

Rubéola: el nuevo escenario de una vieja enfermedad

Juan Carlos Sanz^a y Fernando de Ory^b

^aLaboratorio Regional de Salud Pública. Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid.

^bServicio de Microbiología Diagnóstica. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

La Organización Mundial de la Salud establece, para el año 2010, la reducción de la incidencia de la rubéola congénita en Europa a menos de 1/100.000 nacidos vivos, pero es preciso controlar la circulación del virus. La rubéola es una enfermedad de baja incidencia hoy en día, que en la era prevacunal afectaba preferentemente a niños. La excelente cobertura vacunal en éstos, así como la vacunación en mujeres en edad fértil, han permitido alcanzar protección elevada. Hasta hace poco, la mayoría de susceptibles eran adultos jóvenes varones, nacidos después de la reducción de la circulación del virus salvaje y que, por su edad, no recibieron la vacuna. La nueva situación demográfica derivada de la inmigración está ocasionando importantes cambios en los patrones de susceptibilidad. Muchos inmigrantes provienen de países donde no se vacuna o no se ha vacunado hasta recientemente frente a la rubéola; así pueden acumularse susceptibles, lo que favorece la circulación del virus.

Palabras clave: Rubéola. Epidemiología. Adultos. Inmigración.

Rubella: a new scenario for an old disease

World Health Organization has the target by the year 2010 of reducing congenital rubella syndrome to less than 1/100,000 live births, being necessary the control of the virus circulation. Rubella is currently a low-incidence disease, that affected to children in the pre-vaccine era. The excellent measles-mumps-rubella vaccine coverage in children, together with the vaccination campaigns in childbearing age women, leads to get very high protection. Until recently, susceptible individuals were grouped in a reduced fraction of young men, born after the decline of wild virus circulation and that did not receive the vaccine, due to its age. The new demographic situation derived from the immigration is causing important changes in the susceptibility pattern. Many immigrants came to Spain from regions where rubella vaccine is not (or until recently was not) administered; as result, it can emerge an

accumulation of susceptible individuals (especially among adults) allowing the re-circulation of the virus.

Key words: Rubella. Epidemiology. Adults. Immigration.

Introducción

El virus de la rubéola es un virus ARN encuadrado dentro del género *Rubivirus* en la familia *Togaviridae*¹. Este virus, el único del género, presenta un solo tipo serológico con al menos dos grupos clonales y varios subgenotipos^{2,3}. Pese a ser una enfermedad exantemática generalmente leve, cuando la rubéola se contrae en el primer trimestre de la gestación puede ocasionar aborto, muerte fetal⁴ y el síndrome de rubéola congénita (SRC)⁵. En la era prevacunal la rubéola surgía en forma de ondas epidémicas primaverales (entre cada 6 y 9 años en Norteamérica y entre cada 3 y 5 en Europa)⁵. Entre 1964 y 1965 tuvo lugar una gran pandemia que se acompañó de un importante aumento de casos de SRC⁶. Fue a partir de la segunda mitad de la década de 1960 cuando se desarrollaron las primeras vacunas contra esta infección⁵, cuya aplicación redujo de forma importante la incidencia de la rubéola.

Entre los objetivos prioritarios del Plan Estratégico para la Eliminación del Sarampión y el control del SRC en la región europea elaborados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se establece la reducción, para el año 2010, de la incidencia del SRC a menos de un caso por 100.000 nacidos vivos⁷⁻⁹. El control de la rubéola y de la aparición de brotes es un paso previo a la eliminación del SRC. Siguiendo las directrices de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), las medidas de control deben instaurarse rápidamente tras la aparición de un solo caso^{4,10}. Estas medidas deben ir dirigidas a la interrupción de la transmisión del virus y a la protección de los susceptibles¹⁰. Sin embargo, la percepción que se tiene sobre la rubéola en nuestro medio puede verse condicionada por tratarse de una enfermedad que en la era prevacunal afectaba preferentemente a niños y que, en los últimos años, se ha presentado de forma cada vez menos frecuente. La asociación entre la baja incidencia real en población infantil, relacionada con su reducida susceptibilidad conseguida con la vacunación¹¹ y el concepto de enfermedad pediátrica incluida en los calendarios de vacunación ha motivado que se piense en la rubéola como una patología del pasado. Al igual que sucede con el sarampión, el reservorio del virus es exclusivamente humano, se dispone de una vacuna eficaz y se cuenta con técnicas de diagnóstico apropiadas¹². Por estos motivos es coherente plantear la meta de alcanzar la interrupción de su transmisión^{13,14}. No obstante, a diferencia de lo que ocurría en la era prevacunal con el sarampión, en el caso de la rubéola, al ser una enfermedad menos

Correspondencia: Dr. F. de Ory.
Servicio de Microbiología Diagnóstica.
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
Ctra. de Majadahonda-Pozuelo, s/n. 28220 Majadahonda. Madrid. España.
Correo electrónico: fory@isci.es

Manuscrito recibido el 27-5-2005; aceptado el 6-9-2005.

