con ausencia de anticuerpos en el primer suero y presencia de éstos en el segundo, obtenido 15-21 días después, es la forma más segura de diagnosticar una primoinfección por este agente. Sin embargo, si el primer suero de la enferma presenta anticuerpos, aunque se produzca un incremento del título de estos en el segundo suero, puede ser debido a una reinfección.

La presencia de IgG y de IgM específica en una paciente, nos hace sospechar la presencia de primoinfección, sin embargo, debemos tener en cuenta varios aspectos:

a.- La IgM puede tener reacciones heterólogas entre rubéola y otros virus como EBV, CMV, Parvovirus B 19 y virus del sarampión (por reacciones cruzadas o por estimulación policlonal de linfocitos de memoria); por tanto es necesario confirmar su presencia, siendo la técnica de ELISA de captura la que presenta mejor especificidad y sensibilidad.

b.- La IgM puede aparecer durante las reinfecciones, pero a títulos bajos y durante poco tiempo.

c.- En un pequeño porcentaje de personas, la IgM puede mantenerse positiva en suero hasta 6 meses. Thomas *et al*, detectan la presencia de IgM en el 9% de los casos a los 3 ó 4 meses de la infección aguda.

El estudio de la avidéz de la IgG diferencia si la IgG es de aparición reciente (baja avidéz se asocia a infección primaria aguda) o si hay ausencia de infección primaria (IgG de alta avidéz), puede ser una técnica que ayude a valorar la presencia de IgM y puede colaborar en la diferenciación entre primoinfección y reinfección. F. de Ory *et al*. estudian múltiples patógenos y comunican que esta técnica presenta una sensibilidad entre el 81 y el 100% y una especificidad del 100%. También se está valorando la utilidad en el diagnóstico de la IgA, aunque los datos no son aún concluyentes.

Todos estos datos serológicos deben ser interpretados junto con los datos clínicos de la embarazada, en el caso de que los haya y junto con los datos que podamos obtener de la posible fuente de infección.

### **Diagnóstico de la infección congénita. Se puede producir antes o después del parto.**

*Diagnóstico prenatal:* la presencia de IgM específica en la sangre fetal indicaría que se ha producido una infección fetal, pero es necesario confirmar que no existe mezcla de la sangre fetal con la materna. Esta prueba tiene su máximo rendimiento sobre la semana 22 de gestación, aunque un resultado negativo no descarta la infección. Otra alternativa para realizar el diagnóstico de infección fetal, es el estudio del ARN viral en líquido amniótico o sangre fetal mediante RT-PCR (reverse transcription-coupled polymerase chain reaction). El cultivo viral puede realizarse en AGMK, Vero o RK-13, pero no produce efecto citopático, por lo que se debe detectar la presencia del virus por técnicas de inmunofluorescencia, con anticuerpos monoclonales específicos, o por técnicas de interferencia viral con echovirus tipo 11; la dificultad de aislamiento de este virus condiciona la utilidad de esta técnica en la práctica clínica en la mayoría de los centros.

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

- a.- Detección al nacimiento de IgM específica en sangre, durante los primeros días de vida.
- b.- Mantenimiento o refuerzo de los títulos de IgG frente al virus de la rubéola, más allá de los 8 meses de vida.
- c.- Detección de RNA del virus en una muestra significativa del recién nacido mediante RT-PCR.

Debido a que los anticuerpos tipo IgG atraviesan la placenta y que la respuesta inmune de los neonatos es diferente a la de los adultos, los estudios de avidez de anticuerpos en estos pacientes producen resultados desconcertantes y contradictorios.

### **VACUNACIÓN : OBJETIVOS Y LOGROS.**

**Objetivos:** La inmunización frente al virus de la rubéola está incluida en el programa de la OMS y tiene por objeto la erradicación de la rubéola congénita, en base a la protección individual de las futuras gestantes y a la limitación de la circulación del virus, como factor de protección para las mujeres seronegativas, no vacunadas ó que experimenten un fracaso vacunal.

Si se tomaran las medidas adecuadas, se cree que con la tecnología actual podría ser posible la erradicación de la Rubéola

**Vacunación de la rubéola en España:** Aunque los programas de vacunación han tenido una amplia aceptación y difusión, la tasa de gestantes que presentan inmunidad frente al virus de la rubéola no es tan alta como cabría de esperar, aunque la prevalencia de anticuerpos anti-rubéola en la población de mujeres adulta se sitúa por encima del 90%, alcanzando hasta el 98% en algunas áreas geográficas.

La vacunación en España frente a la rubéola no se introduce de forma sistemática hasta 1980, y hasta 1985 no se alcanza una cobertura vacunal superior al 80%, por lo que una parte importante de las mujeres españolas en edad fértil no han sido vacunadas nunca frente a la rubéola.

