Búsqueda retrospectiva de casos de Rubéola Congénita en Paraguay

Retrospective search for cases of Congenital Rubella in Paraguay

Dra. Cynthia Liliana Díaz Galeano¹

RESUMEN

Objetivos: Realizar una búsqueda retrospectiva de casos de Síndrome de Rubéola Congénita (SRC) en Hospitales de mayor complejidad e Institutos y Escuelas de atención a población con capacidades diferentes. Contribuir a mejorar la vigilancia del SRC. Determinar línea basal para medición del impacto de la campaña de vacunación contra rubéola realizada en el año 2005. Materiales y Métodos: Estudio de corte transversal, retrospectivo, con datos aportados por la DIVET-MSPyBS. Universo: todos los niños/as nacidos de enero/1994 a diciembre/2004, en Paraguay. La población de estudio estuvo conformada por los casos clasificados como "confirmados" y "probables" de SRC, atendidos o internados en hospitales de segundo, tercer y cuarto nivel de complejidad y de Institutos y Escuelas de rehabilitación de sordos y ciegos menores de 10 años de edad y correspondió a 204 069 fichas clínico - epidemiológicas (202 087 en hospitales y 1982 en instituciones educativas). El muestreo fue por conveniencia y se realizó la búsqueda retrospectiva de casos de SRC en el periodo mencionado. Resultados: El número de fichas revisadas con diagnósticos compatibles con SRC fue de 204.069 con prevalencia de 3.9% de cuadros clínicos, en relación a la totalidad de la población general asociados con SRC, de los cuales 1244 (0,6%) reunía criterios para ser definidos como sospechosos, de estos 94 (8%) reunían criterios para ser definidos como probables y de estos 4 (4,2%) fueron confirmados clínicamente. Ninguno fue confirmado por laboratorio. Los datos constatados en Hospitales que correspondían a diagnósticos compatibles fueron de 202087 (99%), de estos fueron definidos como casos sospechosos 1113 (0.6%), casos probables 61 (5.4%) y casos confirmados por clínica 4 (0.4%). La mayor prevalencia de los casos fue encontrada en el Centro Materno Infantil con 6814 casos de diagnóstico compatibles. En las Instituciones Seleccionadas que correspondían a diagnósticos compatibles 1982 casos. La mayor prevalencia de casos fue encontrada en la Escuela Santa Lucía con 108 casos con Diagnósticos compatibles. Conclusión: Se encontró suficiente información Clínica que documenta la existencia de SRC en el país con una prevalencia de defectos congénitos relacionados con el SRC del 3,9%.

Palabras Claves: rubéola, síndrome de rubéola congénita, defectos congénitos, Paraguay.

ABSTRACT

Objectives: To perform a retrospective search for cases of congenital rubella syndrome (CRS) in high-complexity hospitals and institutions or schools caring for differentlyabled persons, help improve surveillance of CRS, and establish baseline measurement of the impact of the vaccination campaign against rubella mounted in 2005. Materials and Methods: A retrospective cross-sectional study. Universe: all children born in Paraguay between January 1994 and December 2004. The study population included all cases classified as confirmed or probable for CRS who were treated or hospitalized in secondary, tertiary or quaternary level care facilities, or in schools or institutions for rehabilitation of deaf or blind children under age 10, and included 204,069 clinical or epidemiological records (202,087 in hospitals and 1,982 in educational institutions). Sampling was by convenience, and a retrospective search was done for cases of CRS for the period mentioned. Results: Diagnoses compatible with CRS were found in 204,069 records, with the prevalence of the clinical picture reaching 3.9% of the general population associated with CRS, of whom 1,244 (0.6%) met the criteria for being designated suspicious, and 94 (8%) of these met the criteria for being defined as probable, and of these 4 (4,2%) were clinically confirmed. None were confirmed by laboratory analysis. Hospital data corresponding to compatible diagnoses were present in 202,087 (99%) records, of which 1,113 (0.6%) cases were classified as suspicious, 61 (5.4%) as probable, and 4 (0.4%) as clinically confirmed. The greatest prevalence of cases was found at the Centro Maternal Infantil, with 6,814 compatible diagnoses. In the selected educational institutions, compatible diagnoses were found in 1,982 cases. The greatest prevalence of cases was found at the Santa Lucia School, with 108 cases of compatible diagnoses. Conclusion: Sufficient clinical information was found to document the existence of CRS in the country, with a prevalence of congenital disorders related to CRS of 3.9%.

