



Universidad Zaragoza

PREVALENCIA DE LA RUBÉOLA EN ARAGÓN EN 2016

Prevalence of rubella in Aragón in 2016

Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública

Alumno: Dunia Montalvo Saavedra

Director: Rafael Benito Ruesca

Año: 2017



Departamento de
Microbiología, Medicina
Preventiva y Salud Pública
Universidad Zaragoza

*Agradecimientos a mi tutor, Rafael Benito Ruesca, por su
amabilidad, paciencia y tutela tan enriquecedora.
Ha sido un honor y un privilegio. Gracias.*

05	1. Resumen
07	2. Introducción
07	2.1 Virus de la rubéola
07	2.1.1 Características generales y genoma
08	2.1.2 Ciclo replicativo del virus
09	2.2 Rubéola
09	2.2.1 Generalidades y mecanismos de transmisión
09	2.2.2 Penetración y órganos diana
09	2.2.3 Epidemiología
10	2.2.4 Clínica
	<i>A) Rubéola</i>
	<i>B) Rubéola Congénita</i>
13	2.2.5 Diagnóstico rubéola
13	2.2.5.1 Técnicas de diagnóstico
	<i>A) Diagnóstico directo</i>
	<i>B) Diagnóstico indirecto</i>
	<i>C) Métodos de diagnóstico serológico</i>
15	2.2.5.2 Diagnóstico postnatal
15	2.2.5.3 Diagnóstico en el embarazo
17	2.3 Vacuna
17	2.3.1 Historia
17	2.3.2 Generalidades
17	2.3.3 Inmunogenicidad
18	2.3.4 Vacunación
19	3. Material y métodos
21	4. Resultados
21	4.1 Prevalencia global
21	4.2 Prevalencia embarazadas
22	4.3 Prevalencia por tramos en el conjunto de la población
24	4.4 Prevalencia por países de origen
25	4.5 Casos IgM positivos
26	5. Discusión
29	6. Conclusiones
30	7. Bibliografía

Objetivo

Comprobar el estado de inmunidad en una muestra de 4017 pacientes en el año 2016 en el Hospital Clínico Universitario (HCU) y evaluar los factores que influyen en la seroprevalencia.

Introducción

La rubéola es una enfermedad producida por un virus perteneciente a la familia Togaviridae, del género Rubivirus. Se transmite por secreciones respiratorias siendo el ser humano el reservorio del mismo. Produce la rubéola en niños y adultos y el síndrome de rubéola congénita en el feto cuando la infección se adquiere durante el embarazo. Existe una vacuna contra la rubéola de virus atenuados que está contraindicada en el embarazo.

Material y Métodos

Se analizan los resultados de 4016 sueros recibidos durante el año 2016, tras la exportación de los mismos a una base de datos. Tras la depuración de la misma, se han incluido en este estudio 3768 como muestra final.

Resultados

Se obtiene una prevalencia total de 87,79%. En embarazadas se obtiene una prevalencia total de 87,15%. No hubo diferencias significativas en sexo. Hubo diferencias significativas en grupos de edad y continente de procedencia.

Conclusión

Se observa una disminución de la prevalencia por lo que hay que estar alerta ante las consecuencias que esto pudiera suponer.

Palabras clave

rubéola, síndrome rubéola congénita, embarazo, vacuna, seroprevalencia.

Aim

Verify the status of immunity in a sample of 4017 patients in 2016 in the Hospital Clínico Universitario (HCU) and evaluate the factors that influence the seroprevalence.

Introduction

Rubella is a disease produced by a virus belonging to the Togaviridae family, Rubivirus genus. It is transmitted by respiratory secretions since human is its natural reservoir. It produces rubella in children and adults and congenital rubella syndrome in fetus when infection acquires in pregnancy. There is a vaccine with live attenuated virus against it but is not indicated in pregnancy.

Material and methods

Results of 4017 serum were analyzed during the year 2016, after exporting them to a database. After debugging, 3768 have been included in this study as final sample.

Results

A total prevalence of 87.79% was obtained. In pregnant women, a total prevalence of 87.15% was obtained. There were no significant differences in sex. There were significant differences in age groups and countries.

Conclusion

It is noted a decrease in the prevalence so surveillance may be needed to the consequences that may entail.

Key Words

rubella, congenital rubella syndrome, pregnancy, vaccine, seroprevalence.

2.1 VIRUS DE LA RUBÉOLA

2.2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES Y GENOMA

El virus de la rubéola es el único miembro del género Rubivirus. Junto con los Alphavirus constituye la familia Togaviridae. El nombre “Togavirus” deriva del latín “*toga*” es decir, la capa o cubierta, una referencia a la envoltura del virus¹.

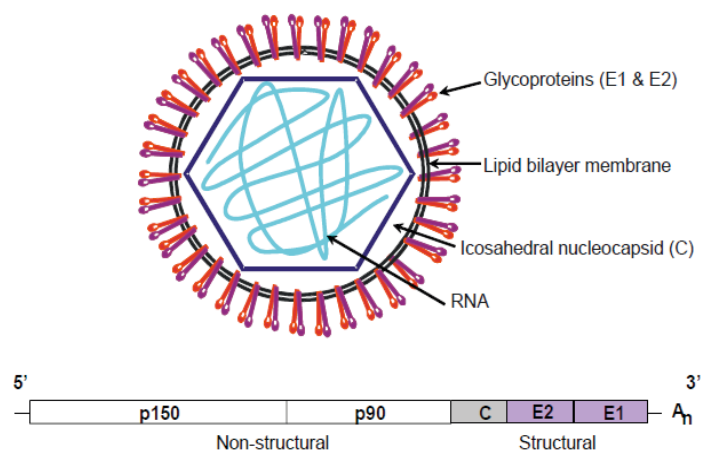
Es un virus esférico de unos 60 nm de diámetro. El virus es un RNA monocatenario de polaridad positiva con 9762² nucleótidos de longitud y contiene dos marcos abiertos de lectura (ORFs)^{1,3}.

La terminación o extremo 5’ es un nucleótido metilado y el extremo 3’ tiene una cola poliadenilada (Poli-A) de unos 70 nucleótidos, que recuerda a un ARN mensajero.

Está compuesto por tres proteínas estructurales: la proteína de la cápside (33.000 Da) y las glicoproteínas E1 (58.000 Da) y E2 (42.000-47.000 Da), que son proyecciones externas de 5-8 nm. La primera interacciona con el genoma RNA y forma la nucleocápside (proteína G no glicosilada) de 30 nm, que es rodeada por una membrana lipídica sobre la que se disponen las glicoproteínas E1 y E2.

El virus codifica dos proteínas no estructurales, p90 y p150. El ORF de 5’ proximal codifica la poliproteína p200 proximal, precursora de las proteínas no estructurales p150 y p90³. El ORF 3’ proximal codifica las proteínas estructurales de la cápside y las glicoproteínas E1 y E2 (Fig. 1).

La replicación del virus es intracitoplasmática y madura mediante la liberación de viriones a través de vesículas, por gemación de una zona de la membrana citoplasmática.



(Fig. 1) Estructura del virus

Tomada de: “Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection” de la OMS en 2007

Únicamente se ha descrito un serotipo, aunque recientemente se han caracterizado dos genotipos que se diferencian entre sí por 8 a 10% a nivel de nucleótidos¹.

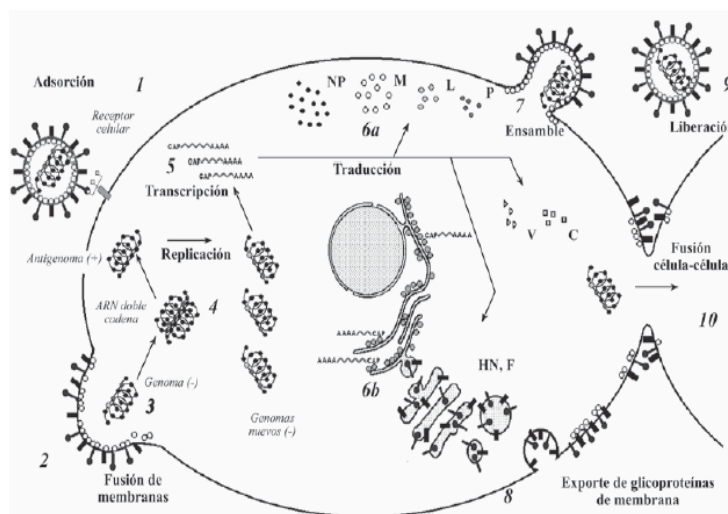
El virus se inactiva mediante formalina, luz, solventes lipídicos, tripsina, luz ultravioleta, pH y calor (56° C, 30 minutos). Resiste la congelación y los ultrasonidos⁴.

2.1.2 CICLO REPLICATIVO DEL VIRUS

El virión del virus de la rubéola se adhiere a la superficie de la célula, penetra en el interior y a partir de ahí se produce el ciclo replicativo. Aunque el receptor de la célula huésped no ha sido identificado, parece que los fosfolípidos de la membrana y los glicolípidos pueden estar implicados en la unión viral⁵.

De manera similar, algunos estudios revelaron que, durante el período latente de virus, los viriones marcados con oro se observaban unidos a la membrana plasmática adyacente a las cavidades recubiertas.

El virión pasa a través de una serie de endosomas con pH progresivamente ácido hasta que llega a uno donde el ambiente es suficientemente ácido para desencadenar el proceso de revestimiento. Estudios preliminares de fijación viral y penetración por microscopía electrónica de sección delgada (TSEM) indican que, a pH fisiológico de 7,4, entra predominantemente a través de la vía endocítica⁶ (Fig. 2).



