

La membrana basal en caso de mola hidatidiforme completa

Drs. *Olivar Castejón S, María G Scucces M, Alba E Rivas A, Ivis J Graterol S*

Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua. Facultad de Ciencias de la Salud. Maracay. Estado Aragua. Universidad de Carabobo

RESUMEN

Objetivo: *Evaluar la integridad de la membrana basal así como sus características en caso de mola hidatidiforme completa como parte de la matriz extracelular subyacente al trofoblasto.*

Método: *Las láminas fueron preparadas con las técnicas de ácido periódico reactivo de Schiff para polisacáridos complejos y nitrato de plata para proteínas. Las láminas positivas fueron seleccionadas para su observación con el microscopio electrónico de barrido.*

Ambiente: *Laboratorio de Microscopia Electrónica de Barrido del Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua, Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Maracay.*

Resultados: *La membrana basal mostró engrosamiento, desprendimiento o separación de la membrana plasmática del sincitio, interrupciones o discontinuidades, adelgazamientos, bifurcaciones o reduplicaciones. Zonas de mínima o exagerada hiperplasia pueden carecer de membrana basal que se altera en áreas de acentuado edema.*

Conclusión: *Los cambios degenerativos en la membrana basal pudieran ser indicativos de la interacción de células trofoblásticas con la matriz extracelular, pronóstico de posible transformación maligna o del efecto provocado por un permanente transporte de fluido.*

Palabras clave: *Membranas basal. Trofoblasto molar.*

SUMMARY

Objective: *To evaluate the integrity of basement membrane and their features in case of complete hydatidiform mole as a part of the extracellular matrix located under the trophoblast.*

Method: *Slides were prepared with reactive periodic acid stain to assess complex polysaccharides and silver nitrate stain for proteins. Positive slides were selected for observation with scanning electron microscopy.*

Setting: *Laboratorio de Microscopia Electronica de Barrido. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud, Maracay.*

Results: *The basal membrane showed thickening, separation of the syncytial plasma membrane, discontinuity, thinnest and divisions. Zones of minimum or increased hyperplasia lack of basal membrane which alters in zones of intense edema.*

Conclusion: *Degenerative changes in the basal membrane might be indicative of the interaction of trophoblast cells in the extracellular matrix as a prognostic of possible malign transformation of the effect produced by permanent transport of fluid.*

Keys words: *Basement membrane. Molar trophoblast.*

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de cincuenta años se conoce que la membrana basal (MB) conforma una región densa, entre los epitelios originarios de las tres capas germinales embrionarias y la matriz extracelular del

estroma (1). Esta zona que descansa entre ambas regiones se consideró estructuralmente organizada, polimerizada, capaz de soportar la acción de enzimas, trauma, edema y mostrar los cambios de su estructura por estos agentes en numerosas enfermedades y durante el crecimiento. Se postulaba que los crecimientos benignos o malignos tomaban lugar por liberación de enzima colagenasa resultando de interés para el entendimiento de la dispersión de tumores (1). Como consecuencia se demostró que

Correspondencia: Prof. Olivar Castejón, Coordinador General del CIADANA. Laboratorio de Microscopia Electrónica, Fac Cs de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay. Apdo 4944.

Recibido: 02-07-02

Aceptado para publicación: 23-7-02

un polipéptido aparecía en sangre a elevadas concentraciones. Observaciones de la MB, en general, en la placenta humana han sido realizadas incidentalmente con relación a aspectos morfológicos de su desarrollo o con referencia a cambios degenerativos durante el transcurso de enfermedades.

La membranas basales son organizaciones especializadas como hojas de proteínas y de glucosaminoglucanos de la matriz extracelular que actúan como una interfase entre células parenquimales y tejido de soporte (2). Los cinco componentes principales de ellas son: colágeno IV, laminina, entactina, heparán sulfato y fibronectina.