Key words: rubella, congenital rubella syndrome, congenital disorders, Paraguay.

^{1.} Departamento de Alergia. Segunda Cátedra de Clínica médica. Hospital de Clínicas. FCM-UNA.

INTRODUCCIÓN

La rubéola es una enfermedad viral que ocasiona serios daños si ocurre en etapas tempranas de la gestación, produciendo muerte fetal, parto prematuro o defectos congénitos. Estos últimos son conocidos como el Síndrome de Rubéola Congénita (SRC). El SRC puede diagnosticarse por su tríada clásica de signos clínicos: catarata, cardiopatía y sordera (1). La infección es más grave en cuanto más precozmente se infecta el feto ya que altera la replicación celular pudiendo producir un conjunto de malformaciones congénitas, gestación temprana e incluso la muerte fetal. 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 (2), descendiendo al 10% durante el cuarto mes. Después de la 20^a semana de gestación, es rara la presentación de defectos, aunque se ha reportado daño fetal hasta por infecciones en la semana 40 (sólo sordera).

Su distribución es mundial y posee características endemo-epidémicas en países que no cuentan con vacuna contra la rubéola (3,4) La rubéola tiene distribución mundial y antes del uso de la vacuna, era una enfermedad epidémica con ciclos de 6 a 9 años y pandemias cada 10 a 30 años. Su mayor incidencia se da a fines de invierno y a comienzos de la primavera.

Se estima que cada año nacen más de 20000 niños con SRC en las Américas ^{(5),} en ausencia de grandes epidemias. El SRC se asocia con morbilidad y mortalidad elevadas, cuyo impacto económico en el presupuesto nacional de los países, justifica tomar medidas de control y prevención. Estudios realizados en países del Caribe y de habla inglesa estiman que el costo del programa de eliminación de la Rubéola es alrededor del 7% del costo total de la atención y rehabilitación de los casos de SRC, y la razón de beneficio - costo de la estrategia para interrumpir la transmisión de la rubéola y prevenir el SRC es de 13,3:1⁽⁶⁾.

El SRC constituye un serio problema de salud pública. En este contexto, la Resolución 44° "Mantenimiento de los programas de vacunación-eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC)" del Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (Septiembre del 2003), estableció que los Estados Miembros: "Eliminen de sus países la rubéola y el SRC para el año 2010". El cumplimiento de esta recomendación se centra en vacunar hombres y mujeres susceptibles, en desarrollar sistemas integrados de vigilancia para sarampión y rubéola y en implementar y desarrollar un sistema de vigilancia del SRC ⁽⁷⁾.

Es de destacar que desde que la vacuna fue autorizada en 1969, la CDC ha seguido los resultados en los bebes que nacieron de mujeres que fueron inmunizadas de forma inadvertida durante las etapas tempranas del embarazo. Hacia 1987 ochocientas doce de esas muje-

res que tuvieron sus recién nacidos de término habían sido incluidas en el estudio de la CDC; no se atribuyó ningún caso de síndrome de rubéola congénita a la vacuna contra la rubéola.

Por lo tanto, estudios indican que el riesgo de malformación fetal inducida por la vacuna es 0%, con un riesgo teórico máximo de 1,65%. Esto contrasta con el 30% o más de riesgo después de la rubéola materna en el primer trimestre.

Cabe mencionar sin embargo que el tipo de virus de la vacuna puede atravesar la placenta, se ha aislado al virus en fetos productos de los abortos de las mujeres que fueron vacunadas de forma inadvertida durante el embarazo.

Por ello, la recomendación general es no vacunar a la mujer embarazada para evitar el riesgo de que la vacuna sea implicada con eventos adversos en el producto del embarazo, y se aconseja que las mujeres vacunadas contra la rubéola no se embaracen por lo menos hasta los tres meses después que se les ha administrado la vacuna (8).

