



Infección perinatal por el virus de la rubéola en lactantes con cardiopatía congénita

Fortino Solórzano-Santos,^a Selene Jeannette Bárcenas-López,^b
Gloria C. Huerta-García,^c María Guadalupe Miranda-Navales,^d
María Teresa Álvarez-y Muñoz,^e José Guillermo Vázquez-Rosales^e

Perinatal infection by rubella virus in breast-fed babies with congenital heart disease

Background: seroepidemiological surveys suggest that approximately 20 % of women of childbearing age are susceptible to rubella. It is necessary to detect congenital rubella cases. Our objective was to determine the frequency of perinatal infection by rubella virus (RV) in infants with congenital heart disease.

Methods: prospective, cross-sectional study. We studied hospitalized and outpatients from September 2007 to December 2008. Neonates and infants under one year of age with congenital heart disease were included. A blood sample of 3 mL was taken from mother-child binomial and micro-ELISA for IgG and IgM against rubella were performed

Results: 80 patients were studied, 56 % were female, with a median age of 3 months. More frequent congenital heart disease was ventricular septal defect (28.5 %), followed by atrial septal defect (17.5 %). Median maternal age was 28 years old. A history of febrile illness and rash during pregnancy was positive in 1.25 %. 7 cases of perinatal infection by RV were detected, three met the criteria for congenital rubella syndrome, and four had only congenital heart disease.

Conclusions: the search for cases of congenital rubella syndrome in newborns and infants with heart disease could be used as a strategy to detect non-obvious cases.

Key words

rubella syndrome, congenital
heart defects congenital
infant

La rubéola es una enfermedad exantemática muy común en la infancia, que en ocasiones infecta a la mujer embarazada y provoca rubéola congénita. Es producida por un virus de la familia *Togaviridae* del género *rubivirus*, aislado por primera vez en 1962 por Paul P. Parkman. La fuente de infección la constituyen las secreciones nasofaríngeas de personas enfermas con infección subclínica. El mecanismo de transmisión más frecuente es el contacto directo, aunque también se ha señalado a los objetos contaminados con secreciones nasofaríngeas, heces u orina.

El periodo de contagiosidad de la enfermedad va desde los siete días anteriores a la aparición del exantema hasta cinco días después, con un periodo de incubación de 14 a 21 días.¹⁻³ La rubéola tiene una distribución mundial y su mayor incidencia ocurre durante los meses de primavera en los países de clima templado, aunque la infección está presente todo el año; la variación estacional puede modificarse cuando los programas de vacunación son constantes y con buenas coberturas. En los países con baja cobertura de vacunación se presentan ciclos epidémicos de rubéola aproximadamente cada tres a seis años.³

La importancia clínica y epidemiológica de la rubéola radica en el daño que ocasiona a los embriones de mujeres con la infección durante la gestación. Cuando la infección materna se presenta durante el primer trimestre de la gestación, los embriones pueden desarrollar el síndrome de rubéola congénita. Después de la grave epidemia de rubéola en Estados Unidos, en 1964, se registró que las anomalías más frecuentes fueron los defectos cardiovasculares, la sordera, la catarata, el retraso mental, el retardo generalizado del crecimiento, las alteraciones neurológicas, el crecimiento visceral, la ictericia, la premadurez, la atresia de vías biliares y las alteraciones hematológicas, entre otras.¹⁻⁸

Los estudios de serología realizados a mujeres en etapa reproductiva constituyen una forma indirecta de identificar posibles casos de rubéola congénita. Las encuestas seroepidemiológicas en México han mostrado que aproximadamente 20 % de las mujeres en edad fértil es susceptible a la rubéola.⁹⁻¹¹ La encuesta seroepidemiológica nacional realizada entre 1987 y 1988 mostró que la proporción promedio de mujeres seropositivas fue de 80 %, sin embargo, en dos estados de la república se encontraron porcentajes menores (65.8 y 79.6 %); en el grupo de 10 y 19 años de edad la prevalencia de seropositividad fue de 69.2 y 77 %, lo cual sugirió que aproximadamente 30 % de las mujeres en edad reproductiva en esas regiones era susceptible de sufrir la infección aguda por el virus de la rubéola.