TABLA 1. Secuencia para la obtención de muestras en el diagnóstico serológico de rubéola

	Muestra de fase aguda	Muestra de fase convaleciente	Referencia bibliográfica
Estudios de seroconversión de IgG	Lo antes posible (primeros 7-10 días tras el exantema)	Al menos 10 días más tarde (preferiblemente a las 2-3 semanas)	4, 10
Identificación de casos subclínicos (personas expuestas a otros casos pero que no desarrollan síntomas)	Lo más pronto posible tras la exposición	4-5 semanas después de la exposición	4, 10
Detección de IgM	4 primeras semanas	En caso de resultados IgM negativos en muestras obtenidas en los primeros 5 días tras la aparición del exantema, se aconseja tomar una segunda muestra algunos días más tarde	4, 6, 10

IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M.

transmisible, no se puede asumir que los adultos se encuentren protegidos de manera natural¹⁵. En países donde no se vacuna, entre el 5 y el 15% de las mujeres en edad fértil pueden ser susceptibles a la rubéola¹⁶. En las naciones industrializadas, la seroprevalencia es elevada en niños (en su mayoría vacunados) y adultos mayores de 40 años (expuestos al virus salvaje durante su infancia), pero resulta más baja en las edades intermedias (adultos jóvenes no vacunados y sin antecedentes de infección natural)¹⁷. Además, otros factores que pueden entorpecer el control de la enfermedad son la elevada frecuencia de casos subclínicos¹⁰ y la posibilidad de reinfección en individuos con anticuerpos específicos¹⁸.

La disminución de la circulación natural del virus tras la introducción a finales del pasado siglo de la vacuna antirrubéolica y los cambios demográficos resultantes de los movimientos migratorios han generado, en países desarrollados^{17,19,20}, un nuevo marco en el que la rubéola reaparece en la edad adulta y afecta a segmentos definidos de población susceptible. Un ejemplo de este nuevo escenario es el notable incremento de casos de rubéola recientemente detectado en la Comunidad de Madrid²¹. En este estudio se revisan algunos aspectos de estos cambios y se comenta la situación actual de la rubéola en España.

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio de la rubéola se basa en el uso de procedimientos directos (cultivo y pruebas para detección del genoma del virus) o indirectos (que determinan la respuesta serológica del huésped). Entre las líneas celulares aptas para el aislamiento del virus se incluyen células Vero, RK-13 y células de riñón de mono verde africano (estas últimas son las más recomendadas)²². La baja sensibilidad del cultivo hace que este procedimiento sea poco adecuado. En la actualidad hay disponibles métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por transcripción inversa (RT-PCR)²³ destinados a la amplificación del genoma vírico. Las muestras empleadas para la detección directa del virus son sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (casos de meningoencefalitis), exudados nasales y exudados faríngeos (esta última muestra es la que aporta mejor rendimiento)^{4,24}. En el diagnóstico de la infección fetal puede ser útil recurrir a la biopsia del trofoblasto²⁵. Aunque los métodos directos resultan muy específicos, su escasa disponibilidad clínica hace que en la práctica queden restrin-

