

RUBEOLA Y EMBARAZO: CONTROL SEROLOGICO EN LA DETERMINACION DE RIESGOS Y DAÑOS¹

Américo Marquez² y Marta T. Zapata^{2,3}

Estudios que se realizaron durante la mayor epidemia de rubéola registrada en la República Argentina permiten analizar la utilidad de la prueba de inhibición de la hemaglutinación para el control serológico de embarazadas expuestas al contagio y para el diagnóstico de la rubéola durante el embarazo.

Introducción

En 1941 se señaló por primera vez la asociación de defectos congénitos (cataratas y cardiopatías) a la infección por rubéola en el curso de los primeros meses del embarazo (1). La gran epidemia de rubéola que afectó a Estados Unidos de América en 1964 permitió confirmar y extender, con el uso de técnicas virológicas específicas, las observaciones acumuladas hasta entonces sobre las embriopatías ocasionadas por la infección prenatal (2-5).

La rubéola adquirida durante el embarazo cursa con características clínicas similares a las descritas para la mujer adulta no embarazada (6); sin embargo, el diagnóstico clínico contiene un gran margen de error (7) en especial en períodos interepi-

démicos, ya que otros virus o procesos alérgicos pueden simular muy bien cuadros típicos o atípicos de rubéola (8). Por esta razón durante el embarazo, cuando el diagnóstico adquiere singular trascendencia, el médico siempre debe intentar la confirmación diagnóstica de laboratorio ante cualquier erupción morbiliforme, sobre todo cuando esta ocurre durante el primer trimestre de la gestación.

La epidemia de rubéola en 1976 en la Argentina, y en particular en la provincia de Córdoba, sobrevino en momentos en que el laboratorio de la Sección Diagnóstico del Instituto de Virología de Córdoba se encontraba en excelentes condiciones para documentar virológicamente algunos de los aspectos más importantes del problema de la rubéola durante el embarazo. La preparación y producción de antígeno hemaglutinante, la prueba de inhibición de la hemaglutinación (IH) y la determinación de IgM específica ya se realizaban en el laboratorio con fines diagnósticos y seroepidemiológicos. Esta vigilancia epidemiológica desde el laboratorio permitió

¹ Trabajo financiado en parte con subsidios otorgados por la Secretaría de Ciencia y Técnica (SECYT) de la República Argentina.

² Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Instituto de Virología, Dirección postal Estafeta 32, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina.

³ Miembro Carrera de Investigador Científico, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

advertir tempranamente la presencia epidémica de la rubéola en 1976.

En este artículo se presentan los resultados obtenidos en el control serológico de 611 embarazadas, de las cuales 501 estuvieron expuestas al contagio y 110 padecieron manifestaciones clínicas compatibles con rubéola durante 1976, y se informan los hallazgos del estudio prospectivo realizado en 83 embarazadas que en el curso del embarazo padecieron rubéola confirmada por serología.

Materiales y métodos

La edad de las 611 embarazadas que se estudiaron osciló entre los 16 y los 45 años. Durante la consulta al laboratorio de las 501 mujeres que estuvieron expuestas al contagio (grupo 1) se consignaron los datos personales y las circunstancias de la exposición en una ficha clínicoepidemiológica, a saber: fecha de vacunación contra la rubéola, fecha de la última menstruación, tipo de exposición (intra o extra familiar), fecha de iniciación de la erupción en el contacto, fecha de los contactos y fecha de los sueros obtenidos, además de los datos comunes de identificación. En el caso de las 110 embarazadas con manifestaciones compatibles con rubéola (grupo 2) se consignaron además los siguientes datos: fecha de iniciación de la erupción, sintomatología de artralgias y adenopatías, administración de gamaglobulina y dosis administrada.

Luego de confeccionar la ficha se extrajo una muestra de sangre de todas las pacientes. A las embarazadas del grupo 1 se les entregó el informe de laboratorio entre tres y siete días después de la consulta y, de acuerdo con el resultado obtenido, los días transcurridos entre la primera exposición y la fecha de obtención del primer suero, se las citó o no para una segunda extracción de sangre. A las embarazadas del grupo 2 se las citó en todos los casos para la extrac-

ción de una segunda muestra de sangre entre 7 y 10 días después.

Para la prueba de IH se utilizaron lotes de antígeno preparados en el laboratorio con la cepa Gilchrist de virus de rubéola, enviada por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos. El antígeno se preparó en cultivo de células Vero en monocapas, de acuerdo con la técnica de Liebhaver *et al.* (9). Su especificidad y sensibilidad se determinaron mediante pruebas simultáneas y comparativas con antígenos y sueros de referencia obtenidos de los CDC, según la técnica descrita por Halonen *et al.* (10). Las variables de esta técnica se estandarizaron debidamente hasta obtener una especificidad, sensibilidad y reproducibilidad aceptables. Se incluyeron todos los controles correspondientes además del control de eficacia del tratamiento con caolín para eliminar inhibidores inespecíficos de la hemaglutinación (sueros negativos con altos títulos inhibidores inespecíficos).