La disponibilidad de información sobre la carga de la enfermedad del SRC es limitada y es aun más escasa en países en desarrollo. Cutis y col. refieren la necesidad de obtener información sobre la carga de enfermedad que representa el SRC y en base a ello estimar el costo-beneficio de la intervención (9)

La OMS/OPS recomienda que la vigilancia de SRC se centre en la identificación de los lactantes 0-11 meses de edad con SRC, aunque algunos defectos asociados con SRC quizá no sean detectables hasta edades mayores. De hecho entre un 50 y 70% de los casos pueden aparecer como normales en el momento del nacimiento. En EEUU el 60% de los casos notificados entre 1985-96, fueron diagnosticados con SRC al nacimiento ó hasta el mes de vida, pero 16% no fue diagnosticado hasta los 16 meses de edad.

Con el propósito de identificar el genotipo circulante de rubéola en el país y la teratogenicidad de éste, el MSP y BS desarrolla la técnica de aislamiento viral en los casos que se confirmen por ELISA IgM. Las muestras de elección son la orina, o el hisopado nasal – orofaríngeo, obtenidos y conservados en medio de transporte viral (MTV); se destaca que el diagnóstico se sospecha por los hallazgos epidemiológicos y clínicos y se confirma a través del laboratorio.

Se hace necesario contar con una metodología sencilla y factible de aplicar para aislar el tipo de virus circulante en el país, conocer el numero de casos de SRC captados por los servicios de salud de cierto nivel de complejidad en un periodo de tiempo que sirva como línea de base previa a la intervención, determinar el costo de la estrategia de vacunación, el ahorro en términos económicos, determinar el tipo de virus de la Rubéola circulante y medir el impacto que se esperaría alcanzar con la vacunación.

OBJETIVOS

Realizar una búsqueda retrospectiva de casos de Síndrome de Rubéola Congénita (SRC) en hospitales de mayor complejidad e institutos y escuelas de atención a población con capacidades diferente de Paraguay.

Contribuir a mejorar la vigilancia del SRC. Determinar una línea basal para medir el impacto de la campaña de vacunación contra rubéola realizada en el año 2005, en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de corte transversal, retrospectivo, con datos aportados por la DIVET-Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, donde el universo estuvo conformado por todos los niños nacidos entre enero de 1994 y diciembre del año 2004, en el Paraguay.

La población de estudio o muestra estuvo conformada por los casos clasificados como "confirmados" y "probables" de SRC, atendidos o internados en hospitales de segundo, tercer y cuarto nivel de complejidad, desde enero de 1994 hasta el diciembre del año 2004 y de institutos y escuelas de rehabilitación de sordos y ciegos menores de 10 años de edad y correspondió a 204 069 fichas clínico – epidemiológicas (202 087 en hospitales y 1982 en instituciones educativas).

El muestreo fue por conveniencia y se realizó la búsqueda retrospectiva de casos de SRC en el periodo mencionado, utilizando dos fuentes de información:

- A. Búsqueda Retrospectiva del SRC en Hospitales de II, III y IV nivel.
- B. Búsqueda en Instituciones y escuelas especializadas en rehabilitación de sordos y ciegos.

Los datos obtenidos en el estudio y registrados en cada una de las fichas clínico epidemiológicas.

La metodología consistió en la revisión documental y recolección de datos en:

Hospitales: Se revisaron los registros de nacimientos, hospitalización y egresos en los hospitales de II, III y IV nivel de complejidad, para identificar los diagnósticos de SRC o cuadros clínicos asociados al SRC según códigos de CIE9 ó CIE10 que hubieran sido atendidos u hospitalizados en el periodo de estudio.

Institutos y Escuelas: En los institutos y escuelas especializados en la educación y rehabilitación de sordos y ciegos, la búsqueda consistió en revisar los archivos institucionales de matricula para identificar niños sordos y ciegos menores de 10 años que se hubieran matriculado en dichas instituciones en el periodo de estudio.

En ambos casos, se identificó los casos sospechosos menores de 1 año de edad para la confirmación serológica específica y obtención de material para el aislamiento viral.