gidos para el diagnóstico de la infección intrauterina y del SRC²⁵. Por todo esto, el diagnóstico de rutina continúa sustentándose en la serología. La inhibición de hemaglutinación ha sido una técnica clásica para el diagnóstico de rubéola. Otros procedimientos empleados son hemaglutinación pasiva, neutralización, hemólisis radial en gel, fijación de complemento, aglutinación de partículas de látex e inmunofluorescencia indirecta²². Hoy en día, los métodos inmunoenzimáticos (análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas [ELISA]) para detección de inmunoglobulinas (IgG e IgM) son los más empleados¹⁰. La determinación de anticuerpos IgG se utiliza como marcador de exposición previa (asumiendo su positividad como sinónimo de inmunidad). En España, desde hace varios años, se realiza un control de IgG durante el embarazo recomendándose la vacunación posparto de las mujeres seronegativas²⁶. El diagnóstico serológico de la infección se basa en la detección de IgM, la seroconversión de IgG (cambio de negativo en una muestra de fase aguda a positivo en una muestra de fase convaleciente) o el serorrefuerzo de IgG (aumento al menos cuatro veces el título en la segunda muestra en un estudio en paralelo con la primera)²⁷. Para agilizarlo es preferible recurrir a la detección de IgM específica. Tanto los ELISA de captura como los indirectos resultan adecuados para este propósito²⁸. Los anticuerpos IgM suelen ser detectables desde el tercer día y durante las 6 primeras semanas (pueden perdurar hasta 3 o incluso 12 meses)^{4,10}. En la tabla 1 se expone la secuencia recomendada para obtención de muestras en el diagnóstico serológico de rubéola. Hay que tener presente que el valor predictivo positivo de la detección de IgM declina a medida que la incidencia de enfermedad disminuye²⁹. Los falsos positivos de IgM pueden ocurrir en casos de infección por otros virus como parvovirus B19 y especialmente virus del grupo herpes^{4,10,27}. Concretamente, en infecciones por virus Epstein Barr, pueden darse falsos positivos como consecuencia de estimulaciones policlonales de linfocitos B^{30,31}. Además, una proporción variable de la población puede mantener niveles detectables de IgM años después de la infección²⁹. Este hecho resulta especialmente crítico en el caso de las gestantes, en las que un diagnóstico erróneo puede abocar a un aborto terapéutico. Por este motivo no está indicada la investigación de IgM específica en la embarazada sana y sin antecedentes de contacto con algún caso de rubéola^{26,29}. Como complemento para el diagnóstico serológico de la infección puede recurrirse a la detección de avidéz de IgG³²⁻³⁴. Este

TABLA 2. Clasificación de casos de rubéola según certeza

Clasificación de casos	Criterios	Referencias
Sospechosos	Cualquier exantema agudo generalizado	6, 10, 27
Probables	Casos clínicos aislados y sin confirmación por laboratorio	6, 10, 27
Confirmados	Casos clínicamente compatibles y confirmados por laboratorio o vinculados epidemiológicamente con otros casos confirmados	6, 10, 27
Casos asintomáticos confirmados	Personas que sin sufrir la enfermedad, presentan resultados de laboratorio confirmatorios y han sido contacto de algún caso confirmado	4

procedimiento se basa en la distinta fuerza o afinidad que existe en la unión entre antígeno y anticuerpo³⁵. En la primoinfección predomina la IgG de baja avidez, mientras que en la infección antigua y en la reinfección (natural o por la vacunación) prevalece la IgG de alta avidez. Los métodos de ELISA para determinar la avidez de IgG, emplean sustancias desnaturalizantes, como la urea, que interfieren en la unión antígeno-anticuerpo. Para aplicar estas técnicas es imprescindible que la muestra contenga anticuerpos IgG específicos. Por otra parte, en caso de reinfección, la detección de IgM puede aportar resultados negativos³⁶. En estas situaciones la detección de IgG de alta avidez puede ser un complemento útil para el diagnóstico¹⁸, después de evidenciar un aumento significativo en el título de anticuerpos, presencia de IgM específica o de ARN viral. Algunos estudios también apuntan a la posible utilidad de la detección de anticuerpos de la clase IgA^{34,37}.

El diagnóstico definitivo de la infección intrauterina debe confirmarse por métodos directos (cultivo o RT-PCR)²⁵. El diagnóstico en el recién nacido puede realizarse mediante detección de IgM en sangre de cordón umbilical o a través de la identificación del virus o su genoma en muestras de exudado nasofaríngeo, sangre u orina^{4,10}. Aproximadamente el 20% de los niños infectados intraútero pueden presentar resultados negativos para IgM durante el primer mes de vida⁴. Estos niños, con sospecha de SRC y resultado IgM negativo, deben ser sometidos con posterioridad a nuevas determinaciones serológicas. Otra prueba de infección intrauterina es la persistencia de títulos elevados de IgG durante más tiempo del asumible por la transferencia pasiva materna (títulos de IgG que no decaen a un ritmo de una dilución doble por mes)⁴. En niños con SRC deben obtenerse durante el primer año de vida resultados negativos para detección directa del virus en al menos dos muestras, tomadas en un intervalo de un mes, antes de considerarlos no infectivos¹⁰.