Para la determinación de la IgM específica se utilizó el método de Pattison y Mace (11) en columnas de vidrio de $52 \times 2,7$ cm, Sephadex G 200 Pharmacia, Uppsala. La columna efectiva de Sephadex fue de $32 \times 2,7$ cm preparada con las normas Sephadex. Se empleó amortiguador TRIS 0,1 M, ClNa 0,15 M, pH 7,5 con 0,02% de azida sódica.

Los sueros se trataron previamente para eliminar inhibidores inespecíficos y aglutininas mediante el método de cloruro de manganeso-heparina, más el agregado de 0,05 ml/ml de glóbulos rojos de pollo de un día de edad al 50% durante una hora en frío y posterior agregado de carbonato disódico 1 M 0,1 ml/ml de dilución de suero (12). La columna de Sephadex se dejó estabilizar durante 24 h y luego se sembró la muestra de suero así tratado (1,0 ml que corresponde a 0,5 ml de suero original), corriéndose a una velocidad de aproximadamente 0,1 ml/min. Se coleccionaron volúmenes de 2,5 ml por fracción y se recogieron las fracciones que contenían las IgM y las IgG. Luego de la lectura espectrofotométrica a 280 nm se probaron por IH to-

das las fracciones correspondientes a los picos de IgM e IgG con el propósito de observar la presencia de IgM específica para rubéola.

El perfil cromatográfico del suero humano en la columna de Sephadex G 200 utilizada se estableció y controló de manera periódica mediante lectura espectrofotométrica a 280 nm y el estudio cualitativo y cuantitativo de las fracciones por inmunodifusión doble e inmunodifusión radial frente a antisueros mono-específicos y anti Ig totales.

Resultados

En el cuadro 1 se presenta la distribución de las consultas al laboratorio de las embarazadas del grupo 1, de acuerdo con el tiempo de gestación al momento de la exposición a rubéola. El 61,2% estaban cursando el primer trimestre, el 37,4% el segundo y solo el 1,4% el tercero. Del total de embarazadas que consultaron por exposición solo cuatro de ellas habían recibido vacunación previa contra la rubéola.

En el cuadro 2 se muestra la oportunidad de las consultas según el tipo de exposición. El 58% de las embarazadas consultó por exposición intrafamiliar y el 42% restante por exposición extrafamiliar; 323 pacientes (65,3%) se estudiaron a tiempo y obtuvieron una definición clara de los riesgos de la infección; de ellas 290 resultaron positivas y 33 negativas en la prueba de IH. Aunque las positivas se consideraron exentas de riesgo por poseer anticuerpos se

CUADRO 1—Consultas al laboratorio por exposición al contagio según trimestre del embarazo, provincia de Córdoba, 1976.

| Trimestre del embarazo | Consultas | |
|------------------------|-----------|-------|
| | Nº | % |
| Primero | 303 | 61,2 |
| Segundo | 185 | 37,4 |
| Tercero | 7 | 1,4 |
| Total | 495 | 100,0 |

CUADRO 2—Distribución de la oportunidad de la consulta al laboratorio según tipo de exposición en embarazadas expuestas al contagio, provincia de Córdoba, 1976.

| Tipo de exposición | Oportunidad de la consulta | | | | Total | |
|--------------------|----------------------------|------|---------------------|------|-------|-----|
| | A tiempo ^a | | Tardía ^b | | | |
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Intra-familiar | 203 | 70,7 | 84 | 29,3 | 287 | 58 |
| Extra-familiar | 120 | 57,7 | 88 | 42,3 | 208 | 42 |
| Total | 323 | 65,3 | 172 | 34,7 | 495 | 100 |

^a Dentro de los 14 días de la primera exposición.

^b 15 días o más después de la primera exposición.

les recomendó consultar nuevamente, en caso de experimentar manifestaciones clínicas compatibles con la rubéola. En 48 de las pacientes positivas una segunda muestra obtenida entre 15 y 25 días después de la primera para detectar probables reinfecciones mostró que solo una de ellas había tenido conversión serológica y mediante IgM específica se demostró que se trataba de una infección primaria subclínica y no de una reinfección. En cuanto a las pacientes negativas, a pesar de las recomendaciones especiales que se les habían dado sobre la necesidad de continuar el control serológico, solo 16 de ellas (48,4%) regresaron para nuevas determinaciones: cinco lo hicieron por haber adquirido rubéola clínica como consecuencia de la exposición y las 11 restantes para control. En los cinco casos con manifestaciones clínicas se demostró conversión serológica.