La seropositividad es variable en cada país y se han hallado porcentajes bajos en India y Marruecos

Resumen

Introducción: las encuestas seroepidemiológicas sugieren que 20 % de las mujeres en edad fértil es susceptible a la rubéola. El objetivo de esta investigación fue determinar la frecuencia de infección perinatal por el virus de la rubéola en lactantes con cardiopatía congénita.

Métodos: estudio prospectivo y transversal de niños menores de un año de edad con diagnóstico de cardiopatía congénita. Se tomaron 3 mL de sangre al binomio madre-hijo y se realizó ELISA de micropartículas para anticuerpos IgG e IgM contra la rubéola.

Resultados: se estudiaron 80 pacientes con edad de tres meses; 56 % era del sexo femenino. Las cardiopatías congénitas más frecuentes fueron las comunicaciones interventricular (28.5 %) y la interau-

ricular (17.5 %). La mediana de la edad materna fue de 28 años; 1.25 % de las madres tuvo antecedente de enfermedad febril y exantema durante el embarazo. Se detectaron siete casos (8.75 %) de infección perinatal por el virus de la rubéola, tres cumplieron el criterio de síndrome de rubéola congénita y cuatro de cardiopatía.

Conclusiones: se sugiere buscar rubéola congénita en los recién nacidos y lactantes con cardiopatías, como una estrategia para detectar los casos no obvios.

Palabras clave

síndrome de rubéola congénita
cardiopatías congénitas
lactantes

(63 y 70 %), moderados en Brasil y Rusia (72 y 84 %) y elevados en Canadá y Taiwán (94 y 92 %).¹²⁻¹⁷

El desarrollo de la rubéola congénita no ha sido adecuadamente determinado en México ya que su reporte y registro se inició en 1998. Entre 1998 y 1999, 44 % de las embarazadas detectadas en 19 entidades federativas mostró positividad al IgM (Boletín Semanal de Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México. Disponible en el sitio web del Cenavece, http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/plantilla/intd_boletin.html). En un estudio prospectivo de mujeres embarazadas con rubéola (confirmada), la infección fetal fue demostrada por anticuerpos IgM en el posparto o persistencia de IgG después del primer año; la infección fetal ocurrió en 81 % de los neonatos expuestos en el primer trimestre (de las semanas 0 a 12); en el periodo de las semanas 13 y 14, el índice de infección fetal disminuyó a 67 %; de las semanas 23 a 26, a 25 %.²⁻⁴ En un estudio realizado en México de 1990 a 1997, se incluyeron 67 mujeres con diagnóstico de rubéola confirmada durante el embarazo. Se infectaron 71 % de los productos cuando la infección ocurrió durante el primer trimestre, pero al nacimiento solo hubo evidencia de alteraciones en 51.6 % de esos neonatos.¹⁸

Las malformaciones cardíacas se presentan cuando la infección se produce antes de la semana 12 de gestación; entre las lesiones más comunes se encuentran la persistencia del conducto arterioso entre los 11 y 48 días posteriores a la fertilización y la estenosis de la arteria pulmonar entre los 16 y 57 días de la fertilización. En un estudio de lactantes mexicanos con rubéola congénita, 67 % tenía malformaciones cardíacas: persistencia del conducto arterioso 21 %, estenosis valvular pulmonar 17 %, comunicación interauricular 14 %, comunicación interventricular 12 % e insuficiencia tricuspídea 2 %.⁸

Durante la infección *in utero*, los anticuerpos IgG e IgM son sintetizados por el feto. Posterior al naci-

miento, el diagnóstico puede considerarse definitivo ante anticuerpos IgM específicos, detectables en el 100 % de los casos de síndrome de rubéola congénita durante los primeros tres meses de vida; los niveles de IgM específicos disminuyen progresivamente a menos de 50 % a los 12 meses y son raramente detectables después de los 18 meses.^{4-5,19} Como un método alternativo se miden los anticuerpos IgG en el neonato o lactante y se comparan con los títulos obtenidos en la madre; se requiere que los títulos en el neonato o lactante sean mayores que los de la madre para ser considerados como evidencia de infección fetal.⁷