A pesar de una cobertura vacunal teórica (dosis de vacuna triple vírica repartidas ó vendidas) del 97% en 1989, la reducción estimada de casos de rubéola en ese año fue del 82%. A nivel estatal, la rubéola sigue presentando su típico patrón estacional de circulación. En algunas Comunidades Autónomas se han registrado brotes epidémicos, que han hecho aumentar las tasas de incidencia a cifras anteriores a 1982. Por lo tanto, a pesar de que existe una limitación en la circulación del virus, no hay evidencia de que sea suficiente como para proteger eficazmente a las mujeres seronegativas en edad fértil.

Al no existir un Registro Nacional de Casos de Rubéola Congénita similar al de otros países como el Reino Unido o Estados Unidos, no podemos valorar directamente la repercusión del programa de vacunación sobre la enfermedad que se pretende controlar.

En la actualidad se vacuna a todos los niños y niñas a los 15 meses de edad (triple vírica) y hasta hace muy poco se volvía a vacunar sólo a las niñas a la edad de 11 años. A partir de mediados de los ochenta, se decidió vacunar también a los niños, con el fin de evitar grupos de los mismos con infección primaria, que a su vez pudieran contagiar a mujeres embarazadas no inmunizadas y ahora se administra la segunda dosis a los 4-6 años. Se calcula que entre un 15-23% de la población adulta masculina no vacunada presenta anticuerpos contra la rubéola.

En la Encuesta Nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles, realizada en 1996 por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España, se observa que los niveles más bajos de anticuerpos se detectan en el grupo de edad de 15-19 años (94%), observándose diferencias significativas entre el medio rural y el urbano en el grupo de edad de 6-9 años, y entre sexos en el rango de edad de 10-29 años, con niveles de anticuerpos más altos en mujeres; esta diferencia se explica por la introducción desde 1979 de la administración de una dosis de vacuna a las niñas de 11 años.

**Vacunación y embarazo:** Las vacunaciones suelen evitarse durante el embarazo y el puerperio precoz ya que se cree que pueden dañar al feto o al neonato. De hecho, se ha sugerido que la vacuna anti-rubéola con virus atenuados puede ser teratógena si se administra durante las 6 primeras semanas de embarazo. Sin embargo, no se ha comunicado hasta ahora ni un solo caso de rubéola congénita, debida a la acción de la vacuna, aunque se sabe que el riesgo máximo teórico de daño fetal es del 2%, según diversos estudios. Se ha podido aislar el virus de la rubéola en abortos de mujeres vacunadas durante el embarazo, tanto del tejido residual como del tejido fetal y se sabe que el virus puede atravesar la barrera placentaria. Todo lo comentado aconseja, que todas aquellas mujeres que se vacunen contra la rubéola no se queden embarazadas hasta 3 meses después de la vacunación aunque, debido a que el riesgo para el feto es tan pequeño, tampoco se recomienda la terminación del embarazo si la mujer no lo desea.

Otros motivos, por los que se desaconseja la vacunación durante el embarazo, son la potencial inhibición de la respuesta del niño a la inmunización activa o las infecciones naturales y la posible responsabilidad jurídica de los laboratorios farmacéuticos y de los propios médicos.

Se han descrito la aparición de efectos secundarios tras la administración de la vacuna en este colectivo. Sin embargo Tingle *et al*, realizan un estudio randomizado a doble ciego y comunican que estos efectos secundarios son la mayoría de las veces transitorios.

## CONSEJOS PRÁCTICOS

Mujer asintomática: La Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnología sanitaria del Ministerio de Sanidad, elaboró en 1994 un informe en el que recomienda:

- a.- Detectar la presencia de anticuerpos totales o de IgG, de forma cualitativa, a toda mujer embarazada.
- b.- No se recomienda la detección rutinaria de IgM en embarazadas, salvo que la situación clínica o epidemiológica lo aconseje.
- c.- Las mujeres embarazadas seronegativas deben evitar en lo posible la convivencia estrecha con niños no vacunados o que sufran una enfermedad exantemática aguda. Cuando la mujer tenga por su profesión, contacto diario con niños, deberá considerarse la baja laboral como medida de protección en función del riesgo.
- d.- En mujeres seronegativas en la primera consulta, se desaconseja que se realicen nuevas determinaciones durante el embarazo, en ausencia de situaciones clínicas o epidemiológicas que lo justifiquen.
- e.- Las mujeres seronegativas deben ser vacunadas después del parto y deben evitar quedarse embarazadas en los 3 meses siguientes.