En lo que se refiere a las embarazadas que consultaron en forma tardía, 157 resultaron positivas y solo fue posible disponer de una segunda muestra de suero de 40 de ellas; en un caso se observó conversión serológica y la presencia de IgM específica permitió demostrar que se trataba de una infección primaria subclínica. De las embarazadas de este grupo 15 resultaron negativas y solo se pudo obtener una segunda muestra de suero de seis de ellas.

CUADRO 3—Resultados serológicos de 110 embarazadas con rubéola clínica estudiadas por el laboratorio, provincia de Córdoba, 1976.

| Resultado serológico | Interpretación del resultado (N° de casos) | | |
|---|--|---------------------|---------------------|
| | Confirmatorio | Compatible | Incompatible |
| Conversión serológica por IH (par de sueros obtenidos a tiempo) ^a | 50 | | |
| Anticuerpos IgM específicos (par de sueros tardíos con títulos de IH ya máximos) ^b | 12 | | |
| Anticuerpos IgM específicos (una sola muestra de suero disponible, temprana o tardía) | 10 | | |
| Título de IH elevado, $\geq 1:320$ (primer suero obtenido muy tardíamente) ^c | 6 | | |
| Ausencia de conversión en IH o par de sueros negativos 1:10 (sueros obtenidos a tiempo) | | | 8 |
| Título de IH igual o inferior a 1:40 en suero único muy tardío | | | 3 |
| Otros resultados | | 21 | |
| Total | 78(71) ^d | 21(19) ^d | 11(10) ^d |

^a Suero temprano: obtenido hasta siete días después de la iniciación de la erupción.

^b Suero tardío: obtenido entre 8 y 30 días después de la iniciación de la erupción.

^c Suero muy tardío: obtenido más de 30 días después de la iniciación de la erupción.

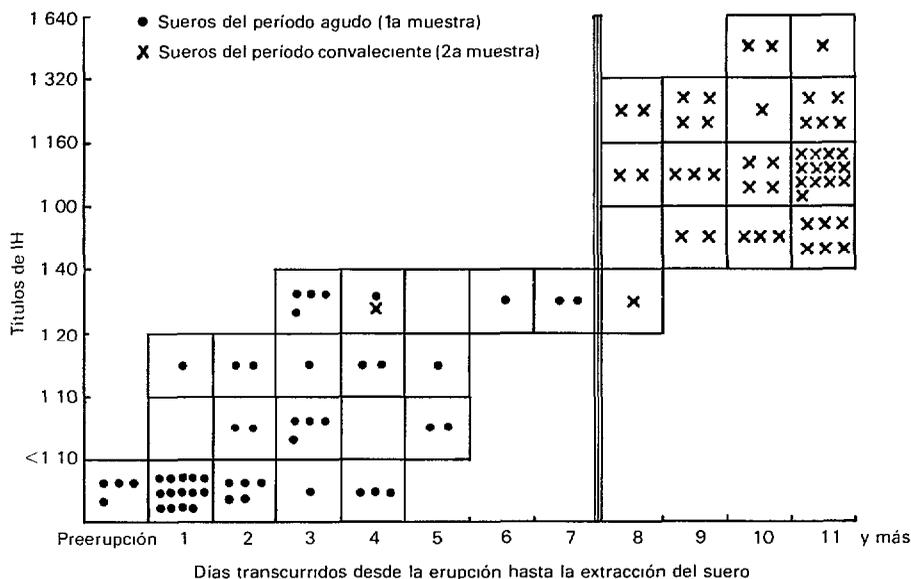
^d Porcentaje del total estudiado (110 casos).

En cuanto a las 110 embarazadas con síndrome morbiliforme, los dos sueros de cada paciente se titularon en forma simultánea mediante la prueba de IH. En caso de ausencia de una conversión serológica adjudicable a un primer suero obtenido tardíamente (después de los siete días de iniciación de la erupción), o ante la disponibilidad de una sola muestra de suero obtenida dentro de los 30 días posteriores a la iniciación de la erupción, se intentó la búsqueda de IgM específica. En el cuadro 3 se presentan los resultados del estudio serológico. El laboratorio confirmó el diagnóstico clínico en 71% de los casos, en solo 10% de ellos dicho diagnóstico se consideró erróneo y en el 19% restante no fue posible confirmar ni descartar el diagnóstico clínico. En estos últimos casos el resultado obtenido se consideró compatible con rubéola.