Clínica y clasificación de casos de rubéola

El período de incubación de la rubéola es de aproximadamente de 2 a 3 semanas⁵. El momento de mayor infectividad coincide con el inicio del exantema, pero el riesgo de contagio puede abarcar desde una semana antes hasta una semana después de la erupción⁴. En esta infección, la proporción de casos subclínicos puede llegar a ser de hasta el 20-50%^{4,10}. Según los CDC^{4,10} un caso puede definirse clínicamente como rubéola si se trata de un exantema maculopapular generalizado con febrícula igual o superior a 37,2 °C y se acompaña de alguno de estos tres síntomas o signos: artralgias/artritis, linfadenopatías y/o conjuntivitis. La OMS admite como caso clínico de rubéola a todo pa-

ciente (de cualquier edad) con exantema maculopapular y fiebre y que además presenta artralgia/artritis y/o adenopatías retroauriculares, suboccipitales o cervicales⁶. En cualquier caso, estos signos y síntomas resultan muy similares a los de otros cuadros causados por agentes como parvovirus B19, adenovirus y enterovirus¹⁰. Así pues, dada la inespecificidad de la clínica se aconseja realizar una confirmación de laboratorio de todos los casos sospechosos^{10,29}. Según la OMS se considera como confirmado por laboratorio todo caso sospechoso en el que se detecte IgM específica⁶. Los criterios de confirmación de los CDC incluyen también el aislamiento del virus y la seroconversión o aumento significativo en el título de IgG^{10,27}. Recientemente se ha aceptado la amplificación genómica por RT-PCR como prueba diagnóstica⁴. En la tabla 2 se expone la clasificación de los casos de rubéola según el grado de certeza.

El SRC puede afectar hasta el 90% de los niños nacidos de madres infectadas en las primeras 11 semanas de gestación⁴. La tasa de SRC en las infecciones ocurridas hasta la semana 20 es del 20%⁴. La clasificación de casos de SRC según la OMS y los CDC se expone en la tabla 3. En algunos pacientes con SRC la excreción del virus en orina y secreciones respiratorias puede persistir hasta un año o más. Por ello estos niños deben considerarse, al menos durante el primer año de vida, potencialmente infectivos¹⁰. Una secuela tardía pero común del SRC es el desarrollo de diabetes insulino dependiente⁵.

Aunque raras, son posibles las reinfecciones (suelen ser asintomáticas)^{36,38}. Si bien en estas situaciones se han comunicado casos de transmisión fetal^{25,39}, el riesgo de SRC que se deriva de ellas parece ser mínimo¹⁰. De forma ocasional, pueden producirse reinfecciones sintomáticas en personas previamente vacunadas¹⁸. Pese a que no existen evidencias que demuestren la afectación fetal tras la administración de la vacuna, la inmunización en la embarazada está desaconsejada^{10,40}. La vacunación durante el embarazo no se considera una indicación de aborto⁴⁰.

Vacunación y susceptibilidad poblacional en España

En 1978, y con el propósito de reducir el riesgo de SRC, se estableció en España una inmunización selectiva frente a rubéola en niñas adolescentes¹¹. La vacunación sistemática con triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) fue introducida en 1981 con una dosis a los 12-15 meses. Entre 1988 y 1996 (según diferentes comunidades autónomas) se añadió, tanto en niñas como en niños, una segunda dosis a los 11 años^{14,41} que en 1999 se adelantó a los cuatro^{14,42}. De

TABLA 3. Clasificación de casos de síndrome de rubéola congénita

Organismo	Certeza	Criterios	Referencia
CDC	Confirmado	Caso confirmado en el laboratorio, con al menos un defecto de cada una de las dos siguientes categorías: a) Cataratas/glaucoma congénito (ambas entidades se consideran como una), cardiopatía congénita, sordera y/o retinopatía pigmentaria b) Púrpura, esplenomegalia, ictericia, microcefalia, meningoencefalitis, retraso mental y/u osteopatía radiolúcida	10
	Probable	Un caso sin confirmación por laboratorio que reúna dos defectos de la categoría a) o uno de la a) y otro de la b) y que carezca de otra evidencia etiológica debe ser catalogado como probable	10, 27
OMS	Confirmado clínicamente	Casos probables según CDC	6
	Sospecha	Cualquier niño de 0 a 11 meses que sufra cardiopatía y/o sordera junto con alguna de estas alteraciones: cataratas, disminución de agudeza visual, estrabismo, nistagmo, microftalmos o glaucoma	6

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; OMS: Organización Mundial de la Salud.

acuerdo con los datos de la Comunidad de Madrid, en los años 1999-2000, la cobertura vacunal con una dosis de triple vírica superaba el 95% en la población de 2-15 años⁴³. La excelente cobertura conseguida en todo el territorio nacional¹¹, junto con la elevada inmunogenicidad de la cepa vacunal (cepa Wistar RA27/3)⁴⁴, comercializada por diferentes laboratorios, ha motivado un descenso importante en la incidencia de rubéola. Al principio de la década de 1980 esta incidencia era en España de 420 por 100.000 habitantes (161.000 casos)⁴⁵. Desde el comienzo de la década de 1990 hasta los primeros años de este siglo, se ha pasado de más de 2.000 casos a menos de 200⁴⁶. En 2003, año en el que se registró un brote de rubéola en la Comunidad de Madrid^{47,48}, la incidencia notificada en el ámbito nacional fue de 0,29 por 100.000 (115 casos)⁴⁵. En la actualidad se estima que parvovirus B19, herpes 6, enterovirus y adenovirus superan con creces a los virus de sarampión y rubéola como agentes etiológicos de exantema maculopapular entre menores de 15 años⁴⁶. Igualmente y como consecuencia de lo anterior, la aparición de casos de SRC en nuestro medio es un fenómeno excepcional²⁵.