(Fig. 2) Ciclo replicativo del virus

Obtenida de: G Santos-López et al de Arch. Med. Vet. 2004

Las proteínas E1 y cápside sufren cambios conformacionales que resultan en la liberación del ARN genómico viral en el citoplasma. La proteína de la cápside del virus sufre un cambio estructural de tener propiedades hidrofílicas a hidrofóbicas⁶.

El cambio conformacional en la proteína de la cápside presumiblemente permite que se produzca el no recubrimiento dentro del endosoma, permitiendo la liberación del ARN genómico viral en el citoplasma. Por lo tanto, parece que el entorno de bajo pH del endosoma sirve no sólo para inducir la fusión de la envoltura del virión a la membrana, sino también para desencadenar el revestimiento de la proteína de la cápside¹.

La liberación del ARN viral desencadena la transformación del endosoma y las vesículas se inducen para formarse dentro del endosoma. Esto conduce a la creación del complejo de replicación. Concomitantemente, el retículo endoplasmático rugoso (RER) migra a las proximidades del endosoma modificado por virus (Fig. 2).

En esta fase temprana de la infección, el RER se asocia con el lado de la vacuola donde se encuentran las vesículas y, a medida que la infección progresa, el RER rodea toda la vacuola, que está revestida internamente con vesículas⁷. Mientras estos eventos están ocurriendo, el endosoma modificado por virus se fusiona a un lisosoma como parte de su ciclo de vida.

El complejo de replicación continúa en su ciclo como un lisosoma modificado por virus y eventualmente expulsa sus contenidos lisosómicos, incluyendo las vesículas, después de la fusión de la membrana de vacuola lisosomal a la membrana plasmática⁷.

2.2 RUBÉOLA

2.2.1 GENERALIDADES Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

La rubéola ha sido reconocida como enfermedad aproximadamente 200 años y desde entonces se conoce al ser humano como único reservorio natural del virus^{4,8}.

Está presente en las secreciones nasofaríngeas, sangre, heces y orina durante la fase clínica, aunque los asintomáticos también son contagiosos⁹.

El contagio se produce por gotitas de saliva. La rubéola se dispersa cuando el paciente infectado tose o estornuda. La persona con el virus puede diseminar la enfermedad una semana antes de la aparición del exantema y permitir el contagio hasta 7 días después. Existe un 25-50% de personas infectadas que no desarrollan exantema o tienen síntomas¹⁰. Dado que muchos de los casos son asintomáticos, la tasa de ataque es incierta¹¹.

La infección también puede ser congénita, por vía transplacentaria^{8,10,11}.

2.2.2 PENETRACIÓN Y ÓRGANOS DIANA

El virus entra a través del tracto respiratorio y multiplica las células del mismo¹². Tras eso se disemina a los nódulos linfáticos donde el virus se amplifica, durante el estadio prodrómico permite el crecimiento de células multinucleadas linfoides gigantes o células retículo-endoteliales. Estos sincitios, identificados en las áreas submucosas de las amígalas y la faringe, son una fuente importante de propagación a otros órganos y tejidos a través del torrente sanguíneo. Replicaciones adicionales en órganos seleccionados como el bazo y los nódulos linfáticos, llevan a viremia secundaria con amplia distribución del virus.

2.2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La rubéola es una enfermedad extendida en todo el mundo^{1,4,12}. La epidemiología varía según los países y el clima, la densidad de población y las oportunidades para la reintroducción del virus.

En países industrializados, ocurre una epidemia cada 5-9 años aproximadamente¹¹.

La incidencia de casos de rubéola es más alta desde finales del invierno hasta principios de la primavera¹³.

2.2.4 CLÍNICA

A) Rubéola postnatal

La rubéola por lo general es una enfermedad exantemática febril leve en niños y adultos. La infección adquirida de rubéola puede ser asintomática o subclínica en hasta la mitad de los expuestos, especialmente en niños⁸.

Tiene un periodo de incubación de 12 a 23 días y en la mayoría de los casos se desarrolla de forma asintomática⁴.

El periodo prodrómico puede durar de 1 a 7 días, con síntomas tan leves que pueden pasar desapercibidos. La fiebre es discreta, con malestar general y cefaleas. El catarro de vías superiores es constante con estornudos y conjuntivitis leve.

La imagen típica de la rubéola incluye una erupción maculopapular que aparece primero en la cara y el cuello y se extiende rápidamente hacia el tronco y las extremidades superiores y luego hacia las piernas. A menudo se desvanece en la cara mientras progresa hacia abajo¹² (Fig. 3).

Las lesiones tienden a ser discretas al principio, pero coalescen rápidamente para producir un aspecto enrojecido. El inicio de la erupción suele ir acompañado de fiebre baja. Aunque la erupción suele durar de 3 a 5 días, la fiebre asociada rara vez persiste durante más de 24 horas.

Pueden preceder o acompañar la erupción en el paladar blando pequeñas manchas rojas de aspecto petequial (manchas de Forcheimer)⁸. Pueden confluir en una más grande o extenderse a nasofaringe, pero no son patognomónicas.

Lo más típico de este periodo es la adenitis retroauricular, cervical posterior y suboccipital⁴. La hipertrofia ganglionar (Síndrome de Theodor) es mayor en regiones suboccipital y cervical.

La rubéola postnatal generalmente se resuelve sin complicaciones¹¹.

Sin embargo, varios estudios informan que hasta un tercio de las mujeres adultas con rubéola experimentan artritis autolimitada de las extremidades y / o poliartralgia. Tales efectos son raros en niños o hombres. Esto parece estar en relación con la presencia de inmunocomplejos circulantes⁴.



(Fig. 3) Exantema clínico

Obtenida de: <http://ehealthhall.com/rubella-virus-vaccine-pictures-symptoms-rash.html>

Otras complicaciones de la rubéola incluyen encefalitis y púrpura trombocitopénica, aunque son raras^{4,13}.

B) Rubéola congénita

Patogenia

Aunque la infección de rubéola adquirida es generalmente leve, el paso transplacentario del virus al feto durante la viremia materna (cinco a siete días después de la exposición) puede causar graves consecuencias⁸.

Un oftalmólogo australiano, Norman McAlister Gregg (1941), estableció la relación entre defectos congénitos y la rubéola durante el embarazo, demostrando así el potencial teratogénico del virus¹⁴.

Cuando la infección con rubéola ocurre justo antes de la concepción o durante las primeras 8-10 semanas de gestación, puede causar defectos fetales múltiples englobados en el síndrome de rubéola congénita (SRC) en hasta un 90% de los casos, incluyendo la muerte fetal¹⁵.

El virus de la rubéola atraviesa fácilmente la placenta de las mujeres embarazadas infectadas; en el primer trimestre. Se calcula que cada año nacen en el mundo aproximadamente 100.000 niños con SRC¹¹.

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

Durante la infección fetal, el virus puede multiplicarse y dañar virtualmente cualquier sistema de órganos. La patogénesis de los defectos congénitos no se entiende completamente.

El virus produce anomalías cromosómicas, disminuye las tasas de crecimiento celular y causa la lisis celular y la muerte en algunos tipos de células¹²; estos efectos parecen capaces de producir las anomalías características de la estructura celular.

Asimismo, la infección por rubéola induce la angiopatía de los tejidos embrionarios tempranos de la placenta, causando interferencia con el suministro de sangre fetal y posterior crecimiento comprometido y / o malformación del feto. En el feto infectado congénitamente y en el lactante, la persistencia del virus se produce en presencia de anticuerpos neutralizantes; la tolerancia inmunológica no se desarrolla¹².

Clínica

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

Entre las manifestaciones viscerales destacan retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, meningoencefalitis, miocarditis necrosante, neumonía intersticial, diabetes mellitus. También se ha observado una encefalopatía progresiva semejante a la panencefalitisesclerosante subaguda en pacientes con SRC⁸.

Sumado a esto, los niños con SRC pueden padecer trastornos permanentes como autismo, diabetes mellitus y disfunción tiroidea, muchos de los cuales requieren tratamiento, cirugía y otras modalidades de atención costosas. En niños con SRC, el virus de la rubéola persiste y se detecta en la orina, la saliva y el líquido cefalorraquídeo durante varios meses¹⁶ o que podría explicarse por un defecto en la inmunidad¹⁷.

En ocasiones, algunos niños infectados por el virus de la rubéola durante la gestación son considerados normales al nacimiento, presentando síntomas de retraso intelectual y motor al alcanzar la edad escolar. En los países desarrollados es una fuente importante de discapacidad. Los que sobreviven al período neonatal pueden enfrentar serias discapacidades de desarrollo (por ejemplo, deficiencias visuales y auditivas) y tienen un mayor riesgo de retraso en el desarrollo, incluido el autismo⁹.

Las anomalías cardiovasculares son la principal causa de muerte neonatal entre los pacientes con SRC¹⁸.

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

Infección

Los riesgos de infección y defectos congénitos dependen de la edad gestacional en la infección. Varios estudios^{15,19} exponen que antes de las 11 semanas de gestación, la tasa de infección congénita se aproxima al 90%, disminuye a 30% entre las 24 y 26 semanas de gestación y aumenta a casi un 100% más allá de las 36 semanas de gestación. Durante las 12 primeras semanas de gestación, el 20% de casos resultaron en abortos espontáneos en las primeras 8 semanas de gestación. El riesgo disminuye rápidamente y fluctúa entre 11 y 18 semanas de gestación, aproximándose al 0% después de 18. Esta diferencia tanto en el riesgo como en la severidad de la infección fetal observada con la edad gestacional puede estar asociada con defensas del huésped inmaduras durante el primer trimestre.

En la semana 20 muy rara vez se produce daño fetal (sólo sordera). Por el contrario, para la semana de gestación 20, el riesgo de defectos congénitos es mínimo. Sin embargo, las infecciones neonatales de la rubéola son posibles cuando las madres no inmunes transmiten la rubéola al feto cerca del parto⁸.