A pesar de que la vacuna triple viral (sarampión-rubéola-parotiditis) se está aplicando dentro del programa nacional de vacunación en México y se han realizado campañas en adolescentes y adultos jóvenes con vacuna sarampión-rubéola, persiste una población de mujeres adultas jóvenes susceptibles a la infección y, en consecuencia, la posibilidad de casos de rubéola congénita. La cardiopatía congénita es un marcador clínico que se observa con elevada frecuencia en pacientes con rubéola congénita, por lo que se consideró conveniente conocer qué porcentaje de los niños con cardiopatía tuvieron infección perinatal por el virus de la rubéola clínicamente no sospechada.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, seleccionando a pacientes atendidos en la Consulta Externa de Cardiología y hospitalizados en Neonatología y Lactantes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyó una muestra no probabilística de casos consecutivos.

La investigación se realizó de septiembre de 2007 a octubre de 2008. Se incluyeron pacientes de uno u otro sexo, menores de un año de edad, con cardiopatía congénita cianógena o acianógena. No se incluyeron

los pacientes con cromosopatías o genopatías que ya estuvieran definidas.

La información se concentró en una hoja de recolección de datos que incluyó datos demográficos del lactante como edad, sexo, lugar de origen, manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio e imagenología; así como datos de la madre: edad, antecedentes de inmunizaciones y de contacto o presencia de exantema durante la gestación.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y a sus madres se les tomaron 3 mL de sangre, los cuales fueron colocados en un tubo sin anticoagulante. Se aprovechó la oportunidad de conseguir la muestra cuando se puncionó a los pacientes por otro motivo (estudio de laboratorio).

La detección de anticuerpos contra el virus de la rubéola se realizó por técnica de ensayo inmunoenzimático de micropartículas (ELISA) para anticuerpos IgG e IgM. El valor de corte para definir una muestra como positiva fue determinado en ≥ 15 UI/mL.

Se consideró un caso de infección perinatal cuando en el lactante se detectaron anticuerpos IgM o títulos de IgG mayores que los títulos maternos.

El proyecto fue aprobado por Comité de Investigación y Bioética del Hospital de Pediatría.

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados

Se invitó a 90 madres con sus lactantes, sin embargo, 10 de ellas no aceptaron conceder la muestra. En total se estudiaron 80 binomios. De los 80 lactantes, 56 % fue del sexo femenino (relación masculino:femenino de 1:1.27), con una mediana de un mes (rango de uno a 12 meses); predominó el grupo etario entre los cero y cuatro meses (81.2 %). La mayor parte de los niños estudiados fue del Distrito Federal, Morelos y Querétaro (cuadro I).

En los lactantes analizados, la cardiopatía congénita más frecuentemente fue la comunicación interventricular, presente en 23 (28.5 %), seguida de la persistencia del conducto arterioso en 17.5 % y la comunicación interauricular en 17.5 % (cuadro II).

En siete lactantes (8.75 %) se detectaron mayores títulos de anticuerpos IgG positivos para rubéola que en la madre: mediana de 165 UI/mL (rango de 53 a 300 UI/mL) en los lactantes y de 140 UI/mL (rango de 32 a 200 UI/mL) en las madres; en ningún caso se obtuvieron anticuerpos IgM. Las edades fluctuaron de uno a 12 meses, con una mediana de nueve meses, predominando el sexo femenino en una relación de 2.5:1. En tres lactantes (3.75 %), las manifestaciones clínicas fueron compatibles con el síndrome de rubéola congénita: cardiopatía (persistencia del conducto arterioso o comunicación interventricular) más catarata congénita en dos casos, así como cardiopatía (persistencia del conducto arterioso) más microftalmia en uno. En cuatro casos se presentó solo la cardiopatía (persistencia del conducto arterioso en dos, comunicación interauricular en uno y comunicación interventricular en uno) (cuadro III). En la biometría hemática no se identificaron alteraciones. Cuatro pacientes (58 %) con infección perinatal por el virus de la rubéola provenían del Distrito Federal, uno (14 %) de Chiapas, uno (14 %) del Estado de México y uno (14 %) de Guerrero.