Se ha descrito, en la mola hidatidiforme completa, que mientras más marcada o pronunciada sea la hiperplasia del trofoblasto mayor hay la posibilidad de desarrollar un coriocarcinoma, la forma más agresiva de enfermedad trofoblástica de la gestación, considerada como tumor maligno (3). La probabilidad de que el trofoblasto molar sufra transformación maligna nos induce a investigar las características de la MB y su interacción con el resto de la matriz extracelular. Un mayor número de trofoblastos o capas de estos sobre la MB incrementarían su componente proteico como se deduce de reportes (4) los cuales confirman que los componentes de la MB son sintetizados por trofoblastos. Suponemos que en las zonas de mayor hiperplasia hay una MB bien desarrollada, engrosada y continua que habrá de sufrir, posteriormente, su disolución por agentes líticos indicando rasgo de malignidad. En regiones de escasa hiperplasia la MB estaría adelgazada al haber pocas células trofoblásticas que pueden secretar poco material proteico sobre ella. Por otro lado, genes supresores tumorales han sido encontrados en el trofoblasto. La forma natural del p53, una fosfoproteína nuclear, está envuelta en la progresión del tumor, inhibe la proliferación y promueve la diferenciación del trofoblasto. La forma mutada del p53 es oncogénica (5) y se localiza en las líneas celulares de coriocarcinoma como Jar, Bewo y Jeg (6). Claramente ha sido demostrado que los oncogenes pueden estimular la expresión de enzimas que degradan la MB (5).

En otros tejidos, se ha observado que componentes de la MB, por sí mismos ejercen una actividad mitótica sobre células inmóviles de melanoma provocando la transformación neoplásica (7). Una evaluación de las condiciones en las cuales se encuentra la MB, en caso de mola completa, pudiera indicarnos algunos rasgos que posiblemente inducirían una futura conducta invasiva. La

observación de células trofoblásticas, en interacción con la MB y el resto de la matriz extracelular sería de interés para el entendimiento de la transformación hacia coriocarcinoma. En pacientes con mola completa, concentraciones séricas de laminina P-1 son superiores a los valores reportados de embarazo normal (8). Estas mediciones séricas con las de gonadotropinas coriónica humana, podrían ser de utilidad para el diagnóstico de mola y poder detectar la presencia de enfermedad metastásica o recurrente. Evaluar la MB en caso de mola completa con técnicas de histoquímica como ácido periódico reactivo de Schiff (PAS, siglas en inglés) y nitrato de plata, acompañada con la observación tridimensional del área cercana a dicha membrana con técnicas de microscopia electrónica de barrido (MEB) es el objetivo de este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El material vesicular fue tomado por curetaje de una paciente afectada con mola completa quien fallece un año después con diagnóstico de coriocarcinoma. Las muestras representativas de vesículas fueron fijadas durante la noche en formalina buferada. El diagnóstico de mola completa fue hecho basado en el criterio morfológico descrito por Szulman (9).

Se seleccionaron 25 secciones para tinción con PAS, sin diastasa y 25 para tinción con nitrato de plata; dos técnicas de histoquímica (10) específicas para la determinación de carbohidratos complejos y proteínas respectivamente. En cada sección hubo entre 20 a 25 cortes de vesículas, observándose con ambas técnicas más de 1 000 vesículas. De las láminas preparadas con PAS se seleccionaron aquellas que mostraron rasgos de interés para ser observadas con el MEB. Secciones de 5 µm, con la tinción de PAS, fueron desprendidas del cubreobjeto, por inmersión en xilol durante tres días. Rotas las láminas de vidrio, con lápiz de diamante, en cuadrados de 1 cm fueron colocados estos en cápsulas de Petri pequeñas. Las secciones fueron posteriormente deshidratadas en serie creciente de alcoholes: 70,80,95,100 con 2 minutos de duración, en cada paso, llevadas a la serie de etanol y amyl acetato con igual tiempo, desecadas en el desecador de punto crítico, montadas en el porta espécimen de aluminio (Al) cubiertas con platino-paladio (Pt-Pd) observadas con MEB-S2300 Hitachi, según técnica de Boyde y Reid (11) modificada.

RESULTADOS

Microscopía de luz

Regiones periféricas de vesículas muestran dos capas de trofoblastos descansando sobre regiones de matriz extracelular en el cual está casi ausente la MB (Figura 1). Otras regiones de mínima hiperplasia muestran una línea de MB continua que se interrumpe en varios puntos y logra desaparecer en otros (Figura 2). Estas regiones coinciden con acentuada concentración de fluido que edematiza la región estromal de poca celularidad. En zonas de intensa hiperplasia se observó una MB hinchada, ampliada a veces, duplicada, bifurcada e interrumpida en ciertas regiones (Figura 3); mientras que en otras zonas se nota adelgazada con poca visibilidad de las células estromales (Figura 4). Además se observa,



Figura 1. Región estromal periférica de vellosidad molar con escasa celularidad. En el área (flechas) subyacente al trofoblasto no se observa MB. Barra: 1,5 μ m. PAS.