En los casos en que la infección primaria de rubéola ocurre durante los primeros 4 meses de embarazo, un diagnóstico prenatal de infección fetal podría proponerse¹¹. Aunque se han realizado progresos, el diagnóstico prenatal de la rubéola no siempre es fácil.

La incidencia de la rubéola ha disminuido significativamente en muchos países de las campañas de vacunación; Sin embargo, la rubéola no ha desaparecido. El embarazo es un momento crítico para evaluar la exposición a la rubéola. En el citado estudio¹⁹ la incidencia actual de la exposición a la rubéola en el embarazo es del 6.38%.

El mayor riesgo de SRC se registra en los países en los que las mujeres en edad fértil no tienen inmunidad contra la infección (adquirida por vacunación o por haber contraído antes la enfermedad). Antes de la introducción de la vacuna, hasta cuatro niños de cada 1000 nacidos vivos nacían con SRC²⁰.

La importancia de esta enfermedad no es desdeñable. A pesar de que la vacuna confiere una protección del 95%, no se ha conseguido eliminar todos los casos. En la actualidad el grado de susceptibilidad a la infección se estima en un 2 ó 3% en las personas adultas. Dado que el ser humano es el hospedador natural del virus y existen vacunas con virus atenuados, las actividades destinadas a la inmunización son promovidas a nivel mundial con el fin de eliminar la rubéola, entre otras enfermedades erradicables.

En general, la rubéola postnatal es en general una infección inocua, mientras que la rubéola congénita conlleva graves secuelas.

2.2.5 DIAGNÓSTICO RUBÉOLA

2.2.5.1 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

Los métodos utilizados para reconocer las infecciones por virus humanos pueden clasificarse en directos e indirectos, según persigan demostrar la presencia del virus o de alguno de sus constituyentes (antígeno o genoma viral) o bien la respuesta de anticuerpos específicos por parte del huésped en el curso de la infección.

A) DIAGNÓSTICO DIRECTO

El aislamiento del virus es difícil dado el comportamiento subclínico o leve de la infección. Se realiza a partir de secreciones faríngeas, orina, líquido amniótico y placenta, en cultivo celular tipo Vero, RK-13 o AGMK, siendo ésta la línea celular estándar.

B) DIAGNÓSTICO INDIRECTO

El virus rubéola tiene antígenos con capacidad hemaglutinante, fijadora de complemento, agregante de plaquetas y precipitante².

Posee tres grandes proteínas estructurales: las glucoproteínas: E1 y E2, asociadas con la envuelta, y la proteína C de la nucleocápside asociada al RNA 40s.

Las proyecciones virales contienen, fundamentalmente, la glucoproteína E1, donde se localizan, al menos, seis epítomos lineales, de los que cuatro son hemaglutininas, otro es neutralizante y del sexto aún no se conoce su función.

En la glucoproteína E2 se han encontrado, hasta el momento, cuatro diferentes antígenos específicos que han permitido diferenciar otras tantas cepas diferentes de virus con idéntica hemaglutinina E1.

La proteína C tiene dos epítomos para las células B, y uno para las T.

C) MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Inhibición de la hemaglutinación (IH)

En 1970 se estandarizó la IH como método de referencia y este protocolo se adoptó por el National Committee for Clinical Laboratory Standards.

Para evidenciar la presencia del virus se añaden anticuerpos específicos y se determina la inhibición de la hemaglutinación por bloqueo de los virus. También se pueden emplear para titular sueros. En este caso, anticuerpos frente a la hemaglutinina viral E1, por bloqueo de la capacidad del virus de aglutinar hematíes de determinadas especies.

Se considera una Unidad Hemaglutinante (UH) la máxima dilución de antígeno capaz de hemaglutinar una suspensión de hematíes al 0,25%; para la titulación de los sueros se emplean cuatro UH²¹.

Este tipo de anticuerpos comienzan a formarse en los primeros días del contacto con el virus, se encuentran, por lo general, presentes cuando aparece el exantema, alcanzando la concentración más elevada en la fase de convalecencia, y permanecen de por vida.

Una vez tratado, el suero queda diluido al 1/8, que es la dilución de partida. El título de anticuerpos será la máxima dilución a la que se inhibe totalmente la hemaglutinación. Se considera que existe inmunidad, un título igual o superior a 1/8, que equivale a 15 UI/ml.

La complejidad de la técnica y la necesidad de personal experto ha provocado que en los últimos tiempos se haya ido abandonando en favor de técnicas más sencillas y automatizadas.

Enzimoimmunoanálisis

Se basan en la fijación del antígeno a placas de microtitulación en general.

Estos métodos hoy en día están automatizados pudiendo detectar IgM o IgG. Los antígenos suelen ser E1, E2 y C y la lectura es colorimétrica.

Hay variantes técnicas: EIA de captura, en sándwich, competitivo, determinantes de la avidéz, etc. Cada método comercial tiene sus características propias de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo⁴.

El diagnóstico de laboratorio de rubéola se hace típicamente usando estudios serológicos, es decir, detección de IgM.

Detectan anticuerpos en la fase inicial y son adecuadas para conocer el estado inmunitario y para el diagnóstico. La detección de IgM emplea, en el caso de EIA de captura, la unión a la cadena pesada anti- μ en el fragmento Fab, con lo que se evitan falsos positivos, o bien se absorbe el factor reumatoide y las IgG, previo tratamiento del suero, lo que evita falsos positivos y negativos, respectivamente.

Los métodos MEIA y ELFA son variaciones de la técnica que utilizan un substrato fluorescente y que están totalmente automatizados.

Otra posibilidad actual es la medición de la avidéz de los anticuerpos por su antígeno; en la infección reciente, la avidéz es alta.

2.2.5.2 DIAGNÓSTICO POSTNATAL

Se realiza fundamentalmente con las técnicas descritas, es imprescindible un método que nos permita diferenciar entre IgG e IgM específica, o bien una técnica que detecte anticuerpos de forma sensible y temprana, como la IH o EIA⁴.

La presencia de anticuerpos IgM específicos indica infección reciente por rubéola¹².

Las IgG pueden durar de por vida, mientras que la IgM es detectable dentro de los siete a 10 días siguientes al exantema inicial¹⁵ y suelen detectarse hasta los 2 meses después del comienzo del exantema. En las reinfecciones puede observarse un incremento del título de IgG, o la reaparición, aunque débil, de las IgM.

Es importante a tener en cuenta la reacción cruzada con otros virus que puede provocar valores alterados de IgM. Pueden ocurrir falsos positivos si el factor reumatoide positivo está presente, si hay infección por parvovirus o si existen anticuerpos para la mononucleosis infecciosa⁸.

2.5.3 DIAGNÓSTICO EN EL EMBARAZO

La presencia de IgG en ausencia de IgM indica que la mujer está protegida, por vacunación o por infección antigua y por tanto no deben realizarse más determinaciones⁴.

Si la mujer embarazada es seronegativa, deberá adoptar las precauciones necesarias para evitar la exposición al virus y debe ser vacunada frente a la rubéola en el post-parto inmediato⁴.

En los casos en que una mujer embarazada tenga contacto con un caso sospechoso de rubéola, se debe hacer una prueba de la muestra de suero para IgG tan pronto como sea posible (<12 días) para determinar su estado inmunitario. Si el paciente es susceptible, se recomienda una determinación de los títulos de IgG e IgM 3 semanas después para excluir una infección primaria asintomática de rubéola¹¹ (Fig. 4).

La demostración de seroconversión, con ausencia de anticuerpos en el primer suero y presencia de éstos en el segundo, obtenido 15-21 días después, es la forma más segura de diagnosticar una primoinfección por este agente. La avidéz de la inmunoglobulina G específica del virus de la rubéola ha demostrado beneficiar la datación de las infecciones primarias de rubéola. Se usan diferentes métodos para medir el índice de avidéz, y se basan típicamente en el uso de un agente desnaturalizante para prevenir la Unión de un anticuerpo de baja avidéz al antígeno^{22,23,24}.

Sin embargo, si el primer suero de la enferma presenta anticuerpos, aunque se produzca un incremento del título de estos en el segundo suero, puede ser debido a una reinfección.

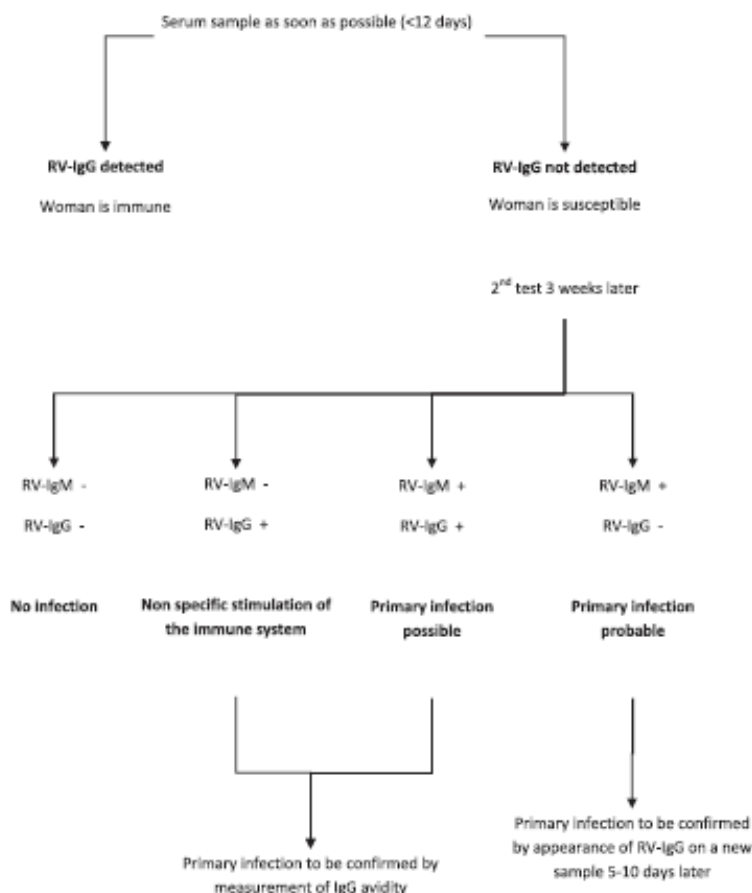
Si el paciente obstétrico es positivo para la rubéola, la rubéola puede ser diagnosticada en el feto mediante la recogida de una muestra de líquido amniótico, sangre del cordón umbilical o tejido placentario por amniocentesis, cordocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas (respectivamente) PCR, fluorescencia, hibridación in situ o ELISA (para cuantificar la IgM específica de la rubéola)²⁵.