La edad materna del grupo estudiado tuvo una mediana de 28 años (rango de 18 a 42 años). Del grupo de las madres con infección perinatal por rubéola, cuatro tuvieron entre 30 y 36 años. Se encontró antecedente de enfermedad febril y exantema durante el

Cuadro I Características demográficas de niños con cardiopatía congénita cianógena o acianógena

	<i>n</i>	%
Sexo		
Masculino	35	44.00
Femenino	45	56.00
Edad en meses		
0-4	65	81.25
5-8	7	8.75
9-12	8	10.00
Lugar de origen		
Distrito Federal	36	45.00
Morelos	11	13.75
Querétaro	10	12.50
Guerrero	8	10.00
Chiapas	8	10.00
Oaxaca	2	2.50
Veracruz	2	2.50
Estado de México	2	2.50
Puebla	1	1.25
Antecedente de contacto		
Positivo	2	2.50
Negativo	78	97.50
Exantema durante el embarazo		
Positivo	1	1.25
Negativo	79	98.75
Enfermedad febril durante el embarazo		
Positivo	1	1.25
Negativo	79	98.75

embarazo solo en una mujer (1.25 %) y dos madres reconocieron haber estado en contacto con una persona con exantema; las tres quedaron englobadas en el grupo de lactantes con infección perinatal por el virus de la rubéola. Ninguna de las madres con infección perinatal había recibido la vacuna.

De las madres estudiadas, en 11 (13.7 %) no se detectaron anticuerpos; de ellas, solo nueve aceptaron la aplicación de la vacuna sarampión-rubéola.

Discusión

Aunque la rubéola es considerada una enfermedad de bajo riesgo en la etapa posnatal, las observaciones realizadas por el doctor Gregg en la década de 1940 permitieron establecer el alto riesgo de daño intrauterino a los productos de madres que estuvieron expuestas por primera vez al virus o que desarrollaron exantema como parte de esta exposición.¹⁻³

A pesar de los distintos esfuerzos realizados en el mundo, la rubéola congénita aún no ha sido erradicada. Las diversas organizaciones de salud pública han realizado múltiples esfuerzos para lograr la inmunización universal tanto de los niños como de las mujeres jóvenes para disminuir la circulación del virus y tener protección en el grupo de mujeres susceptibles.

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud de 2006, el grupo de las mujeres de 16 a 35 años de edad solo alcanzó una seropositividad de 88 % (datos no publicados, Secretaría de Salud, informe de mayo de 2007), lo cual, aunado a los informes de reportes nacionales previos, sugiere que aún es alto el porcentaje de mujeres en etapa reproductiva susceptibles a la infección por el virus de la rubéola (12 %).⁹⁻¹¹

Dado que no todos los niños con rubéola congénita presentan los signos y síntomas clásicos,⁸ deben establecerse diversas estrategias a fin de identificar los casos compatibles y formular el diagnóstico definitivo. De los 80 pacientes menores de un año que se encontraban en control en una unidad de tercer nivel por cardiopatía congénita, en siete (8.75 %) se cumplieron los criterios serológicos de infección perinatal por el virus de la rubéola y en tres de ellos, el criterio de síndrome de rubéola congénita; el resto solo tuvo cardiopatía congénita. Durante la atención médica inicial por parte del servicio de cardiología no se investigó la posibilidad de infección por el virus de la rubéola en ninguno de los casos. Al ser referidos por otras unidades hospitalarias, de ninguno fue posible obtener una muestra sanguínea de la etapa de recién nacido, lo cual pudiera explicar que no se identificara IgM.

En un estudio realizado en Perú en el año 2000, se confirmaron cinco casos de síndrome de rubéola congénita entre 361 pacientes incluidos; 93.6 % tuvo

Cuadro II Frecuencia de cardiopatías congénitas

	<i>n</i>	%
Atresia pulmonar	1	1.25
Coartación aórtica	6	7.50
Comunicación interauricular (CIA)	14	17.50
Comunicación interventricular (CIV)	23	28.70
Comunicación interauricular/ interventricular	8	10.00
Canal auriculoventricular	9	11.20
Persistencia del conducto arterioso	14	17.50
Transposición de grandes vasos	5	6.25

manifestaciones cardiovasculares; 29.6 %, compromiso del sistema nervioso central; y 18.6, manifestaciones oculares.⁶

Lanzieri *et al.* encontraron en Brasil que las cardiopatías congénitas acianógenas estuvieron presentes en la totalidad de los pacientes con síndrome confirmado de rubéola congénita, hallazgos semejantes a los informados en el presente estudio.²⁰⁻²²

Aun cuando nuestra investigación no fue diseñada para tal fin, se pudieron identificar casos en Chiapas, Guerrero y el Estado de México, si bien la muestra procedente de estos estados fue baja comparativamente con la del Distrito Federal y otros estados.