Características del estudio de Búsqueda Retrospectiva de casos de SRC. Paraguay, 2005

Características	Hospitales	Institutos y escuelas
Tipo de estudio	Descriptivo, transversal, retrospectivo.	Descriptivo, transversal, retrospectivo
A. Sujeto de estudio	A. Diagnósticos de SRC o asociados al SRC.	A. Menores de 10 años ciegos y/o sordos.
B. Unidad de análisis	B. Casos confirmados o probables con SRC	B. casos confirmados o probables con SRC
Fuente de información	Secundarias:	Secundarias:
	A. Registros de atenciones y hospitalizaciones según códigos CIE9 o	A. Registros de matriculas.
	CIE10	B. Registros de atención medica
	B. Historias clínicas	
	Primaria:	Primarias:
	A. Entrevistas a las madres de casos sospechosos menores de dos años	a. Observación de secuelas del caso sospechoso.
		b. Entrevista a la madre.
Periodo de estudio	A. La revisión abarcara el periodo de los últimos 10 años, 1994 a 2004.	A. Niños nacidos entre 1994 a 2004 (menores de 10 años)
Aislamiento viral		
	En el <1 año de edad.	En el <1 año de edad.

Los hospitales, fueron seleccionados por conveniencia de acuerdo a los siguientes criterios: - Hospitales de segundo, tercer y cuarto nivel de complejidad Publico, Privado o de la Seguridad Social. Hospitales que dispongan de información archivada de registros de atención y hospitalización con codificación internacional CIE9 ó CIE10. Hospitales de referencia para áreas de la medicina relacionadas con el diagnóstico de SRC.

Ellos son: Hospital de Clínicas Centro Materno Infantil de San Lorenzo (CMI), Cruz Roja Paraguaya(CRP), Hospital Nacional de Itauguá (HNI), Hospital de Clínicas (Cátedras de Otorrinolaringología y Oftalmología), Instituto de Medicina Tropical (IMT),

Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Ñú" (HGP), Instituto de previsión Social (IPS), Hospital Materno Infantil Nº 5 San Pablo (HSP)

Los Institutos y Escuelas especializadas en rehabilitación de sordos y ciegos que fueron incluidos son: Asociación Santa Lucía, Escuela Paraguaya de Sordomudos, INPRO, APADEM-TELETÓN.

Las personas encargadas de realizar la búsqueda de SRC fueron capacitadas para el efecto.

Los cuadros clínicos asociados al SRC, pueden ser agrupados en: Frecuentes y Poco frecuentes o raros (10) o Criterios clínicos mayores y Criterios clínicos menores (11); estos también basados en criterios de frecuencia. Se asumieron estos para la clasificación final de nuestros casos.

Cuadros clínicos asociados al SRC según su frecuencia de presentación

FRECUENTES (Criterios mayores A)	POCO FRECUENTES O RAROS (Criterios menores B):
Catarata y/o glaucoma congénito	Púrpura
Enfermedad cardiaca congénita: Lo mas común es: O Persistencia del ductus arterioso, ó Estenosis periférica de la arteria pulmonar	Esplenomegalia
Sordera o perdida de la audición	Ictericia
Retinopatía pigmentaria	Microcefalia Retardo mental Meningoencefalitis Enfermedad ósea radiolucente

Definición de casos:

Caso sospechoso de SRC

Todo niño menor de 10 años de edad, que presente uno o más de los diagnósticos asociados a SRC según CIE9 ó CIE10, en el periodo de estudio de 1994 al 2004.

Caso probable, clínico o compatible de SRC

Todo caso que presente ≥2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 1 menor, sin confirmación laboratorial hasta el año de edad. Si los criterios comprometen al mismo órgano, se considerará como un solo criterio.

Caso Confirmado de SRC

Todo caso probable con serología Ig M positiva a rubéola realizada dentro de los 12 meses de edad ó cuadruplicación de los títulos de Ig G con intervalo de un mes de diferencia y/o aislamiento viral ⁽¹⁾.

Análisis de datos: Los resultados fueron analizados según la fuente de obtención de los mismos hospitales o institutos y escuelas especializadas con los cuales se construyeron los siguientes indicadores: - número y proporción de diagnósticos asociados al SRC encontrados en relación al total de la población.