La especificidad de un diagnóstico prenatal es 100%, y la sensibilidad es mayor que 90% si ocurre lo siguiente:

1. Al menos un período de 6 semanas transcurre entre la infección y el muestreo;
2. Una colección de muestras es realizado después de 21 semanas de gestación;
3. Las muestras para RT-PCR son almacenadas y transportadas congeladas (sangre fetal para IgM la detección se almacena y se transporta a 4 °C)²⁶.

El recién nacido afectado tiene anticuerpos circulantes, incluyendo el anticuerpo materno IgG adquirido y producido activamente anticuerpos IgM fetales y neonatales.

El anticuerpo IgG materno es detectable en el recién nacido y disminuye durante los primeros 6 meses de vida. Por lo tanto, la persistencia de anticuerpos IgG más allá de 6 meses o la demostración de anticuerpos IgM es un diagnóstico para la infección congénita de rubéola.



(Fig. 4) Algoritmo diagnóstico

2.3 VACUNA

2.3.1 HISTORIA

Uno de los capítulos más brillantes de la historia de la ciencia es el impacto de las vacunas en la longevidad y la salud humanas. Han transcurrido más de 300 años desde que se descubrió la primera vacuna²⁷.

En 1978 se incluyó en calendario la vacuna de la cepa Schwartz, a los 9 meses de edad, que fue sustituida en 1981 por la vacuna triple vírica frente a sarampión, rubéola y parotiditis.

En España las campañas de vacunación frente a rubéola comenzaron en 1979, dirigidas a las niñas de 11 años. En 1981 se introdujo en el Calendario de Vacunaciones la vacunación triple vírica (TV) frente a sarampión, rubéola y parotiditis, a los 15 meses de edad. En 1995 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó un nuevo calendario que incluía una segunda dosis de TV entre los 11 y 13 años de edad, aunque algunas Comunidades Autónomas (CCAA) ya la habían introducido. En 1996 todas las comunidades tenían ya incorporada la segunda dosis en sus calendarios de vacunación. En 1999 tras analizar los resultados de la Encuesta Seroepidemiológica Nacional de 1996, se acordó adelantar la edad de administración de la segunda dosis de TV a los 3-6 años con el fin de adaptar los niveles de inmunidad frente a Plan Nacional de Eliminación del sarampión y la rubéola Informe año 2012²⁸.

El último calendario de vacunación infantil acordado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud establece que la primera dosis de vacuna triple vírica se administre a los 12 meses y la segunda dosis entre los 3-4 años de edad²⁹.

2.3.2 GENERALIDADES

El componente de rubéola de las vacunas combinadas contiene la cepa viva de la vacuna Wistar RA 27/3. La vacuna se prepara en el cultivo de células diploides humanas y reemplaza vacunas anteriores (HPV-77 y Cendehill) porque induce una respuesta de anticuerpos más alta y más persistente y se asocia con menos eventos adversos³⁰⁻³⁴.

La vacuna utilizada hoy en día induce inmunidad produciendo una infección de rubéola modificada en receptores susceptibles. Se administra por vía subcutánea. Se recomiendan dos dosis.

La primera puede darse a partir de los 12 meses¹². Las reacciones asociadas a la vacuna incluyen fiebre, linfadenopatía y artritis y suelen ser leves y transitorias.

2.3.3 INMUNOGENICIDAD

Aunque los niveles de anticuerpos inducidos por la vacuna son inferiores a los producidos por la enfermedad natural, aproximadamente el 95 por ciento de las vacunas seroconvierten entre 14 y 28 días después de la vacunación³⁵.

La vacunación contra la rubéola induce inmunidad humoral y celular. Aproximadamente el 95% de las personas susceptibles de edad \geq 12 meses de-

sarrollaron pruebas serológicas de inmunidad a la rubéola después de la vacunación con una única dosis de vacuna contra la rubéola que contenía la cepa RA27³⁶⁻⁴⁴.

Después de una segunda dosis de vacuna MMR, aproximadamente el 99% tenía anticuerpos detectables de rubéola y aproximadamente el 60% tenía un aumento de cuatro veces en el título^{45,46,47}.

La naturaleza altamente polimórfica de los genes HLA y su papel esencial en la respuesta del huésped y la inmunidad adaptativa específica del antígeno ayudan a explicar la gran cantidad de datos que vinculan variantes específicas de HLA a diferencias en la susceptibilidad a la infección ya la respuesta de la vacuna. Existen ciertos polimorfismos genéticos que ciertos estudios señalan como “inmunogénicos” como el HLA-DPB1 (* 0401) homocigoto⁴⁸.

Una mejor comprensión de las respuestas inmunes mediadas por células al virus de la rubéola proporcionaría la base para el desarrollo de vacunas seguras y eficaces contra la rubéola y ayudaría en el análisis del SRC. Por tanto, la antigenicidad del virus también es una posible diana para la formación de vacunas.

Ciertos estudios^{49,50} asocian la antigenicidad con las proteínas estructurales, incluyendo la cápside, y las glicoproteínas E1 y E2. Fundamentalmente la E1 puede ser el antígeno más importante para estudiar en la determinación de los dominios necesarios para construir vacunas de subunidades contra la rubéola, demostrando ser mejor inmunógeno que E2⁵¹.

Los brotes de rubéola en las poblaciones vacunadas con la rubéola cepas de la vacuna RA 27/3 son raras³⁵. Los estudios disponibles demuestran que las vacunas que contienen la cepa rubéola RA 27/3 son aproximadamente 97% eficaces en la prevención de la enfermedad clínica después de una dosis única (rango: 94% -100%)^{52,53,54}.

2.3.4 VACUNACIÓN

El desarrollo de vacunas y la aplicación de estrategias de vacunación han reducido sustancialmente la incidencia de la enfermedad y, a su vez, del SRC en los países desarrollados⁵⁵.

La vacunación a gran escala en la última década ha prácticamente eliminado la rubéola y el SRC en numerosos países desarrollados y en algunos países en desarrollo.

Los programas de vacunación contra la rubéola han sido muy eficaces para modificar la epidemiología de la rubéola, y varios países han eliminado la enfermedad, con un efecto similar al de los programas de vacunación contra el sarampión en sarampión⁵⁷⁻⁵⁹. Sin embargo, en muchos países de la vacunación contra la rubéola se ha introducido de diferentes maneras, con frecuencia mucho más tarde que la vacunación contra el sarampión. Esto ha dado lugar a marcadas diferencias en los perfiles de susceptibilidad a la rubéola y la epidemiología de la rubéola en estos países. Además, la vigilancia de la rubéola no está bien establecida en muchos países, lo que dificulta las estimaciones de la verdadera carga en Europa.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el año 2016 se ha realizado IgG de rubéola en el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCUL-BZ) a 4017 sueros, cuyos resultados han sido exportados a una base de datos. Tras la depuración de la base de datos, se han incluido en este estudio 3768 como muestra final. Del total de la muestra, 440 (11,68%) son hombres y 3328 (88,32%) son mujeres (Figura 01). La edad media de la población estudiada es de $34,70 \pm 11,70$.

La IgM de rubéola se determinó exclusivamente en 5 pacientes (0,132%), bien bajo petición dentro del diagnóstico diferencial de un proceso exantemático o bien cuando las cifras de IgG fueron elevadas (>800 UI/mL)

Las muestras han sido analizadas para anticuerpos frente al virus de la rubéola con la técnica de enzimoimmunoensayo con partículas sensibilizadas (CMIA) (ArchitechRubella IgG, Abbott y ArchitechRubella IgM, Abbott), automatizada con el analizador Architech i2000 (Abbott), siguiendo las instrucciones del fabricante. La técnica expresa los resultados de IgG en UI/mL y los de IgM en forma de índice (S/CO). Se considera que existe inmunización a rubéola con cifras superiores de IgG a >10 UI/mL.

Los servicios peticionarios se relacionan en la Tabla 01. El Servicio de Obstetricia y Ginecología es el que envía mayor número de solicitudes, 2024 (53,72%), seguido de Prevención de Riesgos Laborales, 735 (19,51%) y Centros de Salud 492 (13,06%).