Es conveniente resaltar que el antecedente de exantema durante el embarazo o de enfermedad febril es un hallazgo ocasional, aun en los casos de rubéola con-

Cuadro III Características de los lactantes con infección perinatal por rubéola

Edad (meses)	Sexo	Lugar de Origen	Tipo de cardiopatía	Manifestaciones asociadas
3	Femenino	Distrito Federal	PCA	Catarata
9	Femenino	Distrito Federal	PCA	Microftalmia
1	Femenino	Distrito Federal	CIV	Catarata
12	Masculino	Chiapas	CIV	Ninguna
12	Masculino	Guerrero	CIA	Ninguna
12	Femenino	Distrito Federal	PCA	Ninguna
1	Masculino	Estado de México	PCA	Ninguna

PCA = persistencia del conducto arterioso,

CIV = comunicación interventricular, CIA = comunicación interauricular

génita. En el presente estudio se encontró antecedente de exantema y enfermedad febril solo en una mujer (1.25 %). El exantema, aun en brotes epidémicos, no es un dato constante que permita discriminar adecuadamente las mujeres con riesgo de aquellas sin riesgo para que sus productos desarrollen malformaciones o manifestaciones tardías.

La mayoría de las madres que sufrieron infección perinatal por el virus de la rubéola se encontró en la cuarta década de la vida, lo que pudiera deberse a que no pertenecen a los grupos blanco hacia los que se dirigen las campañas nacionales de vacunación y a que su grupo no estuvo expuesto masivamente al virus silvestre durante su niñez o juventud.

Es inquietante que el clínico no sospechara la posibilidad de rubéola congénita en algunos lactantes con manifestaciones asociadas con la cardiopatía. Es probable que ello se debiera a que la atención estuvo dirigida a la cardiopatía como enfermedad principal.

Los reportes de la Dirección de Epidemiología de la Secretaría de Salud muestran la disminución de los casos de rubéola congénita y en algunos años recién-

tes el informe es de cero casos, lo cual puede deberse al subregistro al no integrarse o no sospecharse síndrome de rubéola congénita en pacientes con cardiopatía o catarata congénita. Este trabajo destaca la existencia de casos de rubéola congénita que no están siendo detectados. Por lo anterior, se requiere ampliar la cobertura de las campañas de vacunación a los grupos de mujeres en edad fértil y continuar los esfuerzos para tratar de erradicar esta enfermedad exantemática en la etapa pediátrica.

Nuestros hallazgos nos permite sugerir la búsqueda intencional de casos de infección perinatal por el virus de la rubéola en recién nacidos y lactantes con cardiopatías congénitas o catarata, a fin de tener la certeza de que no existen casos no sospechados de infección perinatal por este virus.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aDirección Médica

^bServicio de Pediatría Médica

^cServicio de Infectología

^dUnidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria

^eUnidad de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Fortino Solórzano-Santos