Hasta hace poco tiempo, la mayor bolsa de susceptibles frente a rubéola se limitaba a una fracción reducida y muy concreta de la población española: varones jóvenes, nacidos después de que la circulación del virus salvaje había comenzado a disminuir y que, por su edad, no se beneficiaron de la administración de la vacuna⁴⁹, lo que motivó que se produjeran brotes fundamentalmente en adolescentes varones y jóvenes adultos⁵⁰. Según la última Encuesta Nacional de Serovigilancia (realizada en 1996) la menor prevalencia de anticuerpos frente a rubéola (93,8%) se detectaba en la cohorte de nacidos entre 1977 y 1981, debido fundamentalmente a la menor seroprevalencia en varones^{11,45}. En esta encuesta, la mayor prevalencia en mujeres se daba en las nacidas entre 1967 y 1986 (relacionada con la vacunación de niñas a los 11 años instaurada en 1978)^{11,45}. En 1999-2000 la seroprevalencia frente a rubéola en varones de entre 16 y 20 años residentes en la Comunidad de Madrid se situaba en el 93,1%, mientras que en mujeres de la misma edad se elevaba casi al 99%⁴³. Debido al efecto de inmunidad de grupo, este grado de prevalencia podía resultar suficiente para controlar circulación del virus (aun entre los sectores más susceptibles).

TABLA 4. Seroprevalencia frente a rubéola en mujeres de diferentes países

País	Prevalencia (%) (grupo)	Año*
Irlanda	97,7 (embarazadas)	2004 ⁵¹
Nigeria	68,5 (embarazadas)	2004 ⁵²
Yemen	91,6 (mujeres de 11-21 años)	2003 ⁵³
India	79,2-88,3 (mujeres de 18-40 años)	2004 ⁵⁴
Grecia	89,7 (mujeres de 16-40 años)	2004 ⁵⁵
Alemania del Este	87 (embarazadas)	2004 ⁵⁶
Haití	95,2 (embarazadas)	2004 ⁵⁷
Sri Lanka	76 (embarazadas)	2003 ⁵⁸
Sri Lanka	82 (embarazadas)	2003 ⁵⁹
Turquía	92,5 (mujeres de 12-18 años)	2003 ⁶⁰
Irán	96,2 (mujeres de 14-70 años)	2001 ⁶¹
Federación Rusa	77,5 (embarazadas)	2001 ⁶²
Brasil	89 (embarazadas)	2000 ⁶³
Tailandia	85-87 (embarazadas)	1997 ⁶⁴
Croacia	97,3 (mujeres en edad fértil)	1997 ⁶⁵
Corea	73,1 (mujeres de 18-26 años)	1996 ⁶⁶
Chile	90,6 (embarazadas)	1995 ⁶⁷
Italia	91,4 (mujeres en edad fértil)	1993 ⁶⁸
Pakistán	71 (embarazadas)	1992 ⁶⁹
Arabia Saudita	84,6 (embarazadas)	1991 ⁷⁰
China	91,1 (embarazadas)	1990 ⁷¹

*Año de publicación.

No obstante, en los últimos años estamos asistiendo a importantes cambios en los patrones de susceptibilidad. Estos cambios vienen motivados por la nueva situación demográfica derivada de los procesos de inmigración. Muchas personas que acuden a nuestro país provienen de lugares donde no se vacuna o no se ha vacunado hasta hace poco tiempo frente a la rubéola. Como resultado puede surgir una acumulación de susceptibles que permita de nuevo (aunque en menor medida que en la época prevacunal) la circulación del virus. Una vez que esto ocurra, cualquier persona no inmune (independientemente de su edad, sexo y procedencia) podría contraer la infección.