Servicio	Total	%
Centro de Salud	492	13,06
Digestivo	97	2,57
Obstetricia	2024	53,72
Endocrinología	17	0,45
Hematología	54	1,43
Hemodiálisis	15	0,40
Hospital Militar	32	0,85
Medicina Interna	65	1,73
Prevención Riesgos Laborales	735	19,51
Nefrología	20	0,53
Neurología	24	0,64
Oncohematología	12	0,32
Pediatría	11	0,29
Reumatología	74	1,96
Urgencias	18	0,48
Otros	78	2,06

En relación a los países analizados en el estudio tenemos lo siguiente (Tabla 02)

PAÍS	TOTAL
Albania	2
Angola	1
Argelia	47
Argentina	7
Bolivia	3
Bosnia	3
Brasil	5
Bulgaria	24
Burkina Faso	2
Camerún	1
Chequia	1
China	41
Colombia	17
Cuba	3
Dominica	1
Ecuador	29
Egipto	1
El Salvador	7
España	2943
Francia	3
Gambia	14
Ghana	18
Grecia	1
Guatemala	1
Guinea Ecuatorial	28
Guinea Bissau	6
Honduras	8
Italia	7

PAÍS	TOTAL
Líbano	1
Malí	6
Marruecos	128
Mauritania	3
Méjico	1
Moldavia	2
Nicaragua	24
Nigeria	9
Omán	1
Países Bajos	1
Pakistán	8
Panamá	1
Perú	12
Polonia	14
Portugal	3
República Dominicana	12
Rumania	259
Rusia	8
Sahara Occidental	4
Senegal	24
Serbia	1
Siria	2
Sudan	1
Túnez	1
Ucrania	7
Uruguay	3
Venezuela	3
Desconocido	5

Para el análisis estadístico, se ha realizado la prueba de χ^2

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 PREVALENCIA GLOBAL

La IgG ha sido positiva en 3308 pacientes, lo que supone una prevalencia global del 87,79%. La prevalencia de la inmunidad en los pacientes masculinos ha sido del 85,68% (377 pacientes) y del 88,07% (2931 pacientes), en los femeninos (Figura 02), no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

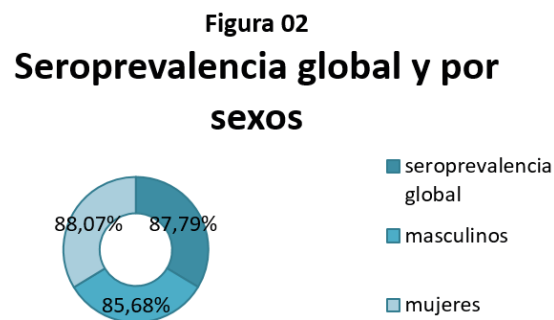


Fig. 02: Seroprevalencia global y por sexos.

4.2 PREVALENCIA EN MUJERES EMBARAZADAS

En nuestro estudio, el mayor número de pacientes corresponde a embarazadas. Se estudió un total de 2474 embarazadas, que corresponde al 65,66% del total de la muestra (3768) y un 73,34% del total de mujeres del estudio (3328). La edad media de las pacientes embarazadas se sitúa en $31,30 \pm 6,09$.

De las mujeres embarazadas, 730 (29,51%) fueron inmigrantes y 1744 (70,49%), españolas. En mujeres no embarazadas tenemos una muestra de 854 pacientes, las cuales 775 (90,75%) corresponden a la prevalencia total de positivos. La representación española de no embarazadas positivas constituye 734 (90,73%) y la de inmigrantes 41 (91,11%).

Se detectaron 2156 (87,15%) embarazadas positivas a IgG de rubéola. Esta prevalencia fue del 85,21% (622 mujeres) en inmigrantes y del 87,96% (1534 mujeres) en las españolas (Figura 03), no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

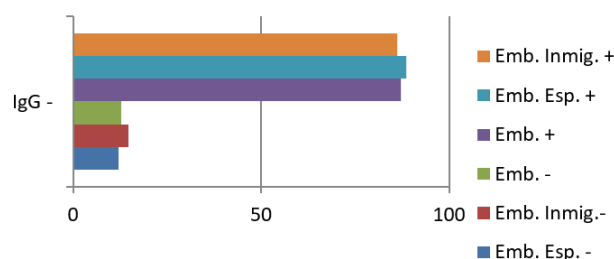


Figura 03: Serología positiva en embarazadas inmigrantes y españolas.

4.3 PREVALENCIA POR TRAMOS DE EDAD EN EL CONJUNTO DE LA POBLACIÓN

Edad de 0-10 años:

El estudio incluyó a 30 pacientes (0,80%) de este tramo de edad, 15 varones y 15 mujeres. Estos pacientes procedían de Centros de Salud y de los Servicios de Urgencias y Pediatría.

Se detectaron 26 casos positivos (86,67%) y 4 negativos (13,33%). Los casos negativos proceden de España (3) y Afganistán (1). Las edades fueron de 0 años (2), 1 año (1) 8 años (1). La media de edad del grupo etario es de $2,25 \pm 3,86$.

Edad de 11-20 años:

A este tramo de edad pertenecían 193 pacientes (5,12%), 28 hombres y 165 mujeres.

En este grupo etario se detectaron positivos 160 (82,90%) casos positivos. Los 33 negativos (17,10%). Entre los negativos hubo 19 españoles (57,57%) y 14 inmigrantes (42,43%) pertenecientes a Bulgaria (3), Cuba (1), Ecuador (1), El Salvador (1), Marruecos (1), Mauritania (1), Rumanía (4), Sahara Occidental (1) y desconocido (1). De los 33 pacientes negativos, 28 eran mujeres (84,84%) y 5, hombres (15,16%). Veinticinco fueron pacientes embarazadas (89,28%). La media de edad del grupo etario se sitúa en $18 \pm 2,136$ años.

Edad de 21-30 años:

Se estudiaron 1176 pacientes en este tramo de edad (31,21%), 1101 (93,62%) mujeres y 75 (6,37%) hombres. En este tramo de edad se detectaron 1027 pacientes positivos (87,33%) y 149 negativos (12,67%). De los negativos, 102 eran españoles (68,46%) y 47 inmigrantes (31,54%) cuya procedencia era: Angola (1), Argelia (5), Bulgaria (2), China (5), Colombia (2), Cuba (1), Ecuador (1), Egipto (1), Gambia (1), Ghana (1), Guinea Bissau (1), Marruecos (11), Pakistán (2), República Dominicana (1), Rumanía (9), Rusia (1), Siria (1) y Venezuela (1). En este grupo hubo 138 mujeres (92,61%), 121 de ellas (87,68%) embarazadas, con una media de edad del grupo etario de $26,12 \pm 2,94$ años.

Edad de 31-40 años:

Entre el grupo de 31-40 se incluyen 1624 pacientes (43,10%), 1531 son mujeres (94,27%) y 93, hombres (5,72%). En este grupo, 1422 fueron positivos a IgG de rubéola (87,56%) y 202 negativos (12,43%). Es el grupo etario con mayor número de casos seronegativos. De los negativos, 148 (73,26%) son españoles y 54 (26,73%), pertenecientes a otros países: Albania (1), Argelia (9), China (2), Colombia (2), Ecuador (3), El Salvador (2), Francia (1), Gambia (1), Honduras (1), Italia (1), Malí (1), Marruecos (8), Nicaragua (1), Rumanía (14), Rusia (2), Senegal (1), Sudán (1), Uruguay (2), Venezuela (1). De los negativos, 179 (88,61%) eran mujeres y 23, hombres (11,38%). De estas mujeres negativas, 164 (91,62%) estaban embarazadas. La media de edad del grupo etario es de $34,08 \pm 2,68$ años.

Edad de 41-50 años:

Entre los 314 (8,33%) pacientes entre 41-50 años tenemos 239 mujeres (76,11%) y 75 hombres (23,88%). De los 314, 295 son positivos (93,95%) y 19 (6,05%) son negativos. Entre los seronegativos hay 13 españoles (4,14%) y 6 inmigrantes (1,91%). Los inmigrantes proceden de: China (1), Marruecos (2), Perú (1), Ru-

mania (1) y Senegal (1). Entre los negativos hay 16 mujeres, 6 embarazadas. La media de edad del grupo etario está en $44,47 \pm 3,564$ años.

Edad de 51-60 años:

El estudio incluye 279 pacientes (7,40%) entre 51-60 años de edad, 200 mujeres (71,68%) y 79 hombres (28,32%). De este grupo etario, 254 (91,03%) son seropositivos a IgG de rubéola y 25 (8,96%) son negativos. De los 25 negativos, 24 (96%) son españoles y 1 inmigrante (4%) procedente de Rumanía. De los 25 negativos, 19 son mujeres (76%), 2 de ellas embarazadas (10,52%). La media de edad del grupo etario es de $54,56 \pm 2,88$ años.

Edad de 61-70 años:

Entre los 61-70 años de edad encontramos 95 pacientes (2,52%), 53 hombres (55,78%) y 42 mujeres (44,21%). En este grupo se detectaron 78 positivos a IgG (82,10%) y 17 negativos (17,90%). De los negativos, 16 (94,11%) eran españoles y 1 inmigrante (5,89%) de Polonia. De los negativos, 8 (47%) fueron hombres y 9 (53%) mujeres. La media constituye un $63,70 \pm 2,56$ años.

Edad de 71-80 años:

En este grupo etario se incluyen 41 pacientes (1,09%), 17 (41,46%) hombres y 24 (58,54%) mujeres. De los 41 pacientes, 34 pacientes fueron IgG positivos (82,93%) y 7 (17,07%), negativos. Todos los negativos eran españoles. De los negativos, 4 fueron mujeres (57,14%) y 3 hombres (42,86%). La edad media de este grupo es de $76,57 \pm 2,99$ años.

Edad de 81 años en adelante:

En el estudio se incluyen 12 (0,32%) pacientes con edad >80 años, de los que 8 son positivos (66,67%) y 4 (33,33%), negativos. De los negativos, 3 (75%) son españoles y 1 (25%), inmigrante procedente de Grecia. La media de edad de este grupo etario es de $85,5 \pm 4,79$ años.

En la Tabla 03 se resumen los datos de prevalencia en función de la edad:

Tabla 03: Prevalencia por grupo etario.			
Grupo	Número	Positivos	%
0-10	30	26	86,67%
11-20	193	160	82,90%
21-30	1176	1027	87,33%
31-40	1624	1422	87,56%
41-50	314	295	93,95%
51-60	279	254	91,03%
61-70	95	78	82,10%
71-80	41	34	82,93%
>80	12	8	66,67%

En 4 pacientes (0,11%) no se pudo averiguar la edad.