- número y proporción de historias clínicas revisadas en relación al total de los diagnósticos asociados a SRC (casos sospechosos), identificados en la revisión por cada año.
- frecuencia absoluta y relativa (%) de casos clasificados como probables ó clínicos ó compatibles del total de casos identificados como sospechosos de SRC.
- frecuencia absoluta y relativa (%) de casos cla-

- sificados como confirmados del total de casos identificados como sospechosos de SRC.
- frecuencia absoluta y relativa (%) de casos clasificados como descartados del total de casos identificados como sospechosos de SRC.
- frecuencia absoluta y relativa (%) de signos clínicos encontrados para la categoría de casos probables y confirmados.

RESULTADOS

El número de fichas revisadas con diagnósticos compatibles con SRC fue de 204.069 lo cual nos da una prevalencia de 3.9% de cuadros clínicos en relación a la totalidad de la población general asociados con SRC, de los cuales 1244 (0,6%) reunía criterios para ser definidos como sospechosos, de estos 94 (8%) reunían

criterios para ser definidos como probables y de estos 4 (4,2%) fueron confirmados clínicamente. Ninguno fue confirmado por laboratorio.

Los datos constatados en hospitales que correspondían a diagnósticos compatibles fueron de 202087 (99%), de estos fueron definidos como casos sospechosos 1113 (0.6%), casos probables 61 (5.4%) y casos confirmados por clínica 4 (0.4%). La mayor prevalencia de los casos fue encontrada en el CMI donde del total de los Diagnósticos compatibles hallados que correspondían a 6814 casos 105 (1.5%) fueron casos sospechosos, 5 (0.07%) fueron casos probables y 1 (0.01%) fue el caso confirmado por clínica; en cambio la menor prevalencia la tuvo el IPS donde de un total de 59764 diagnósticos compatibles 114 (0.2%) fueron definidos como sospechosos, 8 (0.01%) como probables y 1 (0.002%) como confirmado por clínica. Los demás resultados pueden ser observados en las *Figuras 1, 2 y 3*.

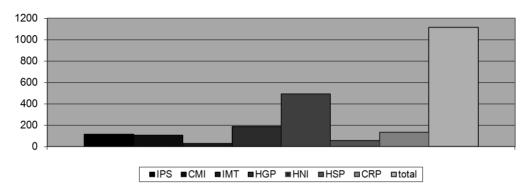


Figura 1: Frecuencia de casos sospechosos en Hospitales

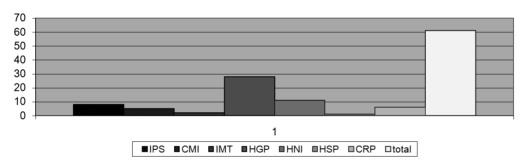


Figura 2: Frecuencia de casos probables hallados en Hospitales

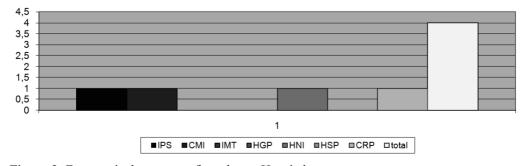


Figura 3: Frecuencia de casos confirmados en Hospitales

Por otro lado, se encontraron en las Instituciones Seleccionadas que correspondían a diagnósticos compatibles 1982 (1%), de estos fueron definidos como casos sospechosos 131 (6.3%), casos probables 33 (1.6%) y ningún caso confirmado por clínica. La mayor prevalecia de los casos fue encontrada en la Escuela Santa Lucía donde del total de 108 Diagnósticos compatibles hallados, 45(41.7%) fueron casos sospechosos, 3(3%) fueron casos probables y ningún caso confirmado por clínica; en cambio la menor prevalencia la tuvo el APADEM donde de un total de 645 diagnósticos compatibles 6(1%) fueron definidos como sospechosos, 3(0.5%) como probables y ningún caso como confirmado por clínica. Los demás resultados pueden ser observados en las *Figuras 4,5 y 6*.

Las *Figuras 7 y 8* demuestran la proporción de criterios mayores y menores hallados, encontrando un franco predominio de las cardiopatías congénitas (comunicación interventricular y ductus arterioso permeable) entre los criterio mayores, las cuales representan un 47%, entre los criterios menores se encuentra hepatoesplenomegalia e ictericia con iguales proporciones 21% y 20% respectivamente.

Sin embargo la ausencia de datos de diagnóstico laboratorial en todas las fichas fue un impedimento en la confirmación retrospectiva de casos.