Situación en otros países

La seroprevalencia frente a rubéola informada en otros lugares del mundo depende de factores tales como el grupo de población analizado, el tipo de vacunación (generalizada o no), la circulación natural del virus, el año del estu-

TABLA 5. Estrategias empleadas para la prevención del síndrome de rubéola congénita

Estrategia	Entorno	Referencia bibliográfica
Cribado serológico de la embarazada y vacunación posparto de seronegativas	Países con buena cobertura vacunal (vacuna triple vírica en la infancia) (España)	26, 72
Vacunación en mujeres pregestación	Países con elevada susceptibilidad (Brasil)	63
Vacunación de niñas adolescentes	Países con elevada susceptibilidad (Polonia)	73
Vacunación de inmigrantes	Países desarrollados. Brotes en población inmigrante (latinoamericanos en EE.UU.)	74, 75
Cribado serológico de mujeres en edad fértil y vacunación de seronegativas	Zonas o grupos de alta susceptibilidad	68, 69

TABLA 6. Dianas poblacionales y cobertura vacunal frente a rubéola en campañas recientes llevadas a cabo para la prevención del SRC en algunos países de Europa del Este⁸⁷ y América Latina⁸⁸

País	Año	Diana	Millones de personas	Vacuna	Cobertura (%)
Kosovo	2003	Varones y mujeres de 1-15 años	0,5	SR	99,5-100
Moldavia	2002	Varones y mujeres de 8-19 años, estudiantes de 20-25 años y mujeres de 20-29 años	1,15	R y SR	90-99
Albania	2000-2001	Varones 1-14 años y mujeres de 1-35	1,3	SR	96,5-99
El Salvador	2004	Varones y mujeres de 15-39 años	2,8	SR	93-99
Ecuador	2004	Varones y mujeres de 16-39 años	4,8	SR	100
Honduras	2002	Varones de 5-39 años y mujeres de 5-49 años	3,3	SR	95-98
Brasil	2001-2002	Mujeres de 12-39 años	27	SR	95
Costa Rica	2001	Varones y mujeres de 15-39 años	1,6	SR	98
Países del Caribe (angloparlantes)	1998-2001	Varones y mujeres de 20-29 años	2,16	SR y SRP	86-97
Chile	1999	Mujeres de 10-29 años	2,5	R	98

SRC: síndrome de rubéola congénita; R: vacuna de rubéola; SR: vacuna de sarampión y rubéola; SRP: vacuna de sarampión, rubéola y parotiditis.

dio, la técnica serológica empleada y el tamaño muestral (tabla 4)⁵¹⁻⁷¹.

La vacuna combinada sarampión-rubéola resulta cuatro veces más cara respecto a la vacuna simple frente a sarampión. En el caso de la triple vírica (que incluye parotiditis) el precio se multiplica por 10¹⁶. Esto hace que las coberturas de inmunización activa frente a rubéola en diferentes naciones estén inversamente relacionadas con su nivel socioeconómico^{6,15,16}. Existen diversas estrategias para la prevención del SRC que dependen de la situación concreta de cada país y de los recursos económicos para afrontarla^{26,63,68,69,72-75} (tabla 5). En algunos lugares donde se ha optado recientemente por la instauración de una vacunación específica de las adolescentes y mujeres en edad fértil se podrá proteger de manera individual a las vacunadas, pero no se evitará la circulación del virus. En los países que han adoptado una política de vacunación exclusivamente infantil podrán seguir surgiendo, durante varios años (hasta que las cohortes inmunizadas en la niñez alcancen la edad fértil), casos de rubéola y, por consiguiente, de SRC¹⁵. Algo todavía más preocupante es que una estrategia de vacunación infantil, que sólo alcance una cobertura intermedia puede dar lugar a un retraso en la edad de aparición de los nuevos casos^{15,16}. Se ha calculado que una cobertura vacunal inferior al 80% en niños puede incrementar a la larga la incidencia de SRC⁶.

La OMS establece tres categorías de riesgo para el SRC: países con tasas elevadas de susceptibilidad (> 25%), con tasas moderadas (10-25%) y con tasas relativamente bajas

(< 10%)⁷⁶. Un elemento importante que hay que tener en cuenta es que la inmunidad conferida por la circulación natural del virus es variable en distintas áreas geográficas. Así, en algunos lugares que carecen de programas de vacunación, pero donde la mayoría de la población contrae la infección en los primeros años de la vida, el número de susceptibles puede ser comparable al de las naciones desarrolladas⁷⁶. Los datos relativos a la incidencia de rubéola en África son escasos. En ciertas regiones, más del 80% de los niños pueden haberse infectado antes de los 10 años⁷⁷. En algunos países subsaharianos las cifras de SRC llegan a ser de hasta 0,8 por cada 1.000 nacidos vivos⁶. En algunas zonas de Marruecos las altas tasas de SRC indican que el virus circula en esa región⁷⁸.