**Embarazada con sospecha clínica o epidemiológica de infección aguda por rubéola:** En primer lugar debemos hacer una determinación de IgG e IgM a la gestante. Sin embargo se desaconseja realizar la determinación de IgM en ausencia de datos clínicos o epidemiológicos compatibles.

Si presenta exclusivamente IgG, la mujer está protegida por vacunación o por inmunización natural y no hay riesgo de infección congénita en el niño.

Si no presenta anticuerpos, hay que hacer un seguimiento serológico para demostrar seroconversión. Si en el segundo suero aparece IgG, es diagnóstico de primoinfección

Si presenta IgG e IgM debemos realizar:

- a.- Seguimiento serológico, para demostrar seroconversión
- b.- Estudio de la IgM por otra metodología, para demostrar su especificidad
- c.- Estudio de avidez de IgG, para diferenciar primoinfección de infección antigua o reinfección.

Todos los datos deben ser evaluados teniendo en cuenta la clínica de la mujer y sus antecedentes (vacunaciones y existencia de serologías previas).

**Infección congénita del niño:** Antes del parto, podemos valorar la posibilidad de detectar la presencia de IgM en sangre fetal, o la presencia de ARN viral en líquido amniótico o en tejidos del feto.

Después del parto, podemos detectar la presencia de IgM en sangre del neonato, hacer un seguimiento serológico, detectar la presencia de ARN viral en secreciones respiratorias, orina o heces del feto.

Todos estos datos deben ser evaluados junto a los datos clínicos y radiológicos, con objeto de detectar la presencia de lesiones asociadas a infección congénita.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Fernando de Ory, del Servicio de Microbiología Diagnóstica del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, por su colaboración en la revisión de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

ANÓNIMO. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Rubella and congenital rubella syndrome. United States 1984-85. MMWR 1986; 35:129-135.

ANÓNIMO. SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PRESTACIONES Y EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIAS. DIRECCIÓN GENERAL DE ASEGURAMIENTO Y PLANIFICACIÓN SANITARIA. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Control serológico de infecciones de transmisión vertical en la mujer embarazada. Enferm Infecc Microbiol Clin 1994; 12:204-212.

BOSMA TJ, CORBETT KM, O'SHEA S, BANATVALA JE, BEST JM. PCR detection of rubella virus in clinical samples. J Clin Microbiol 1995; 33:1075-1079.

BOSMA TJ, CORBETT KM, O'SHEA S et al. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. J Clin

Microbiol 1995; 33:2881-2887.

DE ORY F, CASAS I, DOMINGO CJ, ECHEVARRÍA JM. Application of fluoroimmunoassay to the identification of low avidity specific IgG against pathogenic human viruses and *Toxoplasma gondii*. Clin Diagn Virol 1995; 3:323-332.

DE ORY F, DOMINGO CJ. Los análisis de avidez de la IgG específica en el diagnóstico de la infección por el virus de la rubéola. Med Clin (Barc) 1996; 107:118.

DE ORY F, ECHEVERRÍA JM, DOMINGO CJ. Cribado rutinario de IgM específica antirrubéola en mujeres embarazadas: una práctica desaconsejable. Prog Obstr Ginec. Dic 1998; 41:574-578.

ENGLUND J, GLEZEN WP, PIEDRA PA. Maternal immunization against viral disease. Vaccine 1998; 16:1456-1463.

FREY TK, ABERNATHY ES, BOSMA TJ et al. Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents: North America, Europe and Asia, 1961-1997. J Infect Dis 1998; 178:642-650.

GONZÁLEZ D, FERRERUELA R. Diagnóstico de laboratorio de la rubéola. Boletín de Control de Calidad SEIMC 1998; 10(2):37-45.

LAFARGA B, NOGUERA FJ, PÉREZ MC, COPADO R, GARCÍA A, SORIA E. Utilidad de la determinación de anticuerpos IgG de baja avidez en el diagnóstico de la primoinfección por rubéola en la mujer embarazada. Enferm Infecc Microbiol Clin 1998;16:413-418.

MURRAY PR. En: Manual of Clinical Microbiology (7ª ed). American Society for Microbiology.1999. pp 964-969. COMPLETAR CITA.

PLOTKIN SA, KATZ M, CORDERO JF. The eradication of rubella. JAMA 1999; 281:561-562.

REVELLO MG, BALDANTI F, SARASINI A, TORSELLINI M, GERNA G. Prenatal diagnosis of rubella virus infection by direct detection and semiquantitation of viral RNA in clinical samples by reverse transcription-PCR. J Clin Microbiol 1997; 35:708-713.

THOMAS HI, BARRET E, HESKETH LM, WYNNE A, MORGAN P. Simultaneous IgM reactivity by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B19 and rubella infection. J Clin Virol 1999; 14:107-108.