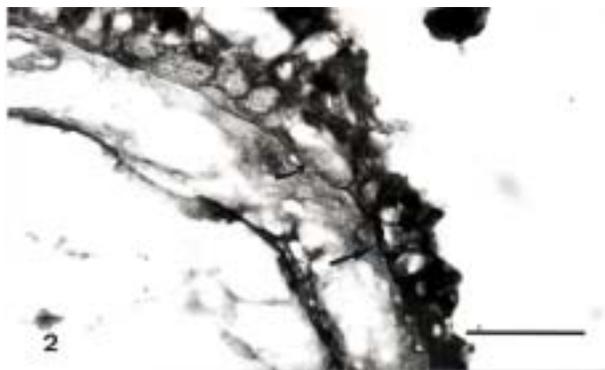


Figura 2. La MB (flecha) bien teñida se interrumpe (flecha curva). Acentuado edema en la región estromal. Barra: 1,5 μ m. PAS.

a veces fracturada y finalmente desaparece (Figura 5). Existen regiones (Figura 6) donde la MB permanece casi imperceptible, entre el trofoblasto laberíntico y el tejido conjuntivo de soporte, dando la impresión como si las células del trofoblasto estuviesen incluidas en una matriz extracelular proliferando, intensamente, sin MB de sostén.

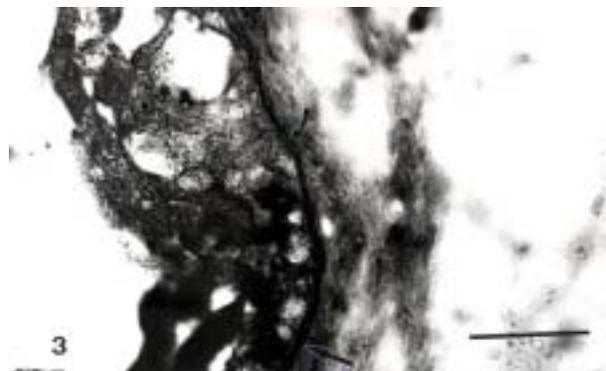


Figura 3. La MB (flecha) se muestra ampliada en la región inferior de la microfotografía; luego se divide y finalmente se desorganiza en la región superior (flecha curva). Barra: 0,75 μ m. PAS.



Figura 4. Zona de intensa hiperplasia que muestra la variabilidad del grosor de la MB (flecha) en varios puntos. Barra: 0,75 μ m. PAS.

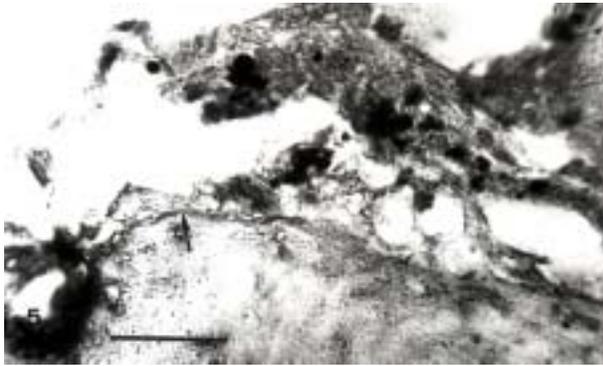


Figura 5. La MB (flecha) aparece desorganizada en esta zona no observándose en otras. Barra: 0,75 μ m. PAS.

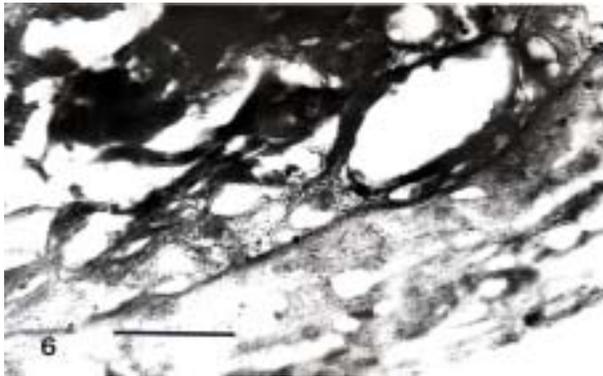


Figura 6. Zona de acentuada hiperplasia donde la MB permanece casi inobservable. Barra: 0,75 μ m PAS.