En la figura 1 se perfila en cierto modo la curva tipo de anticuerpos de IH en la infección posnatal. Para la elaboración de la figura se utilizaron los títulos de IH de los pares de sueros de 50 embarazadas con conversión serológica.

Al entregar el informe con el resultado del estudio serológico se solicitó a las pacientes que informaran al laboratorio sobre la evolución del embarazo y en especial sobre la salud del hijo al nacer, para lo cual se preparó un cuestionario tipo. De las 99 pacientes con rubéola confirmada o compatible, solo ocho proporcionaron información voluntaria. En el cuadro 4 se presentan los datos sobre el destino final del embarazo en el total de pacientes con rubéola confirmada o compatible por estudio serológico según el trimestre del embarazo en que la madre tuvo la enfermedad. En total se pudo conocer el destino de 83 embarazos. El 49,4% de ellos terminó en aborto, en su mayoría provocados. Cuando la enfermedad ocurrió en el curso del primer trimestre del embarazo este se vio interrumpido por el aborto en el 64,8% de los casos; durante el segundo trimestre el porcentaje de abortos fue menor (21,4%), pero aún considerable para este grupo de menor riesgo. Del total de 42 niños nacidos vivos cinco presentaron algún defecto visible o enfermedad manifiesta durante el período neonatal; cuatro de ellos (21%)

FIGURA 1—Títulos obtenidos en la prueba de IH con los 50 pares de sueros de embarazadas con rubéola confirmada por conversión serológica, provincia de Córdoba, 1976.



nacieron de 19 madres que padecieron rubéola confirmada por el laboratorio durante el primer trimestre del embarazo.

En el cuadro 5 se detallan los defectos o manifestaciones clínicas observadas en seis niños nacidos de madres con rubéola y el resultado de las investigaciones serológicas realizadas en los cinco niños con anomalías congénitas. De acuerdo con estos resultados el porcentaje de defectos visibles o enfermedad manifiesta al nacer por infección congénita adquirida durante el primer trimestre del embarazo se reduce a un 10,5% (dos casos en 19 embarazadas). Es preciso advertir que tan solo un niño pre-

sentó un cuadro típico del llamado síndrome de rubéola congénita, con malformaciones importantes (catarata bilateral y cardiopatía). La mayor parte de los 42 niños nacidos vivos continúan bajo observación médica a fin de detectar la posible aparición de defectos tardíos.

Discusión

Durante la epidemia de rubéola que se produjo en Argentina en 1976, el laboratorio de la Sección Diagnóstico del Instituto de Virología de la Universidad de Córdoba atendió sin rechazo toda la demanda de es-

CUADRO 4—Destino final del embarazo en el total de pacientes con rubéola confirmada o compatible según resultados serológicos, provincia de Córdoba, 1976.

| Trimestre del embarazo con rubéola materna | Total de casos | Casos con información | | | | | | | | Casos sin información | | |
|--|----------------|-----------------------|------------|------------|-----------|-------------|---------------|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-------------|
| | | Nº de casos | Abortos | | | | Nacidos vivos | | | | Nº | % |
| | | | Spontáneos | Provocados | Nº | % | Normales | Anormales | Nº | % | | |
| Primero | 66 | 54 | 7 | 28 | 35 | 64,8 | 15 | 4 | 19 | 35,1 | 12 | 18,2 |
| Segundo | 31 | 28 | 1 | 5 | 6 | 21,4 | 21 | 1 | 22 | 78,5 | 3 | 9,7 |
| Tercero | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 1 | 0 | 1 | 100,0 | 1 | 50,0 |
| Total | 99 | 83 | 8 | 33 | 41 | 49,4 | 37 | 5 | 42 | 50,6 | 16 | 16,2 |

CUADRO 5—Manifestaciones clínicas y resultados serológicos observados en seis niños nacidos de madre con rubéola confirmada por laboratorio durante el embarazo, provincia de Córdoba, 1976.

| Caso | Síntomas o defectos al nacer | Edad del embarazo a la erupción materna (en días) | Edad del niño al obtener suero | Título de IH | IgM específica |
|------|--------------------------------------|---|--------------------------------|--------------|------------------|
| 1 | Catarata bilateral y cardiopatía | 16 | 6 días | 1:80 | Positivo |
| 2 | Ictericia neonatal | 43 | 9 meses | 1:10 | N H ^a |
| 3 | Luxación de caderas | 73 | 10 meses | 1:10 | N H ^a |
| 4 | Imperfección anal | 76 | 9 meses | 1:40 | N H ^a |
| 5 | Angioma subcutáneo s/ columna dorsal | 93 | 1 año | 1:320 | N H ^a |
| 6 | Ninguno | 27 | 20 días | 1:160 | Positivo |

^a No hecho.

tudios serológicos por exposición a la rubéola o rubéola clínica en embarazadas. Por ser el único laboratorio de la provincia de Córdoba en condiciones de realizar dicha investigación se considera que los casos que se presentan en este estudio constituyen el total de la demanda de dicha provincia.