La baja calidad de los datos en las historias clínicas y los registros de los hospitales e instituciones involucradas fue una limitante importante para el estudio.

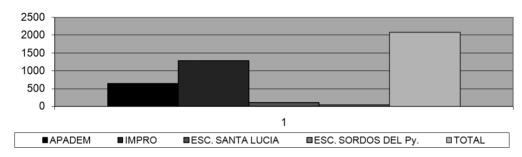


Figura 4: Frecuencia de diagnósticos compatibles con SRC hallados en las instituciones

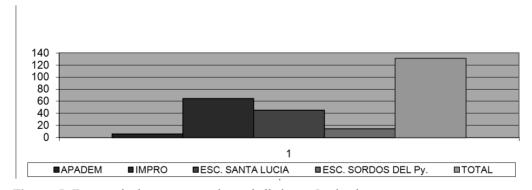


Figura 5: Frecuencia de casos sospechosos hallados en Instituciones

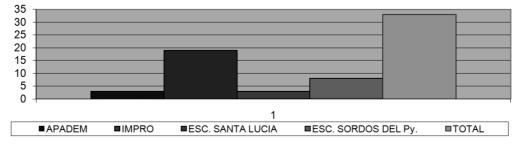


Figura 6: Frecuencia de caso probables hallados en Instituciones

Carracterísticas Clínicas con Criterios Mayores

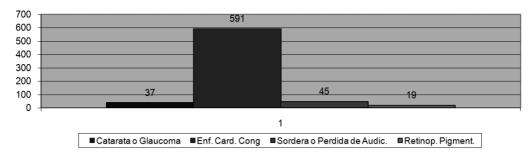


Figura 7: Frecuencia de Características Clínicas con Criterios Mayores

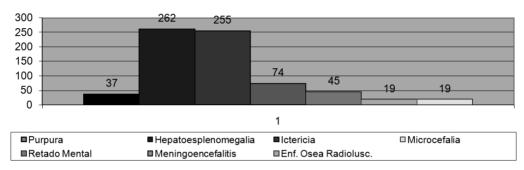


Figura 8: Frecuencia de características clínicas con criterios menores

DISCUSIÓN

Se estima que cada año nacen más de 20.000 niños con SRC en las América. El SRC se asocia con morbilidad y mortalidad elevadas, y su impacto económico en el presupuesto nacional de los países justifica tomar medidas de control y prevención.

No existía información sobre carga de enfermedad del SRC en Paraguay, para estimar costo-beneficio de la intervención se hizo necesario determinar el número de casos de SRC captados por los servicios de salud de cierto nivel de complejidad en un periodo de tiempo, para usarlo como línea de base previa a la intervención y determinar el costo de la estrategia de vacunación, el ahorro en términos económicos y medir el impacto que se esperaría alcanzar con la vacunación.

En el presente estudio en el que se realizó una búsqueda retrospectiva de casos de SRC en hospitales de mayor complejidad e institutos y escuelas de atención a población discapacitada de Paraguay entre los nacidos desde enero 1995 a Diciembre 2004 en Paraguay, se detecto un preocupante porcentaje de malformaciones asociadas al SRC.

La prevalencia de defectos congénitos relacionados con SRC encontrada en el estudio fue mayor a la descrita en la Literatura.

En el Brasil, un estudio atribuía al SRC el 3% de

los casos de sordera en menores de 15 años ⁽¹²⁾, mientras que otro lo consideraba la causa más importante ⁽¹³⁾. La autopsia de 68 lactantes con miocarditis aguda mostró que el 4% de los casos eran atribuibles al SRC ^(14,15).

Hemos detectado el franco predominio de las cardiopatías congénitas entre los criterios clínicos asociados, siendo seguido en menor proporción por la hepatoesplenomegalia e ictericia las cuales presentaron proporciones menores y similares

Otro aspecto importante de destacar es la necesidad de instruir a todo el personal encargado de registrar en las hojas de historias clínicas y/o registros los datos correctamente ya que hemos detectado un pobrísimo registro de las mismas lo cual imposibilitó la confirmación laboratorial de los casos confirmados por la clínica.