La prevalencia tiene una tendencia ascendente con la edad, obteniendo un pico en la década de los 41-50 y desciende conforme aumenta la edad. La mayor prevalencia se observa entre los 41-50 años con diferencias estadísticamente

significativas con la mayoría de grupos etarios. Todo ello sigue una distribución expuesta en la Fig. 04:

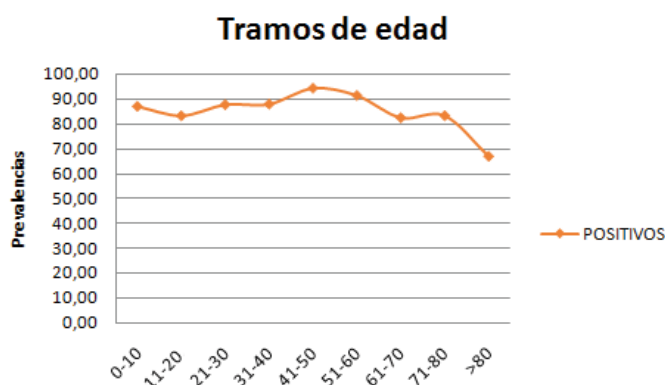
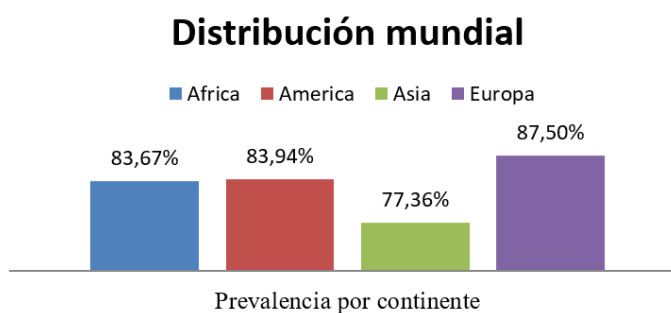


Fig. 04: Evolución por tramos de edad.

4.4 PREVALENCIA POR PAÍSES DE ORIGEN.

En la población estudiada se incluyen 825 de inmigrantes (21,89%), de los que 700 (84,85%) son positivos y 125 (15,15%) son negativos.

La prevalencia de estos pacientes por continentes es la siguiente: África 247 (83,67%), América 115 (83,94%), Asia 41 (77,36%), Europa 294 (87,50%) (Figura 04). Existen diferencias significativas en la prevalencia entre los pacientes procedentes entre Asia y Europa ($p < 0,05$).



La procedencia por países de cada continente es la siguiente

- **África:** Argelia (33), Burkina Faso (2), Camerún (1), Gambia (12), Ghana (17), Guinea Ecuatorial (28), Guinea Bissau (5), Malí (5), Marruecos (106), Mauritania (2), Nigeria (9), Sáhara Occidental (3), Senegal (22), Túnez (1).
- **América:** Argentina (7), Bolivia (2), Brasil (5), Colombia (13), Cuba (1), Dominica (1), Ecuador (25), El Salvador (4), Guatemala (1), Honduras (7), Méjico (1), Nicaragua (23), Panamá (1), Perú (11), República Dominicana (11), Uruguay (1), Venezuela (1).
- **Asia:** China (33), Líbano (1), Omán (1), Pakistán (5), Siria (1).
- **Europa:** Albania (1), Bosnia (3), Bulgaria (19), Chequia (1), Francia (2), Italia (6), Moldavia (2), Países Bajos (1), Polonia (13), Portugal (3), Rumanía (230), Rusia (5), Serbia (1), Ucrania (7).

En el estudio no pudimos determinar la procedencia de 5 pacientes.

4.5 CASOS IgM POSITIVOS

En el estudio se observaron 5 pacientes IgM positivo (13,89%) sobre un total de 36 en los que se determinó este anticuerpo.

Paciente 1: Varón de 31 años procedente de Malí, con antecedentes de mielodisplasia, colitis ulcerosa (CU), hiperproteinemia IgG y que precisó transfusión de hematíes. Presenta un cuadro exantemático, que motivó la solicitud de serología de rubéola, con los siguientes resultados: IgG 29,2 UI/mL e índice de IgM de 1,78. El paciente fue finalmente diagnosticado de lúes secundaria.

Paciente 2: Varón de 76 años, español, con antecedentes personales de cefalea. Se plantea un diagnóstico diferencial entre meningitis vírica y tuberculosis. Se detectaron cifras de IgG de 3707 UI/mL. Al presentar cifras altas de IgG se realizó IgM que mostró un índice de 3,93.

Paciente 3: Mujer de 71 años, española, que presentaba un cuadro linfoproliferativo en tratamiento con Rituximab. Se solicita serología rubéola, dada la necesidad de conocer su estado inmune, previamente al tratamiento biológico. Se obtuvieron cifras IgG de 1214,5 UI/mL, junto con un índice de IgM de 2.23. La IgM de Parvovirus fue positiva.

Paciente 4: Varón de 58 años, español, con antecedentes de cirrosis hepática en lista de espera para trasplante hepático. Ante una rubéola IgG de 852.8 se realiza IgM que resulta positiva con un índice de 2,54.

Paciente 5: Varón de 58 años, español con antecedentes de cirrosis hepática en estudio pretrasplante hepático. Ante cifras de IgG de 843.3 se realizó IgM que resulta positiva con un índice de 2,29.

La rubéola es una enfermedad exantemática febril en niños y adultos con un periodo de incubación de 12 a 23 días desarrollándose, en la mayoría de los casos, de forma asintomática. La erupción sigue una distribución en cara y cuello, se extiende rápidamente hacia el tronco, extremidades superiores y finalmente en extremidades inferiores⁴. La infección por rubéola es causada por un virus esférico único en la familia *Togaviridae*. Se propaga a través de gotitas de saliva siendo el ser humano el reservorio natural del mismo.

Se ha establecido una relación entre la infección por rubéola durante el embarazo y su potencial teratogénico, favoreciendo el SRC. Este hecho traduce una causa importante de defectos graves en el nacimiento y continúa siendo un problema sanitario en muchos países. Gracias a la implementación de la vacunación durante la última década, se ha reducido drásticamente el virus y el SRC en Europa y en América⁵⁹.

En España se procede al cribado sistemático de todas las embarazadas para ver el estado inmune por rubéola (Grado de evidencia B)⁶⁰, de forma que la presencia de anticuerpos refleja contacto previo con el virus, y por tanto inmunidad, haciendo innecesaria la realización de nuevos controles en embarazos sucesivos. La asistencia al embarazo comienza en la consulta prenatal, a la que la mujer debe acudir tan pronto como sospeche el embarazo. Siguiendo las directrices de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la primera consulta prenatal debe realizarse en el curso de las primeras 12 semanas de gestación, idealmente antes de la 10ª semana, lo cual posibilita una captación precoz de la gestante y una adecuada planificación de las acciones a realizar durante todo el periodo gestacional⁶⁰. Según la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)⁴, si la mujer embarazada es seronegativa, deberá adoptar las precauciones necesarias para evitar la exposición al virus y debe ser vacunada frente a la rubéola en el post-parto inmediato.

En nuestro país la prevalencia para embarazadas ha sido elevada en estudios anteriores. El objeto de este estudio es verificar cómo se encuentra en el año 2016 y ver si ha influido la inmigración en el porcentaje de la prevalencia obtenida.

En nuestro estudio observamos una prevalencia global de 87,79% pero no observamos diferencias significativas entre la población española e inmigrante, con lo que el factor de inmigración no ha influido significativamente en el descenso observado. Sin embargo, sí que detectamos diferencias estadísticamente significativas entre la población asiática y europea, hecho que coincide con un estudio realizado en nuestra comunidad, concretamente en el Hospital Universitario Miguel Servet, en el que las mujeres asiáticas presentaron una mayor seronegatividad del estudio en comparación a la población española⁶¹. No obstante, conviene señalar que el número de pacientes asiáticos analizados es el más bajo de todos los continentes. Un estudio de seroprevalencia realizado en Cataluña en 2004⁶² reveló que la susceptibilidad a la rubéola fue mayor en

las mujeres inmigrantes (11%) (la mayoría de ellas en América Latina) que en las indígenas (5,4%). Entre los años 2008-2015 el 30% de los casos confirmados de rubeola se diagnosticaron en adultos nacidos fuera de España y el 54% de las importaciones de rubeola procedían de otro país de la Unión Europea (fundamentalmente de Rumanía)⁶¹. En un estudio de la Comunidad de Madrid, la seroprevalencia de los pacientes entre 2 y 60 años superaba el 95% en el 2008⁶³. Es importante aclarar que no hemos podido referenciar si la alta prevalencia en mujeres inmigrantes puede ser consecuencia de vacunaciones en algún embarazo anterior.

Según el Instituto de Salud Carlos III⁶⁴ la incidencia de la rubéola en España es de 0,09 por cada millón de habitantes excluyendo casos importados. Estos datos son corroborados por la OMS⁵⁹ que confirma que existe una incidencia de menos de 1 caso por millón de habitantes con tres casos confirmados. Además, no hubo ningún caso de SRC en nuestro país. Según los datos aportados, la cobertura vacunal fue del 96,1% en la primera dosis y del 94,2% en la segunda administración.

Como era de esperar, tampoco existen diferencias significativas entre hombres y mujeres en la población general puesto que la vacuna de la rubéola constituye parte del calendario vacunal obligatorio, que se recoge en el Gobierno de Aragón⁶⁵ con la pauta de 2 dosis de vacuna sarampión-rubeola-parotiditis (triple vírica). La 1ª a los 12 meses y la 2ª a los 3 años de edad. En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis con un intervalo de, al menos, 1 mes.