Microscopia Electrónica de Barrido

El trofoblasto hiperplásico suele verse como si estuviese colocado directamente sobre el estroma adyacente no mediando ninguna membrana de interfase (Figuras 7,8,9,10,11). En otras zonas la MB por efecto del edema se separa del trofoblasto y se nota estrechamente relacionada con las prolongaciones de los miofibroblastos que componen el estroma (Figura 11). Grietas o aberturas del trofoblasto, sin participación de MB suelen verse en algunos cortes de las vellosidades, que parecen comunicar el espacio externo a la vellosidad con el estroma interno (Figura 12). Este espacio externo correspondería al espacio intervilloso *in vivo*.

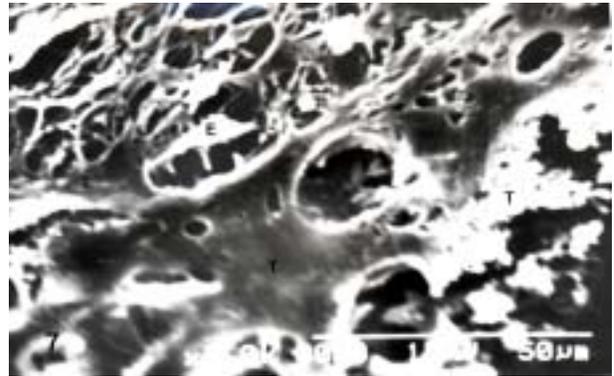


Figura 7. Microfotografía con MEB que muestra la estrecha relación de células del estroma (E) con las del trofoblasto (T) hiperplásico.

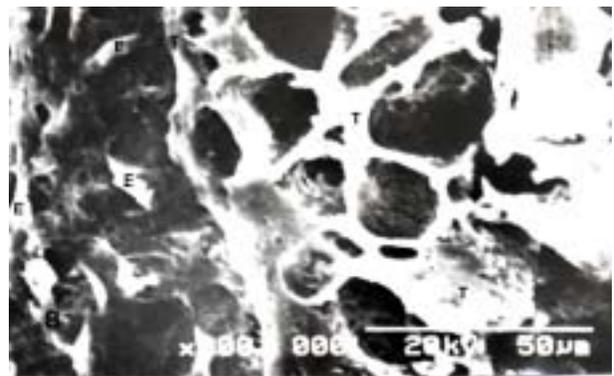


Figura 8. El trofoblasto (T) se observa como si proliferara sobre el estroma (E).

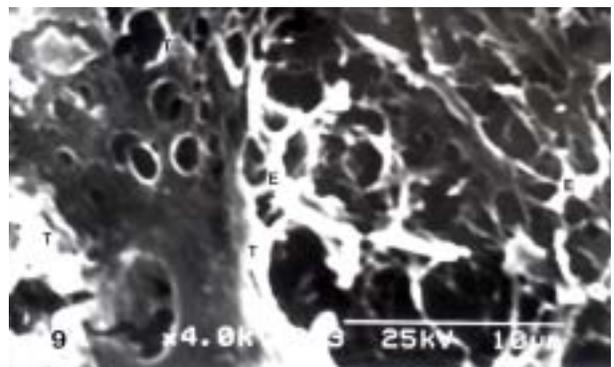


Figura 9. Detalle de los contactos entre prolongaciones de células (E) y el trofoblasto (T). No hay una MB que separe a ambos.

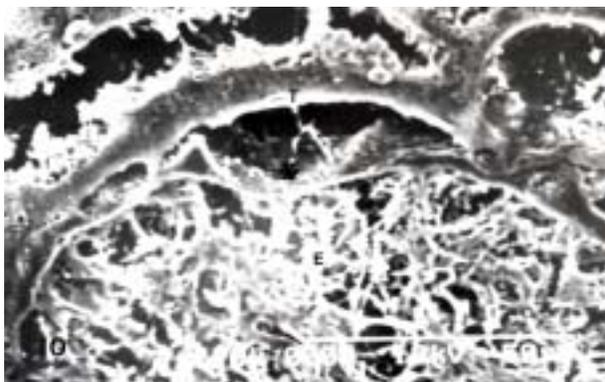


Figura 10. Se nota una zona de edema con una concavidad hacia el estroma (asterisco) entre una capa de trofoblasto (T) y el estroma (E) molar.