En las embarazadas que estuvieron en contacto con enfermos de rubéola (grupo 1) se tuvo muy en cuenta la fecha de exposición al contagio para la interpretación de los títulos de IH, ya que el tiempo transcurrido entre la fecha de exposición y la fecha de obtención de la muestra de sangre determina diferentes posibilidades diagnósticas. Cuando la muestra se obtiene tempranamente respecto de la fecha de exposición, el resultado de los títulos es expresión del estado inmunológico previo a la exposición y por lo tanto cualquier título de anticuerpos igual o mayor a 1:10 se interpreta como presencia de inmunidad previa por infección en el pasado (13). Por consiguiente, la embarazada no corre el riesgo de una infección primaria, ni su hijo el riesgo de una infección teratogénica. Se entiende por muestra tempranamente obtenida la que se extrae dentro de los 14 días de la fecha de iniciación de la exposición al contacto; cabe hacer notar que, en el caso de contactos intrafamiliares, la exposición se inicia siete días antes de la erupción (14). En el caso de contactos extrafamiliares (no convivientes) los 14 días deben contarse a partir de la fecha

del único o primero de los contactos de la embarazada con el enfermo. Estos datos son indispensables para la interpretación adecuada de los resultados. Si la muestra extraída tempranamente resulta negativa (título inferior a 1:10) existe susceptibilidad y la prueba de IH deberá repetirse en por lo menos una segunda muestra obtenida a los 15 días después de la primera.

Si el estudio serológico se solicita tardíamente (entre los 14 y 45 días de la iniciación de la exposición) se requieren dos muestras de sangre separadas por un intervalo de 7 a 10 días. La titulación de las dos muestras ofrece las siguientes interpretaciones posibles: a) casos en que el título del segundo suero es cuatro o más veces mayor que el del primero (conversión serológica), en los cuales pudo haber o no infección por rubéola con manifestaciones clínicas; b) casos con títulos de ambos sueros iguales y entre 1:10 y 1:40 que indicarían que los anticuerpos corresponden a una infección en el pasado; c) casos con títulos de ambos sueros iguales pero elevados (1:80 o mayores) en los que se puede suponer que se trata de una infección reciente (esto deberá confirmarse mediante la investigación de IgM específica) y d) casos en los que los títulos de ambos sueros son negativos en los que la paciente es susceptible de contraer la enfermedad y deberá evitar la exposición a la rubéola (en estos casos conviene seguir controlando el título de anticuerpos).

Para el diagnóstico serológico de rubéola el resultado de la prueba de IH debe analizarse a la luz de la información suministrada por la curva tipo de aparición y concentración de anticuerpos detectados en el curso de la enfermedad. La confirmación diagnóstica se obtiene cuando los títulos de los sueros probados simultáneamente muestran la aparición de una conversión serológica (segunda muestra con título por lo menos cuatro veces superior al de la primera). Si ambos sueros resultan negativos o muestran títulos inferiores a 1:80 sin conversión serológica, el resultado debe interpretarse como incompatible con rubéola. Si en ambos sueros se observan títulos de 1:80 o superiores, el resultado no permite afirmar ni descartar el diagnóstico. Un minucioso análisis de los días transcurridos desde la iniciación de la enfermedad hasta la obtención de los sueros, los títulos obtenidos y los títulos esperados según la curva tipo de anticuerpos permitirá valorar la compatibilidad o no del resultado con la sospecha diagnóstica.

En algunos casos especiales, en los que el primer suero obtenido tardíamente en el curso de la enfermedad (8 a 30 días) muestra ya un título elevado de IH (1:80 o mayor) y no aparece la conversión serológica, es necesario recurrir a la investigación de IgM específica; esta por lo general está presente en el suero durante casi un mes en la infección rubéólica primaria. Entre las diversas pruebas que existen para demostrar su presencia (15-20) la IH aplicada a las fracciones de IgM del suero filtrado a través de Sephadex G 200 (11, 19, 21) parece ofrecer ventajas prácticas por su ubicación de compromiso entre sensibilidad, especificidad, economía y probabilidad de realización en laboratorios no especializados. De cualquier forma la negatividad del resultado con cualquiera de estas pruebas no excluye, de por sí, el diagnóstico de infección reciente. Por último, conviene recordar que el diagnóstico definitivo de una enfermedad infecciosa debe hacerse a la luz de las pruebas clínicas, epidemiológicas y de laboratorio.