Correo electrónico: fortino.solorzano@imss.gob.mx

Referencias

- Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet*. 2004;363(9415):1127-37.
- Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology*. 1998;58(1):13-23.
- Katow S. Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. *Intervirology*. 1998;41(4-5):163-9.
- Bullens D, Smets K, Vanhaesebruck P. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clin Pediatr*. 2000;39(2):113-6.
- Zimmerman L, Reef SE. Incidence of congenital rubella syndrome at a hospital serving a predominantly Hispanic population, El Paso Texas. *Pediatrics*. 2001;107(3):E40-4.
- Blitchen D, González P, Rodríguez R, Matos J, Santillán M. Síndrome de rubéola congénita en 17 hospitales del Perú, 1998-2000. *Anales de la Facultad de Medicina Universidad de San Marcos*. 2002;63(3):1-8. Texto libre en <http://www.bvsde.paho.org/textcom/cd051477/blitchsi.pdf>
- Banerji A, Ford-Jones EL, Kelly E, Robinson JL. Congenital rubella syndrome despite maternal antibodies. *CMAJ*. 2005;172(13):1678-9. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1150255/>
- Solórzano-Santos F, López-Kirwan A, Álvarez-y Muñoz MT, Miranda-Novales MG, Gadea-Álvarez T, Vázquez-Rosales G. Síndrome de rubéola congénita en lactantes atendidos en un hospital pediátrico. *Gac Med Mex*. 2001;137(2):105-9.
- Gutiérrez-Trujillo G, Muñoz O, Tapia-Conyer R, Bustamante-Calvillo ME, Álvarez-y Muñoz MT, Guiscafré-Gallardo JP, et al. The seroepidemiology of rubella in Mexican women. A national probability survey. *Salud Publica Mex*. 1990;32(6):623-31.
- Macías-Hernández AE, Ponce de León S, Muñoz-Barrett JM, López-Jiménez F, Cano-Castro A, Vera-Peña A, et al. Seroepidemiología de la rubéola en una población femenina en edad reproductiva en León, Guanajuato. *Salud Publica Mex*. 1993;35(4):339-44.
- Sagarnaga-Durante D, Delgado-Monge C, Sáenz-Flores G, Tufiño-Olivares E, Levario-Carrillo M. Frecuencia de anticuerpos contra el virus de la rubéola en mujeres en puerperio. *Ginecol Obstet Mex*. 2004;72(9):445-9.
- Nessa A, Islam MN, Tabassum S, Munshi SU, Ahmed M, Karim R. Seroprevalence of rubella among urban and rural Bangladeshi women emphasises the need for rubella vaccination of pre-pubertal girls. *Indian J Med Microbiol*. 2008;26(1):94-5.
- Caidi H, Bloom S, Azilmaat M, Benjouad A, Reef S, El Ouad R. Rubella seroprevalence among women

- aged 15-39 years in Morocco. *East Mediterr Health J.* 2009;15(3):526-31.
14. Inagaki AD, de Oliveira LA, de Oliveira MF, Santos RC, Araujo RM, Alves JA, et al. Seroprevalence of antibodies for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis and HIV among pregnant women in Sergipe. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(5):532-6. Texto libre en http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000500010&lng=en&nrm=iso&tling=en
 15. McElroy R, Laskin M, Jiang D, Shah R, Ray JG. Rates of rubella immunity among immigrant and non-immigrant pregnant women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(5):409-13.
 16. Lin CC, Yang CY, Shih CT, Chen BH, Huang YL. Rubella seroepidemiology and catch-up immunization among pregnant women in Taiwan: comparison between women born in Taiwan and immigrants from six countries in Asia. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(1):40-4. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2803507/>
 17. Semerikov VV, Lavrentyeva IN, Popov VF, Flethcer MA, Kolotov ME. Rubella in the Russian Federation: epidemiological features and control measures to prevent the congenital rubella syndrome. *Epidemiol Infect.* 2000;125(2):359-664. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2869608/>
 18. Figueroa-Damián R, Ortiz-Ibarra F, Arredondo-García JL, Ahued-Ahued JR. Resultado de los embarazos complicados con rubéola, 1990-1997. *Salud Publica Mex.* 1999;41(4):271-7.
 19. Cruz-Robles D, de la Peña A, Arce-Fonseca M, García-Trejo JJ, Pérez-Méndez OA, Vargas-Alarcón G. Genética y biología molecular de las cardiopatías congénitas y adquiridas. *Arch Cardiol Mex.* 2005;75(4):467-82.
 20. Lanzieri TM, Parise MS, Siqueira MM, Fortaleza BM, Segatto TC, Prevots DR. Incidence, clinical features and estimated costs of congenital rubella syndrome after a large rubella outbreak in Recife, Brazil, 1999-2000. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(12):1116-22.
 21. Lanzieri TM, Pinto D, Prevots DR. Impact of rubella vaccination strategy on the occurrence of congenital rubella syndrome. *J Pediatr.* 2007;83(5):415-21.
 22. Andrade JQ, Bunduki V, Curti SP, Figueiredo CA, de Oliveira MI, Zugaib M. Rubella in pregnancy: intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. *J Clin Microbiol.* 2006;35(3):285-91.