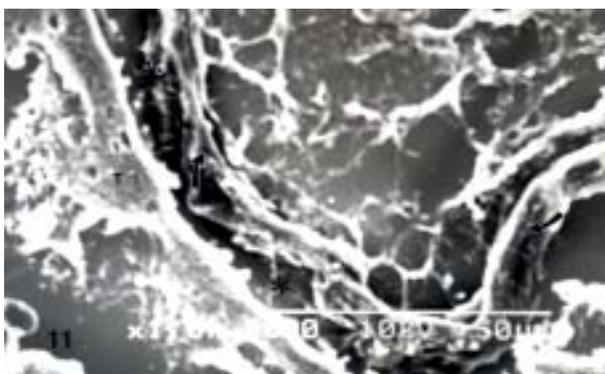


Figura 11. La MB (flechas) se ha separado del trofoblasto (T) dejando un espacio (asteriscos) que se corresponde con edema in vivo.



Figura 12. Interrupciones (flechas) del trofoblasto (T) comunican el espacio intervelloso con el estroma (E).

DISCUSIÓN

Se ha estimado que el 1 % a 2 % de las molas completas son seguidas por coriocarcinoma (3). Si bien la ultraestructura del trofoblasto molar observada con microscopía electrónica de transmisión (MET) no revela cambios neoplásicos sino hiperplásicos (12) y se parece estrechamente a la del trofoblasto del primer trimestre del embarazo (3), en años recientes la interacción entre células tumorales y la matriz extracelular en el proceso de desarrollo, invasión y metástasis del tumor, ha sido centro de interés y atención (13).

Los resultados obtenidos no permiten una correlación entre capas de trofoblasto y grosor o integridad de la MB. Zonas de intensa hiperplasia pueden carecer de MB y regiones de mínima hiperplasia contienen poca MB, carecen de ella o presentan una bien definida MB. Una acentuada hiperplasia no siempre descansa sobre una nítida, continua y bien organizada MB perdiéndose así un rasgo de posible valor pronóstico. En aquellas zonas de células trofoblásticas en las cuales se observa la membrana basal, podemos pensar que una incrementada expresión de colágeno IV en ésta pudiera modular las características de dichas células de manera autocrina y/o paracrina. Una reducción del colágeno IV en la MB resulta en una reducida asociación o una incrementada habilidad metastásica de las células trofoblásticas en este tipo de mola (4). Estas observaciones proporcionan una clave para el entendimiento de la patofisiología de la mola hidatidiforme.

Las alteraciones en la organización de la MB como interrupción y desaparición puede que sea producto de la interacción de las células trofoblásticas, que en hiperplasia se localizan sobre la matriz extracelular, del tejido de soporte subyacente. Se conoce que el gen supresor p53 se expresa en el citotrofoblasto desde el embarazo temprano (14). Es posible, que en las observaciones realizadas los oncogenes activados estimularon la expresión de enzimas o metaloproteinasas que degradaron la MB.

La naturaleza de la matriz extracelular en la cual están incluidas las células trofoblásticas juega un papel crucial en la regulación de la secreción de metaloproteinasas. Laminina, por ejemplo, estimula la secreción de metaloproteinasas en las células de coriocarcinoma Bewo pero no en el citotrofoblasto normal (7). La matriz extracelular realmente afecta la conducta de citotrofoblastos cultivados sobre una membrana basal reconstituida (matrigel) (15).

Citotrofoblastos que crecen en esta matriz responden en forma diferente según sea el grosor de ella. Si la matriz tiene un grosor de 1-4 μm los citotrofoblastos se adhieren, agregan y forman sincitio, si está entre 4-14 μm permanecen redondos, se agregan e invaden la matriz, pero con matrices mucho más gruesas ($> 14 \mu\text{m}$) permanecen mononucleares y no invaden. Los mecanismos que llevan a esta respuesta se desconocen (15). Esto explicaría el porqué en caso de mola hidatidiforme parcial se encuentran invaginaciones de trofoblastos inmersas en un estroma multicelular.