De acuerdo con los resultados obtenidos por el laboratorio, durante la epidemia de 1976 los médicos de Córdoba realizaron el diagnóstico clínico de rubéola en embarazadas con bastante acierto. Cuando el par de sueros de la paciente se obtuvo a tiempo no hubo dificultades de interpretación y la prueba de IH por sí sola resolvió de manera satisfactoria el diagnóstico (cuadro 3). En la práctica, sin embargo, no siempre fue posible disponer de sueros oportunamente obtenidos. En tales casos la investigación de IgM específica contribuyó a definir un importante número de situaciones.

En seis ocasiones se comprobaron títulos de 1:320 en sueros únicos obtenidos después de los 30 días de iniciada la erupción, cuando ni siquiera la investigación de IgM específica ofrecía posibilidades diagnósticas. Dada la excepcional probabilidad de esos títulos en sueros de encuestas (1,5%) su presencia en pacientes con manifestaciones clínicas características de rubéola se consideró como evidencia serológica confirmatoria.

En este estudio se tomaron en cuenta los siguientes criterios para incluir en el grupo compatible algunos casos que no se podían definir claramente como positivos o negativos: a) sueros únicos tempranos con títulos de IH inferiores a 1:10 y b) sueros únicos tempranos o tardíos con títulos entre 1:10 y 1:160 y sin IgM específica (la no detección de IgM no es suficiente para descartar el diagnóstico). Es importante destacar que con cierta frecuencia los títulos alcanzados durante la convalecencia no superaron la dilución 1:80 (figura 1). Esto obliga a ser cautelosos en la interpretación de títulos intermedios en muestras únicas de sueros.

El control serológico de las embarazadas expuestas al contagio, o enfermas de rubéola, que consultaron al laboratorio durante la epidemia de 1976 permitió valorar la utilidad de la prueba de IH y la detección de IgM específica en la determinación de inmunidad y en el diagnóstico de rubéola. Cuando las consultas por exposición se realizaron a

tiempo la prueba de IH permitió definir con claridad el grado de riesgo. De todas maneras, el laboratorio contribuyó a aliviar la preocupación de la embarazada en la mayoría de los casos y, muy probablemente, evitó que se concretara un considerable número de abortos provocados.

El estudio de las embarazadas con rubéola clínica (grupo 2) demostró que aunque el diagnóstico clínico durante una epidemia por lo general es bastante preciso contiene por lo menos un 10% de error.

Entre los niños nacidos de madres que padecieron la enfermedad durante el primer trimestre del embarazo se observó un 10,5% de defectos evidentes en el período neonatal asociado a infección congénita demostrada y solo un caso presentó la sintomatología clásica de la rubéola congénita.

Del cuadro 5, los casos 1, 4 y 5 cumplen con los criterios suficientes para ser aceptados como rubéola congénita (22). El caso 1 fue clínicamente rubéola congénita típica, confirmada por el laboratorio; los casos 4 y 5 fueron rubéola congénita por pruebas de laboratorio, aunque no por criterio clínico y, por último, los casos 2 y 3 no cumplieron totalmente con el criterio clínico ni fueron confirmados por el laboratorio.

Con respecto a los resultados obtenidos sobre el destino final del embarazo en pacientes que padecieron rubéola clínica confirmada, conviene advertir que nueve de los 28 abortos provocados durante el primer trimestre fueron realizados por personal no médico. El seguimiento posterior de las embarazadas con objeto de determinar el destino final del embarazo puso de manifiesto

que el mayor daño de la epidemia fue el aborto provocado (40%).

Resumen

Durante la epidemia de rubéola en Argentina en 1976 el laboratorio de la Sección Diagnóstico del Instituto de Virología de la Universidad de Córdoba realizó estudios serológicos en 611 embarazadas: 501 expuestas al contagio y 110 con síndrome morbiliforme. En siete de las pacientes expuestas la serología demostró la ocurrencia de infección primaria posexposición (dos de ellas sin manifestaciones clínicas). La investigación serológica con fines diagnósticos realizada en las 110 embarazadas con síndrome morbiliforme confirmó el diagnóstico clínico en el 71% de los casos y lo descartó en el 10%. En el 19% restante los resultados se consideraron como compatibles con el diagnóstico de rubéola, aunque insuficientes para confirmarlo. En 83 de las embarazadas que padecieron rubéola, serológicamente confirmada o compatible, se pudo conocer el destino final del embarazo y se comprobó que el aborto provocado (40%) constituyó el mayor daño ocasionado por la epidemia. Entre los niños nacidos de madres que padecieron la enfermedad durante el primer trimestre del embarazo se observó un 21% de defectos evidentes en el período neonatal (cuatro casos de 19 nacidos vivos); sin embargo, la infección congénita se demostró serológicamente en solo dos niños, lo que reduce al 10,5 el porcentaje de defectos. Únicamente un caso presentó sintomatología típica de rubéola congénita (catarata bilateral y cardiopatía). ■