A diferencia de lo acontecido con el sarampión, el virus de la rubéola no se puede considerar totalmente controlado en Europa⁷⁹. La cobertura vacunal frente a rubéola en Europa occidental oscila desde el 60% en Italia al 98% en Finlandia⁸⁰. Estas diferencias se reflejan en la incidencia de la enfermedad. Mientras que en países nórdicos como Dinamarca o Finlandia^{81,82} apenas hay casos, en otros como Italia han surgido brotes que han originado el nacimiento de niños con SRC³⁸. Recientemente, se ha informado de la aparición de un brote en Holanda que se inició en septiembre de 2004⁸³ y que se exportó a Canadá⁸⁴. En otros brotes recientes⁵⁵ se ha podido comprobar la circulación de una misma cepa común en varias naciones⁸⁵. Un hecho muy alarmante es que, en el año 2000, algunos países del este del continente como Polonia, Rumanía, la Fe-

deración Rusa, y varias repúblicas ex soviéticas todavía no disponían de programas nacionales de vacunación frente a rubéola (estos países vacunaban exclusivamente contra sarampión)⁸⁰. Aunque algunos países como Rumanía habían establecido campañas concretas de vacunación en mujeres, la mayoría de los casos de rubéola en Europa durante 2000 fueron notificados en países del centro y este del continente y en las nuevas repúblicas ex soviéticas⁶. En el año 2002 Polonia experimentó un total de 40.518 casos⁸⁶. En 2003 se declararon en Europa 304.320 casos, de los cuales el 41 y el 40% ocurrieron, respectivamente, en la Federación Rusa y en Rumanía⁸⁷. Como consecuencia de esta situación, en el año 2004 el 90% de los países de la región ya vacunaron sistemáticamente contra la rubéola⁸⁷. En la tabla 6 se exponen las dianas poblacionales y la cobertura vacunal frente a rubéola en campañas recientes llevadas a cabo para la prevención del SRC en algunos países de Europa del Este⁸⁷.

En América Latina la rubéola ha supuesto en los últimos años un serio problema de salud pública⁸⁸. En 1997 se produjeron al menos 126.000 casos⁶ y se calcula que pudieron nacer miles de niños con SRC⁸⁹. En estos países, la vacuna de la rubéola fue introducida en el final de la década de 1990⁹⁰ (hasta entonces se inmunizaba sólo frente a sarampión) y, por consiguiente, los adultos jóvenes no están vacunados. Además, parece que en la década de 1980 la circulación natural del virus fue escasa en esta zona⁸⁸. Esto redujo la posibilidad de inmunización natural durante la infancia de las personas que ahora están en edad reproductiva. Fue a partir de los primeros años de la década de 1990 cuando se incrementó el número de casos de rubéola. Hasta finales de la pasada década y comienzos de la actual, sólo algunos estados habían adoptado medidas específicas para el control del SRC⁸⁸. El resto sólo contaba con programas rutinarios de vacunación en niños. Las estrategias de vacunación en América para la prevención del SRC difieren según los países. Recientemente se han llevado a cabo campañas masivas de inmunización de adultos en Honduras, El Salvador, Costa Rica, Ecuador, Chile y Brasil (en estos dos últimos países se optó por la vacunación sólo de mujeres)⁸⁸ (tabla 6). En el año 2004 la vacunación se generalizó en el continente americano⁹¹.

A pesar de los logros alcanzados, la situación de América Latina se ha exportado a otros países. Entre 1997 y 1999 más del 75% de los afectados en 14 de los 19 brotes registrados en Estados Unidos eran personas de origen latinoamericano⁹² y la mayoría de los casos de SRC (81%) acontecieron en familias oriundas de América Latina^{4,93}. En algunos de estos brotes se produjo una transmisión secundaria a la comunidad autóctona⁷⁴. Además, la edad de aparición de los casos se ha retrasado. En 1999 el 74% de los afectados eran mayores de 20 años¹⁹.

Rubéola en España, presente y futuro

La experiencia de países que tradicionalmente han sido receptores de población foránea, como Estados Unidos y Reino Unido, advierte sobre la asociación entre rubéola e inmigración. Mientras que en el primero de estos dos países el mayor riesgo afecta a población hispana¹⁹, en el segundo se centra en personas originarias de África, Asia y Oriente Próximo²⁰. En España la inmigración ha experimentado desde 1999 un crecimiento brusco y exponencial