Si la activación de oncogenes en el trofoblasto molar es un requisito para la transformación maligna y la adquisición de un fenotipo invasivo, queda todavía a ser investigado. Realmente el trofoblasto es invasor en las etapas tempranas del embarazo y se requieren numerosos factores que interactúan a nivel decidual para adquirir este carácter. Ha sido descrito que oncogenes en el trofoblasto, tipo *c-fms*, codifican el M-CSFr un receptor que se expresa desde la etapa del blastocito y parece estar relacionado con el carácter invasivo del trofoblasto ya que está incrementada su expresión en este tipo de trofoblasto molar y el coriocarcinoma (16).

Las discontinuidades de la membrana basal aquí reportada, en ausencia de infiltrado inflamatorio, pudiera ser una evidencia de malignidad (13) confirmada por la existencia en este caso, de muerte materna por complicación de coriocarcinoma. No sabemos si todos los casos de muerte materna provocados por mola completa seguida de coriocarcinoma reúnen los caracteres aquí observados en la morfología de la vesícula molar y se requieren estudios de seguimiento al respecto. La pérdida o ausencia de un componente de la MB conocido como laminina M, en líneas celulares de carcinoma humano ha proporcionado nueva información sobre la transformación maligna e invasiva (17). Esta laminina M, que también ha sido encontrada en la placenta humana, es un útil marcador para el diagnóstico de tumores. Una sobreproducción de integrinas hace que las células del trofoblasto extraveloso, en cultivos, se adhieran más a la matriz extracelular bloqueando la migración; un carácter esencial para la malignidad o metástasis y que la resistencia a la acción del factor transformador del crecimiento tipo B (TGFB), que impide la proliferación, migración e invasión de estas células, sería la responsable de la transformación maligna por una activación de los oncogenes (18).

Otro factor que pudiera estar afectando los

cambios en la MB es el relacionado con el transporte de fluido hematógeno desde el espacio intervelloso. Un aumentado transporte vesicular y vacuolar en caso de tumores cerebrales o edema cerebral asociado a daño traumático es el responsable de los engrosamientos, ampliación y cambios necróticos que ocurren en la MB de los capilares corticales (19). El transporte de sustancias a través de la MB en caso de mola ha sido poco investigado. No hay transporte de lípidos ni vesículas en vellosidades placentarias normales de 20-21 días, éste se establece cuando aparece la circulación sanguínea entre los días 22-23; la MB del sincitiotrofoblasto contiene colesterol (20) al igual que las microvellosidades de la membrana plasmática sincitial.

Ha sido evidenciada (12) la existencia de una falla en el mecanismo de transporte en el trofoblasto molar describiéndose una acumulación de fluido en cisternas perinucleares dilatadas de retículo endoplásmico rugoso (RER). La acumulación de grandes vacuolas lipídicas, electrón densas, en el sincitiotrofoblasto molar sugiere la presencia de grasa nutricional en tránsito hacia el feto que permanece bloqueada por la inexistencia de circulación vellosa o por la presencia de una MB lisa, sin pliegues. Hay una opinión generalizada de que el transporte de fluido es a través de un sistema canalicular sincitial estructurado o con participación del RER.

Canales paracelulares llenos de agua, vía de paso transcelular trofoblástica, proteínas transportadoras ubicadas en microvellosidades del trofoblasto y MB (21), proteínas integrales formadoras de canales de agua, transmembranales, a nivel del sincitio o acuoporinas AQP3 y AQP9 (22) conforman una organización celular o submicroscópica que a nivel normal del trofoblasto está envuelta en el transporte de agua y solutos en sentido materno fetal o viceversa.

El movimiento de agua a través del sincitio ocurre por una vía de difusión lipídica cuya permeabilidad al agua es menor que la encontrada en la membrana basal (23).

El agua cruza el sincitio pasivamente facilitándose por la acción de acuoporinas. Durante el embarazo la aumentada permeabilidad al agua por el sincitio contribuye sustancialmente con el aumento del intercambio de agua. No sabemos si estos factores actúan de la misma manera a nivel del trofoblasto molar aquí observado. Nuestros resultados indican un paso de fluido desde el espacio intervelloso hacia el estroma de la vellosidad molar evidenciado por el

líquido acumulado en una capa de trofoblasto con la concavidad hacia la mencionada región. Técnicas de microscopía electrónica de transmisión, aplicada al grosor de la MB del trofoblasto molar, se requieren para dilucidar los cambios que afectan su naturaleza bajo el permanente transporte del fluido transtrofoblástico. En esta condición de edema es probable que la hidratación del componente de glucosaminoglucano de la membrana basal asociada a fuertes corrientes de fluido provoquen la interrupción de la membrana basal. Si la membrana basal controla la organización y diferenciación del trofoblasto por una mutua interacción de receptores de la superficie celular y moléculas del resto de la matriz extracelular también es cierto, que la apoptosis o necrosis del trofoblasto induciría a la degradación o lisis de la MB. Todos estos cambios adquiridos afectan la fisiología de ella como filtro molecular o barrera de difusión.