Hemos observado que la mayor parte de las peticiones proviene del servicio de Obstetricia, seguida de la unidad de Prevención de Riesgos Laborales. Esto último es consecuencia del cribado que se hace a la población que va a ser sometida a terapia con medicamentos biológicos previamente a estos y a reconocimiento médico de empresa.

La prevalencia global en nuestro estudio ha sido 87,79% y en embarazadas objetivamos una prevalencia del 87,15%. Esto supone una prevalencia elevada, pero en el caso de las embarazadas es inferior a la detectada por nosotros en Zaragoza en el año 1984⁶⁶. La prevalencia de rubéola IgG en embarazadas en el Hospital Clínico Universitario era en el citado estudio del 98,33% en mujeres gestantes de 20-40 años, casi todas españolas. Esta disminución de la prevalencia concuerda con el estudio anteriormente citado realizado entre los años 2003-2007⁶¹ del cual se obtiene que durante el estudio 5% eran susceptibles y en el año 2008 se incrementó un 8,8%. Además, el grupo de edad de 15-19 años resultó ser el más susceptible del estudio (12,3%).

En los países subdesarrollados la inmunidad de la rubéola en mujeres embarazadas es baja dada la falta de vacuna de la rubéola. En zonas como en Namibia se detectó⁶⁷ en 2016 una seroprevalencia del 85% en ausencia de un programa de vacunación contra la rubéola. Este alto nivel de serología positiva para la rubéola sugiere la transmisión del virus de la rubéola en Namibia. Un estudio realizado en Pakistán⁶⁸ reveló una seroprevalencia en embarazadas en 2013 del 83,4% para la rubéola. En Irán, la cobertura se encuentra en el 96%⁶⁹.

A la vista de estos datos sugerimos seguir la vigilancia de las embarazadas por la disminución que ha habido de la prevalencia. Esta disminución puede tener que ver con la tendencia al retraso de los embarazos en la sociedad actual.

Es conocido que conforme aumenta la edad va disminuyendo la inmunidad. Esto queda constatado en nuestro estudio en el que obtenemos una prevalencia de 66,67% en mayores de 80 años. Cabe a destacar que, en los tramos de edad de 0 a 40 años, los pacientes serológicamente positivos no llegan al 90%. En las edades de 40-60 años se alcanza la máxima inmunidad, niveles por encima del 90% para finalmente disminuir y aumentar la susceptibilidad en mayores de 80 años (66,67%).

En algunos países de África, Sureste de Asia y la zona este del Mediterráneo, así como el Pacífico oeste no incorporan por el momento ningún tipo de vacuna para la rubéola en su calendario de vacunación. La mayoría de las vacunas contra la rubéola de uso mundial están basadas en cepas RA27 / 3 y han estimado las tasas de efectividad de la vacuna de 95-100%. A su vez, ciertos países como China utilizan una vacuna contra la rubéola basada en la cepa BRD-II. A pesar de ello, cursa con una alta efectividad⁷⁰ contra la rubéola, aunque se ha detectado que la inmunización es insuficiente⁷¹ puesto que se detectan brotes a lo largo de estos años, el último en 2014.

A pesar de los esfuerzos por eliminar el virus, en Europa los casos continúan. Dieciséis estados miembros (30%)⁵⁹ fueron considerados por la Comisión de Verificación Regional Europea para la Eliminación del Sarampión y la Rubéola (RVC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 como endémicos para el virus de la rubéola. Entre ellos se encuentran: Bélgica, Bosnia, Bulgaria, Dinamarca, Francia, Georgia, Alemania, Italia, Kazajistán, Kirguistán, Polonia, Rumanía, Serbia, Suiza, Turquía, Ucrania.

Dada la globalización actual, la emigración y los viajes hacia nuestro país se favorece la propagación del virus y el restablecimiento de una transmisión endémica. En nuestro estudio, existen pacientes negativos pertenecientes a Albania, Angola, Argelia, Bulgaria, China, Colombia, Cuba, Ecuador, El Salvador, Egipto, Francia, Grecia, Gambia, Ghana, Guinea Bissau, Honduras, Italia, Marruecos, Mauritania, Nicaragua, Pakistán, Perú, Polonia, República Dominicana, Rumanía, Rusia, Sahara Occidental, Senegal, Sudán, Siria, Uruguay y Venezuela.

La disminución general de la incidencia de la rubéola y el aumento del número de países que realizan la vigilancia de la rubéola a través de un sistema de notificación obligatoria son logros notables en la meta de la eliminación de la rubéola en Europa⁵⁹. Sin embargo, en algunos países con alta incidencia de rubéola el riesgo de SRC sigue existiendo. El logro y el mantenimiento de la alta cobertura vacunal requerida y la vigilancia de alta calidad de la rubéola y del SRC, incluyendo las pruebas de laboratorio de todos los casos sospechosos, son fundamentales para eliminar la rubéola y prevenir el SRC en Europa.

España ha alcanzado el objetivo de eliminación de SRC, pero la consolidación de este resultado está amenazada por los inmigrantes susceptibles a la rubéola.

Se han detectado únicamente 5 casos IgM positivos, aunque la IgM no se realiza de forma sistemática, solo cuando existe sospecha clínica. Los casos IgM positivos han tenido que ver con circunstancias de inmunodepresión salvo uno que requerían vacunación previa. No hemos encontrado explicación clara para la positividad de IgM en un paciente de 76 años con síntomas neurológicos sin clínica de rubéola y que no había sido vacunado. Es posible que se trate de un falso positivo por circunstancias desconocidas.

6. CONCLUSIONES

Se observa un descenso de la prevalencia en nuestro medio no condicionado por la presencia de los inmigrantes ni el sexo.

Ninguno de los casos IgM positivo han estado relacionados con infección reciente.

La prevalencia de rubéola presenta una tendencia descendente por lo que habrá que estar vigilante a la evolución de la situación.

Entre la población inmigrante, la de procedencia asiática presenta las menores tasas de inmunización.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lee J, Bowden S. Rubella Virus Replication and Links to Teratogenicity. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 571–587.
2. Pugachev K, Abernathy E, Frey T. Genomic sequence of the RA27/3 vaccine strain of rubella virus. *Arch Virol.* 1997; 142: 1165-1173.
3. Liang Y, Gillam S. Mutational analysis of the rubella virus nonstructural polyprotein and its cleavage products in virus replication and RNA synthesis. *J Virol.* 2000; 74: 5133-5141.
4. Sirvent E, Rodríguez J, Royo G. Rubéola en la embarazada <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/rubeola.pdf>.
5. Mastromarino P, Cioè L, Rieti S, Orsi N. Role of membrane phospholipids and glycolipids in the Vero cell surface receptor for rubella virus. *Med Microbiol Immunol.* 1990; 179: 105-114.
6. Mauracher CA, Gillam S, Shukin R, Tingle AJ. pH-dependent solubility shift of rubella virus capsid protein. *Virology.* 1991; 181: 773-777.
7. Lee J, Marshall J, Bowden D. Replication complexes associated with the morphogenesis of rubella virus. *Arch Virol.* 1992; 122: 95-106.
8. White S, Bold K, Holditch S, Poland G, Jacobson R. Measles, Mumps, and Rubella. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun; 55: 550–559.
9. Edlich R, Winters K, Long W, Gubler K. Rubella and congenital rubella (German measles). *J Long Term Eff Med Implants.* 2005; 15: 319-328.
10. Rubella (German Measles, Three-day measles) <https://www.cdc.gov/rubella/about/transmission.html>.
11. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenatal Diagnosis.* 2014; 34: 1246–1253.
12. Parkman P. *Togaviruses: Rubella Virus.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8200/>.
13. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* Center for Disease Control and Prevention (CDC) Rubella Public Health Foundation; Washington, DC: 2011. 275–290.
14. Gregg N. Congenital cataract following German measles in the mother. 1941. *Epidemiol Infect.* 1991; 107: 3–14.
15. Miller E, Craddock-Watson J, Pollock T. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy 1982; 2: 781-784.
16. Enders M, Bartelt U, Knotek F, Bunn K, Strobel S, Dietz K, Enders G. Performance of the Elecsys Rubella IgG Assay in the Diagnostic Laboratory Setting for Assessment of Immune Status. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20: 420–426.
17. McMurray D, Rey H. Immunological sequelae of intrauterine infection. *Clin Exp Immunol.* 1981; 44: 389–395.