REFERENCIAS

1. Gregg, N. M. Congenital cataract following german measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 3:35-46, 1941.
2. Alford, C. A., Neva, F. A. y Weller, T. H. Virologic and serologic studies on human products of conception after maternal rubella. *N Engl J Med* 271:1275-1281, 1964.
3. Sever, J. L., Nelson, K. B. y Gilkeson, M. R. Rubella epidemic, 1964: Effect on 6 000 pregnancies. I. Preliminary clinical and laboratory findings through the neonatal period: A report from the collaborative study on cerebral palsy. *Am J Dis Child* 110:395-407, 1965.
4. Horstmann, D. M., Banatvala, J. E., Riordan, J.

- T., Payne, M. C., Whittemore, R., Optom, E. M. y Du Veflore, C. Maternal rubella and the rubella syndrome in infants. *Am J Dis Child* 110:408-415, 1965.
5. Rudolph, A. J., Yow, M. D., Phillips, A., Desmond, M. M., Blattner, R. J. y Melnick, J. L. Transplacental rubella infection in newly born infants. *JAMA* 191:843-845, 1965.
 6. Heggie, A. D. Natural rubella acquired after birth. *Am J Dis Child* 118:12-17, 1969.
 7. Banatvala, J. E., Best, J. M. y Al-Naking, W. Diagnosis of rubella. *Br Med J* 1:635, 1974.
 8. Cooper, L. Z. y Krugman, S. The rubella problem. *Disease a Month*. Year Book Medical Publishers, Inc., febrero de 1969. pp. 3-38.
 9. Liebhaver, H., Pajot, T. y Riordan, J. T. Growth of high titered rubella virus in roller bottle cultures of Vero cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 130:12-14, 1969.
 10. Halonen, P. E., Ryan, J. M. y Stewart, J. A. Rubella hemagglutinin prepared with alkaline extraction of virus grown suspension culture of BHK₂₁ cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 125:162-167, 1967.
 11. Pattison, J. R. y Mace, J. E. The detection of specific IgM antibodies following infection with rubella virus. *J Clin Pathol* 28:377-382, 1975.
 12. Bianco, S. A., Chang, T. W. y Daniels, J. B. Rubella hemagglutination inhibition: Removal of nonspecific agglutination due to manganous chloride. *Appl Microbiol* 28:992-994, 1974.
 13. Plotkin, S. A., Ingalls, T. H., Meyer, H. M. y Parkman, P. D. Rubella: Epidemiology, virology, and immunology. *Am J Med Sci* 253:356-364, 1967.
 14. Marquez, A. Aporte al conocimiento epidemiológico de la rubéola con relación al embarazo en la provincia de Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, Facultad de Medicina, 1978. (Tesis doctoral.)
 15. Ankerst, J., Christensen, P., Kjellen, L. y Kronvall, G. A routine diagnostic test for IgA and IgM antibodies to rubella virus: Adsorption of IgG with *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 130:268-273, 1974.
 16. Banatvala, J. E., Best, J. M., Kennedy, E. A., Smith, E. E. y Spence, M. E. A serological method for demonstrating recent infection by rubella virus. *Br Med J* 3:285-286, 1967.
 17. Baublis, J. V. y Brown, G. C. Specific response of the immunoglobulins to rubella infections. *Proc Soc Exp Biol Med* 128:206-210, 1968.
 18. Burgin-Wolff, A., Hernandez, R. y Just, M. Separation of rubella IgM, IgA and IgG antibodies by gel filtration on agarose. *Lancet* 2:1278-1280, 1971.
 19. Gupta, J. D., Peterson, V., Stout, M. y Murphy, A. M. Single-sample diagnosis of recent rubella by fractionation of antibody on Sephadex G-200 column. *J Clin Pathol* 24:547-550, 1971.
 20. Vesikari, T. y Vaheri, A. Rubella: A method for rapid diagnosis of a recent infection by demonstration of the IgM antibodies. *Br Med J* 1:221-223, 1968.
 21. Pattison, J. R. y Mace, J. E. A simple inexpensive gel filtration technique for use in diagnostic serology. *J Clin Pathol* 28:309-311, 1973.
 22. Hayden, G. F., Modlin, J. F. y Witte, J. J. Current status of rubella in United States, 1969-1975. *J Infect Dis* 135:337-340, 1977.