REFERENCIAS

- Gersh I, Catchpole HR. The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. *Am J Anat* 1949;85:457-507.
- Stevens A, Lowe JS. *Human Histology*. 2ª edición. Londres: Mosby; 2000.p.49-64.
- Rosai J. *Ackerman surgical pathology*. 8ª edición. St Louis: Mosby; 1995.p.1540-1563.
- Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Nakano R. Overexpression of type IV collagen in chorionic villi in hydatidiform mole. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001;86:2649-2652.
- Bischof P, Campana A. Trophoblast differentiation and invasion: Its significance for human embryo implantation. *Early Pregn Biol Med* 1997;3:81-95.
- Aboagye-Mathiesen G, Zdravkovic M, Toth FD, Graham CH, Lala PK, Ebbesen P. Altered expression of the tumor suppressor / oncoprotein p53 in SV40 tag-transformed human placental trophoblast and malignant trophoblast cell lines. *Early Pregn Biol Med* 1996;2:102-112
- Mortarini R, Gismondi A, Maggioni A, Santoni A, Herlyn M, Anichini A. Mitogenic activity of laminin on human melanoma and melanocytes: Different signal requirements and role of beta 1 integrins. *Cancer Res* 1995;55:4702-4710.
- Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Nakano R. Increased laminin-1 expression in hydatidiform mole. *Mol Hum Reprod* 1997;3:1107-1111.
- Szulman AE. Trophoblastic disease: Complete and partial hydatidiform moles. En: Lewis SH, Perrin E, editores. *Pathology of the placenta*. 2ª edición. New York: Churchill Livingstone; 1999.p.259-281.
- Pearse AGE. *Histochemistry. Theoretical and applied*. 4ª edición. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1985.p.675-1019.
- Boyde A, Reid A. A new method of scanning electron microscopy for imaging biological tissues. *Nature* 1983;302:522-523.
- Fox H, Kharkongor NF. The ultrastructure of molar trophoblast. *J Obstet Gynaecol BR Cwlt* 1971;78:652-659.
- Sagol Z, Zer E, Kuyucuoglu F. Assessment of CD44 expression and laminin alterations in cutaneous melanocytic tumors. *Turk J Dermatopathol* 1997;7:1-5.
- Yasuda M, Kawai K, Serisawa A, Tang X, Osamura Y. Immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in normal placentas and trophoblastic diseases. *Appl I Immunohistochem* 1995;3:132-136.
- Kliman HJ, Feinberg RF. Human trophoblast-extracellular matrix (ECM) interactions in vitro: ECM thickness modulates morphology and proteolytic activity. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:3057-3061.
- Cheung ANY, Srivastava G, Pittaluga S, Man TK, Ngan H, Collins RJ. Expression of c-myc and c-fos oncogenes in trophoblastic cells in hydatidiform mole and normal human placenta. *J Clin Pathol* 1993;46:204-207.
- Ohno M, Martinez-Hernández A, Ohno N, Kefalides NA. Laminin M is found in placental basement membranes of neoplastic origin. *Connect Tissue Res* 1986;15:199-207.
- Lala PK, Khoo NKS, Guimond MJ, Chakraborty Ch. Control mechanisms in human trophoblast proliferation and invasiveness: Their derangement during trophoblastic tumor progression. *Trophoblast Research* 1999;13:119-136.
- Castejón OJ. Ultrastructural alterations of human cortical capillary basement membrane in perifocal brain edema. *J Submicroscopic Cytol Pathol* 1998;3:519-536.
- Jansson T, Powell TL, Illsley NP. Gestational development of water and non-electrolyte permeability of human syncytiotrophoblast plasma membranes. *Placenta* 1999;20:155-160.
- Stule J. Placental transfer of inorganic ions and water. *Physiol Rev* 1997;77:805-836.
- Damiano A, Zotta E, Goldstein J, Reisin I, Ibarra C. Water channel proteins AQP3 and AQP9 are present in syncytiotrophoblast of human term placenta. *Placenta* 2001;22:776-781.
- Jansson T, Illsley NP. Osmotic water permeabilities of human placental microvillous and basal membranes. *J Membr Biol* 1993;132:147-155.