18. Perelygina L, Zheng Q, Metcalfe M, Icenogle J. Persistent infection of human fetal endothelial cells with rubella virus. *PLoS One*. 2013; 8: e73014.
19. Hutton J, Rowan P, Greisinger A, Mouzoon M. Rubella monitoring in pregnancy as a means for evaluating a possible reemergence of rubella. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211: e1-4.
20. Organización Mundial de la Salud: Rubéola. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/es>
21. Academia de microbiología y parasitología. Dpto. Ciencias básicas ICB, UACJ. Manual de prácticas laboratorio de Microbiología médica. <http://bivir.uacj.mx/Reserva/Documentos/rva2011298.pdf>.
22. Grangeot-Keros L. L'avidité des IgG: implications en infectiologie. *Immuno-Anal Biol Spéc* 2001; 16: 87-91.
23. Mubareka S, Richards H, Gray M, Graham T. Evaluation of commercial rubella immunoglobulin G avidity assays. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 231-233.
24. Vauloup-Fellous C, Ursulet-Diser J, Grangeot-Keros L. Development of a rapid and convenient method for determination of rubella virus specific immunoglobulin G avidity. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 1416-1419.
25. Valente P, Sever JL. In utero diagnosis of congenital infections by direct fetal sampling. *Isr J Med Sci*. 1994; 30: 414-420.
26. Pires C, Adelaide F, De Oliveira M, Andrade Q, Zugaib M, Araújo L, Luiz D. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60: 451-456.
27. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 12283-12287.
28. Instituto de Salud Carlos III. Informe de la vigilancia del Sarampión, la Rubéola y el Síndrome de Rubéola Congénita en España, 2012. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/Informe-Sarampion_Rubeola-y-SRC_Espana-2012.pdf.
29. Consejo interterritorial del sistema nacional de salud. Calendario común de vacunación infantil. <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacionmar2013.pdf>.
30. Gershon A, Frey H, Borkowsky W, Steinberg S. Live attenuated rubella virus vaccine: comparison of responses to HPV-77-DE5 and RA 27/3 strains. *Am J Med Sci* 1980; 279: 95-97.
31. Le Bouvier G, Plotkin S. Precipitin responses to rubella vaccine RA 27-3. *J Infect Dis* 1971; 123: 220-223.
32. Weibel R, Villarejos V, Klein E, Buynak E, McLean A, Hilleman M. Clinical and laboratory studies of live attenuated RA 27/3 and HPV 77-DE rubella virus vaccines. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 165: 44-49.
33. Lerman SJ, Bollinger M, Brunken JM. Clinical and serologic evaluation of measles, mumps, and rubella. *Pediatrics* 1981; 68: 18-22.
34. Grillner L. Neutralizing antibodies after rubella vaccination of newly delivered women: a comparison between three vaccines. *Scand J Infect Dis* 1975; 7: 169-172.
35. Redd SC, King GE, Heath JL, Forghani B, Bellini WJ, Markowitz LE. Comparison of vaccination with measles-mumps-rubella vaccine at 9, 12, and 15 months of age. *J Infect Dis* 2004; 189: 116-122.

36. Gershon AA, Frey HM, Borkowsky W, Steinberg S. Live attenuated rubella virus vaccine: comparison of responses to HPV-77-DE5 and RA 27/3 strains. *Am J MedSci* 1980; 279: 95–97.
37. Lerman SJ, Bollinger M, Brunken JM. Clinical and serologic evaluation of measles, mumps, and rubella (HPV-77:DE-5 and RA 27/3) virus vaccines, singly and in combination. *Pediatrics* 1981; 68: 18–22.
38. Grillner L. Neutralizing antibodies after rubella vaccination of newly delivered women: a comparison between three vaccines. *Scand J Infect Dis* 1975; 7: 169–172.
39. Freestone DS, Reynolds GM, McKinnon JA, Prydie J. Vaccination of schoolgirls against rubella. Assessment of serological status and a comparative trial of Wistar RA 27/3 and Cendehill strain live attenuated rubella vaccines in 13-year-old schoolgirls in Dudley. *Br J Prev Soc Med* 1975; 29: 258–261.
40. Weibel RE, Carlson AJ Jr, Villarejos VM, Buynak EB, McLean AA, Hilleman MR. Clinical and laboratory studies of combined live measles, mumps, and rubella vaccines using the RA 27/3 rubella virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 165: 323–326.
41. Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 2000; 18: 1382–1392.
42. Singh R, John TJ, Cherian T, Raghupathy P. Immune response to measles, mumps & rubella vaccine at 9, 12 and 15 months of age. *Indian J Med Res* 1994; 100: 155–159.
43. Gatchalian S, Cordero-Yap L, Lu-Fong M, Soriano R, Ludan A, Chitour K, Bock HL. A randomized comparative trial in order to assess the reactogenicity and immunogenicity of a new measles mumps rubella (MMR) vaccine when given as a first dose at 12–24 months of age. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30: 511–517.
44. Fogel A, Moshkowitz A, Rannon L, Gerichter CB. Comparative trials of RA 27–3 and Cendehill rubella vaccines in adult and adolescent females. *Am J Epidemiol* 1971; 93: 392–398.
45. LeBaron CW, Forghani B, Matter L, Reef SE, Beck C, Bi D, Cossen C, Sullivan BJ. Persistence of rubella antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine. *J Infect Dis* 2009; 200: 888–899.
46. Johnson CE, Kumar ML, Whitwell JK, Staehle BO, Rome LP, Dinakar C, Hurni W, Nalin DR. Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs. eleven to thirteen years. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 687–692.
47. Kremer JR, Schneider F, Muller CP. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees—a longitudinal study. *Vaccine* 2006; 24: 2594–2601.
48. Lambert ND, Haralambieva IH, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Poland GA. Polymorphisms in HLA-DPB1 Are associated with differences in Rubella virus-specific humoral immunity after vaccination *J Infect Dis*. 2015; 211: 898–905.
49. Fontana J, López-Iglesias C, Tzeng WP, Frey TK, Fernández JJ, Risco C. *Virology*. Three-dimensional structure of Rubella virus factories 2010; 405: 579–591.
50. Petrova EK, Dmitrieva AA, Trifonova EA, Nikitin NA, Karpova OV. The key role of rubella virus glycoproteins in the formation of immune response, and perspectives on their use in the development of new recombinant vaccines. *Vaccine*. 2016; 34: 1006–1011.

51. Chaye HH, Mauracher CA, Tingle AJ, Gillam S. Cellular and humoral immune responses to rubella virus structural proteins E1, E2, and C. *J Clin Microbiol.* 1992; 30: 2323-2329.
52. Beasley RP, Detels R, Kim KS, Gale JL, Lin TL, Grayston JT. Prevention of rubella during an epidemic on Taiwan. HPV-77 and RA 27-3 rubella vaccines administered subcutaneously and intranasally HPV-77 vaccine mixed with mumps and-or measles vaccines. *Am J Dis Child* 1969; 118: 301-306.
53. Furukawa T, Miyata T, Kondo K, Kuno K, Isomura S, Takekoshi T. Rubella vaccination during an epidemic. *JAMA* 1970; 213: 987-990.
54. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 571-587.
55. Plotkin S, Reef SE. Rubellavaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2008: 735-771.
56. United States Centers for Disease Control and Prevention. Rubella. In: Atkinson W et al., eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 9th ed. Washington, DC, Public Health Foundation, 2006: 726-748.
57. Banatvala JE. Clinical features: post-natally acquired rubella. In: Banatvala JE, Peckham C, eds. *Perspectives in medical virology*, Vol. 15. Rubella viruses. Amsterdam, Elsevier, 2007: 19-37.
58. Meissner HC, Reef SE, Cochi S. Elimination of rubella From the United States: a milestone on the road to global elimination. *Pediatrics*. 2006, 117: 933-935.
59. World Health Organization. Fifth Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/330917/5th-RVC-meeting-report.pdf?ua=1
60. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. <http://www.gapsego.com/wp-content/uploads/2010/07/16-Control-prenatal-del-embarazo-normal1.pdf>
61. Hernández D, Rodrigo V, Misiego P, Roc Al, Adiego S. Estudio de seroprevalencia de la rubéola en las mujeres en edad fértil de Aragón (2003-2007) *Gac Sanit* 2011; 25: 20-22
62. Plans P, de Ory F, Campins M, Álvarez E, Payà T, Guisasola E, Compte C, Vellbé K, Sánchez C, Lozano MJ, Aran I, Bonmatí A, Carreras R, Jané M, Cabero L. Prevalence of anti-rubella, anti-measles and anti-mumps IgG antibodies in neonates and pregnant women in Catalonia (Spain) in 2013: susceptibility to measles increased from 2003 to 2013. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 1161-1171.
63. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia del Sarampión, Rubeola y Síndrome de Rubeola Congénita en España, 2015. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2016/Vigilancia_SAR_RUB_2015web.pdf
64. Gobierno de Aragón Calendario de Vacunaciones. http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/20_Programas_Salud/TablaCalendarioAragon2017.pdf
65. Acero Bañón MP, Benito Ruesca R, Lasierra Díaz MP, Larrad Mur L, Sala Rodrigo MA. Encuesta serológica en mujeres gestantes. *Rev Rol Enferm* 1984; 75: 70-72.
66. García-Comas L, Sanz Moreno JC, Ordobás Gavín M, Barranco Ordóñez D, García Gutiérrez J, Ramos Blázquez B, Rodero Garduño I. Seroprevalence of measles and rubella virus antibodies in the population of the Community of Madrid, 2008-2009 *J Infect Public Health.* 2015; 8: 432-440.

67. Jonas A, Cardemil CV, Beukes A, Anderson R, Rota PA, Bankamp B, Gary HE, Sawadogo S, Patel SV, Zeko S, Murooa C, Gaeb E, Wannemuehler K, Gerber S, Goodson JL. Rubella immunity among pregnant women aged 15-44 years, Namibia, 2010. *Int J Infect Dis.* 2016; 49: 196-201.
68. Ali S, Khan FA, Mian AA, Afzal MS. *J Infect Dev Ctries.* Seroprevalence of cytomegalovirus, herpes simplex virus and rubella virus among pregnant women in KPK province of Pakistan. 2014; 8: 389-390
69. Honarvar B, Moghadami M, Moattari A, Emami A, Odoomi N, Bagheri, Lankarani K. Seroprevalence of anti-rubella and anti-measles IgG antibodies in pregnant women in Shiraz, Southern Iran: outcomes of a nationwide measles-rubella mass vaccination campaign. *PLoS One.* 2013; 8: e55043.
70. Chang C, Mo X, Hu P, Liang W, Ma H, An Z, Liu J, Zheng H Effectiveness of Rubella vaccine in a rubella outbreak in Guangzhou city, China, 2014. *Vaccine;* 33: 3223-3227.
71. Chang C, Ma H, Liang W, Hu P, Mo X, An Z, Zheng H. Rubella outbreak and outbreak management in a school setting, China, 2014. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13: 772-775.