Rubella and pregnancy: Serologic control in determining risks and damages (Summary)

During the 1976 rubella epidemic in Argentina, the laboratory of the Diagnostic Division of the Virology Institute at the University of Córdoba conducted serologic studies of 611 pregnant women: 501 exposed to the contagious disease and 110 with morbilliform syndrome. Serology showed primary infection through exposure in seven patients, two of whom had no clinical symptoms. Diagnostic serologic studies of the 110 pregnant women with morbilliform

syndrome confirmed the clinical diagnosis in 71% of the cases and ruled it out in 10%. In the remaining 19%, results were considered compatible with a diagnosis of rubella, but insufficient to confirm it. The final outcome of the pregnancy of 83 of the pregnant women with rubella, which was either serologically confirmed or considered compatible, was ascertained and induced abortion, the greatest damage caused by the epidemic, was confirmed

in 40% of the cases. During the neonatal period, defects were evident in 21% of the children born to women who had the disease during the first trimester of pregnancy (four cases out of 19 live births); congenital infection

was however serologically confirmed in only two children, which lowers the percentage of children with defects to 10,5%. Only one case presented typical congenital rubella symptoms (bilateral cataracts and heart disease).

Rubéola e gravidez: Controle serológico na determinação de riscos e danos (Resumo)

Em 1976, durante a epidemia de rubéola na Argentina, o laboratório da Seção Diagnóstico do Instituto de Virologia da Universidade de Córdoba, fez estudos serológicos de 611 mulheres grávidas: 501 expostas ao contágio e 110 com síndrome morbiliforme. Em sete das mulheres expostas, a serologia demonstrou a ocorrência de infecção primária pos-exposição (duas delas sem manifestações clínicas). A pesquisa serológica com fins diagnósticos feita entre as 110 mulheres grávidas com síndrome morbiliforme confirmou o diagnóstico clínico em 71% dos casos e rejeitou-o em 10%. O resto dos resultados, 19%, consideraram-se como sendo compatíveis com o diagnóstico de rubéola, apesar de serem insuficientes para

confirmá-lo. Em 83 das mulheres grávidas atacadas pela rubéola, tanto serologicamente confirmada quanto compatível, pôde-se prever o destino final da gravidez e comprovou-se que o aborto provocado (40%) foi o maior prejuízo causado pela epidemia. Entre as crianças nascidas de mães que padeceram a doença durante os primeiros três meses da gravidez, observou-se 21% de defeitos evidentes no período neo-natal (quatro casos dentre 19 nascidos vivos); contudo, a infecção congênita ficou serologicamente provada só em duas crianças, o que faz descer a 10,5 a percentagem de defeitos. Somente um caso apresentou sintomatologia típica de rubéola congênita (catarata bilateral e cardiopatia).

Rubéole et grossesse: Contrôle sérologique dans la détermination des risques et séquelles (Résumé)

Au cours de l'épidémie de rubéole qui s'est déclarée en Argentine en 1976, il a été procédé dans le laboratoire de la Section Diagnostic de l'Institut de virologie de l'Université de Córdoba à des études sérologiques pour 611 femmes enceintes; 501 d'entre elles étaient exposées à la contagion et 110 présentaient un syndrome morbilliforme. Pour sept des patientes exposées à la contagion l'étude sérologique a révélé une infection primaire post-exposition (sans manifestations cliniques dans deux cas). L'étude sérologique aux fins de diagnostic des 110 femmes enceintes présentant un syndrome morbilliforme a confirmé le diagnostic clinique dans 71% des cas et l'a démenti dans 10% des cas. Pour les 19% restants, les résultats ont été considérés comme compatibles avec le diagnostic de rubéole, bien qu'insuffisants pour

le confirmer. Pour 83 des femmes enceintes ayant eu la rubéole, la maladie ayant été sérologiquement confirmée ou jugée compatible, l'issue de la grossesse a pu être connue et il est apparu que l'avortement provoqué (40%) avait constitué la plus grave conséquence de l'épidémie. Parmi les enfants mis au monde par des femmes ayant eu la rubéole au cours des trois premiers mois de grossesse, des anomalies ont été observées dans 21 des cas pendant la période néonatale (quatre de 19 enfants nés vivants). Toutefois, l'infection congénitale n'a été décelée sérologiquement que chez deux nouveaux nés, ce qui ramène à 10,5 seulement le pourcentage d'anomalies. Une symptomatologie typique de rubéole congénitale (cataracte bilatérale et cardiopathie) n'a été observée que dans un seul cas.