La reciente introducción de la vacuna SPR en los calendarios regulares de vacunación de niños en la mayoría de los países Centro y Sud Americanos a fines de los años noventa, ha sustentado los brotes epidémicos periódicos de rubéola en nuestros países. Los pocos estudios sobre seroprevalencia a rubéola en Mujeres en Edad Fértil (MEF) en algunos países sudamericanos, concluyeron que la seronegatividad en las MEF fluctúa entre un 10 a 20%. Si a esto sumamos la escasa o ninguna vigilancia activa de casos rubéola que se intensificó cuando se integró a la vigilancia del sarampión a

inicios del año 2000, sustentan la alta probabilidad de la presencia de casos de SRC no captados por los sistemas de vigilancia epidemiológica y por ende, ser un problema de salud publica que merece nuestra atención y el desarrollo de una intervención costo-beneficio.

Actualmente en nuestro país la vigilancia de la rubéola, se encuentra integrada a la del sarampión dentro de lo que denomina vigilancia de las enfermedades febriles eruptivas. Desde el año 2000 se inicia la discriminación de casos sospechosos de rubéola, aunque ya desde 1997 se realizaban determinaciones de IgM para sarampión y rubéola a todos los casos sospechosos notificados.

Los datos hallados en el presente estudio y citados a nivel regional justificaron plenamente la realización de la Campaña nacional de Vacunación contra Sarampión-Rubéola realizada en abril del 2005 en nuestro país.

CONCLUSIONES

- Se encontró suficiente información Clínica que documenta la existencia de SRC en el país con una prevalencia de defectos congénitos relacionados con el SRC del 3,9%.
- La calidad de los datos en la historia clínica fue una limitante para el estudio por lo cual no se pudo determinar la edad materna al momento de la concepción ni el trimestre del embarazo en el que ocurrió la infección.
- Es necesario incentivar el mejor registro de los datos, así como la confirmación de los diagnósticos por métodos laboratoriales que el país cuenta desde 1997, para mejorar la calidad de la información.
- Al identificar los casos sospechosos menores de laño de edad se deberían tomar las muestras de los fluidos corporales para la confirmación serológica específica y obtención de material para el aislamiento viral.

REFERENCIAS

- Plotkin S. Rubella vaccine. In: Plotkin S, Mortimer E, eds. Vaccines, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994.p.303-26.
- Mandell G, Bennett J, Dolin R. Enfermedades Infecciosas: principios y prácticas. 5ta ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002.
- Chin J. El control de las Enfermedades Infecciosas: informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. 17^a edición. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2001.
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Oficina General de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica. Asunción: MSBS; 2004.
- Pan American Health Organization. Public Health Burden of Rubella and CRS. EPI Newsletter. 1998;20(4):2-3.
- Castillo-Solórzano C, de Quadros C. Control acelerado de la rubéola y prevención del síndrome de rubéola congénita en las Américas. Rev Panam Salud Pública. 2002;11(4):273-76.
- Organización Panamericana de la Salud. División de Vacunas e Inmunización. Informe Final: conclusiones y recomendaciones-XIV Reunión Del Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Brasil: OPS; 2000.
- 8. Organización Panamericana de la Salud. XII Re-

- unión del Grupo Técnico Asesor Sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación: uso racional de la vacuna contra la rubéola para la prevención del Síndrome de Rubéola Congénita en las Américas. Guatemala: OPS; 1997.
- 9. Cutis F, Vynnycky E. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. Int J Epidemiol. 1999;28:1178-84.
- Cherry J, Feigin R, Cherry J. Textbook of Pediatric Infections Diseases. 5th ed. Philadelphia: W B Saunders; 2004.
- Center for Disease Control. Case definitions for infectious Conditions Ander Public Health Surveinlance. MMWR. 1997;46(10):30.
- Salerno R. Deficiencia auditiva na crianza. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 1985;51:23-32.
- 13. Bento R. Etiología da deficiência auditiva. Estudo electrofisiológico de 136 casos. A folha Medica. 1986:93:359-66.
- Herdy G. Miocardite aguda na criança. Estudo retrospectivo de 68 necropsias. Arquivos Brasileiros de Medicina. 1987;61(5):323-36.
- Plotkin O. Vaccines. Fourth edition. London: WB Saunders; 2005.