Agradecimientos

A la coordinación administrativa de la Fac. Cs de la Salud por el fondo fijo institucional para el CIADANA. Al Dr. Renato Belouche por facilitar el seguimiento de la paciente y el material molar.

Vigilancia de la rubéola

Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud

La meta principal de la vigilancia de la rubéola es la detección oportuna de la circulación del virus de la rubéola en una zona geográfica perfectamente delimitada (generalmente, un país o distrito). El fin no consiste forzosamente en detectar cada uno de los casos de rubéola, sino saber cuándo y dónde circula el virus. No es necesario configurar un nuevo sistema exclusivamente para la vigilancia de la rubéola. Es preferible ampliar el actual sistema de vigilancia de sarampión para incluir la rubéola. Por lo tanto, habría un sistema integrado capaz de detectar la circulación de los virus del sarampión y de la rubéola.

Utilizando el actual sistema de vigilancia del sarampión (MESS), se ha modificado, entre otras: ampliar el sistema de clasificación de casos a fin de que comprenda los casos de rubéola confirmados clínicamente o mediante pruebas de laboratorio; añadir varias categorías de datos a los formularios de investigación de casos, por ejemplo, la información sobre embarazos, y agregar mediciones con las cuales apoyar adecuadamente a los laboratorios.

Definiciones de casos para la vigilancia integrada de sarampión/rubéola

- **Caso sospechoso de sarampión/rubéola**

A los fines de la vigilancia, siempre que el trabajador de salud presuma que un paciente cualquiera está infectado por el virus del sarampión o de la rubéola, considerará que se trata de un caso sospechoso de sarampión/rubéola. Estos pacientes suelen presentar fiebre y enfermedades exantemáticas generalizadas.

- **Caso de sarampión confirmado mediante pruebas de laboratorio**

Caso presunto de sarampión/rubéola:

- a) positivo al anticuerpo de IgM contra el sarampión, o
- b) vinculado epidemiológicamente con un caso de sarampión confirmado mediante pruebas de laboratorio, o ambas cosas.

- **Caso de rubéola confirmado mediante pruebas de laboratorio**

Caso presunto de sarampión/rubéola:

- a) positivo al anticuerpo de IgM contra la rubéola, o
- b) vinculado epidemiológicamente con un caso de rubéola confirmado mediante pruebas de laboratorio, o ambas cosas.

- **Caso de sarampión confirmado clínicamente**

Un caso de sarampión confirmado clínicamente es una clasificación final para cualquier paciente en el que clínicamente se sospecha de sarampión, aunque el paciente no guarde ningún vínculo epidemiológico con un caso de sarampión confirmado mediante pruebas de laboratorio, y no haya una muestra de suero, por la razón que sea, para hacer las pruebas de laboratorio (por ej., porque la muestra no se tomó, se perdió o se hemolizó). Puesto que no se pudo confirmar la infección por sarampión, ni se pudo descartar con conocimiento de causa, estos casos se consideran una falla del sistema de vigilancia.

- **Caso de rubéola confirmado clínicamente**

Un caso de rubéola confirmado clínicamente es una clasificación final para cualquier paciente en el que clínicamente se sospecha de rubéola, aunque el paciente no guarde ningún vínculo epidemiológico con un caso de rubéola confirmado mediante pruebas de laboratorio, y no haya una muestra de suero, por la razón que sea, para hacer las pruebas de laboratorio (por ej., porque la muestra no se tomó, se perdió o se hemolizó). Puesto que no se pudo confirmar la infección por rubéola, ni se pudo descartar con conocimiento de causa, estos casos se consideran una falla del sistema de vigilancia.

- **Caso descartado de sarampión/rubéola**

Si después de las pruebas de laboratorio, la prueba serológica de IgM es negativo para el sarampión o la rubéola, el caso sospechoso de sarampión/rubéola puede clasificarse como *descartado*.