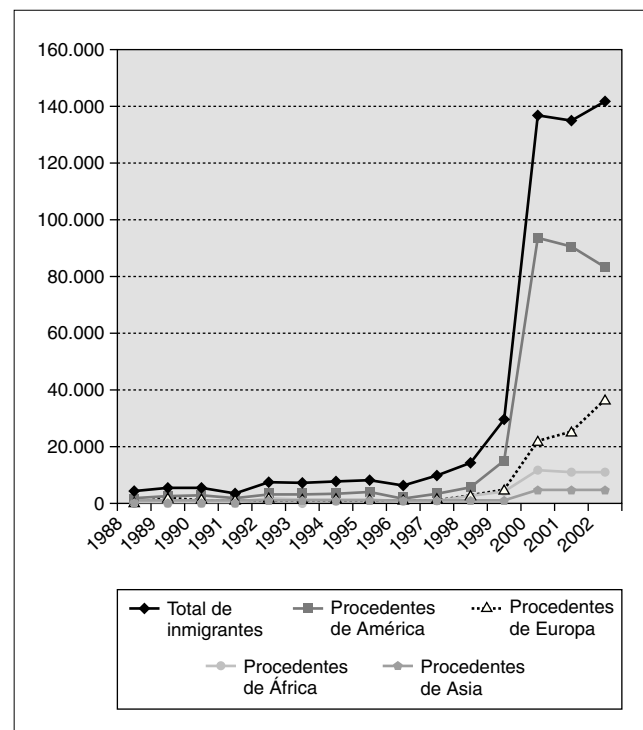


Figura 1. Evolución de la inmigración en la Comunidad de Madrid (Años 1988-2002)⁹⁵.

y es previsible que continúe aumentando. Las zonas que acogen el mayor flujo inmigratorio son Madrid, Cataluña, Baleares, Canarias y la costa mediterránea⁹⁴. Entre 1999 y 2003 el número de inmigrantes con destino a la Comunidad de Madrid ascendió a 572.026 personas (el 50,2% eran mujeres)⁹⁵. Un elevado número de inmigrantes adultos proviene de América Latina: a fecha 1 de enero de 2003, el 10,4% de la población de derecho en la Comunidad de Madrid era de origen extranjero y el 5,8% procedía de países de América Central y del Sur⁹⁵. La figura 1 ilustra la evolución de la inmigración en la Comunidad de Madrid entre los años 1988 y 2002⁹⁵. El fenómeno de la inmigración ha incidido a su vez en un incremento del índice de natalidad⁹⁴. Un reciente estudio llevado a cabo en la Comunidad de Madrid muestra que el nivel de susceptibilidad en las mujeres inmigrantes en edad fértil (la mayoría procedentes de América Latina) es del 11%⁹⁴. Esta cifra, de riesgo intermedio según la clasificación de la OMS, es sensiblemente más elevada que las detectadas en diferentes encuestas de población de origen español (entre el 0,5 y el 4,8%)^{43,96-98}. A la luz de estos datos hay que considerar la posibilidad de una reaparición de la rubéola en España. Entre febrero y marzo de 2003 se produjo un brote de rubéola en Madrid con 19 casos (14 confirmados por laboratorio)⁴⁷ que afectó en su mayoría a mujeres en edad fértil de origen latinoamericano⁴⁸. Situaciones similares son posibles y pueden extenderse también a otros grupos de población (personas del este de Europa, hombres jóvenes españoles). Las tasas de ataque entre adultos susceptibles expuestos al virus pueden llegar a ser del 52%⁹⁹.

El marcador de inmunidad es la detección de IgG sérica frente al virus⁴, y deben considerarse susceptibles las personas con resultados serológicos equívocos¹⁰. Dada la fal-

ta de especificidad de la clínica, el antecedente de haber pasado la rubéola en ausencia de confirmación por laboratorio no debe asumirse como una evidencia de protección¹⁰. La única prueba aceptable de protección (además de la serología) es la acreditación por escrito de haber recibido al menos una dosis de vacuna⁴ (en personas de América Latina y del Este de Europa hay que considerar que el antecedente de vacunación frente a sarampión no supone haber sido vacunado frente a rubéola)^{6,80,88}.

La solución definitiva al problema de la rubéola radica en la adopción de políticas de vacunación adaptadas a la nueva realidad epidemiológica. Hoy en día se recomienda ofertar la administración de una dosis de triple vírica a los adultos no vacunados o sin historia documentada de enfermedad previa, aprovechando los contactos con los servicios sanitarios⁴⁵. En las mujeres se aconseja revisar el estado de vacunación durante las visitas de rutina al ginecólogo o los centros de planificación familiar y ofertar la vacunación en los casos que sea preciso (después del parto o aborto en caso de constatar susceptibilidad). Así mismo, se propone realizar un esfuerzo para inmunizar a todos los adolescentes y mujeres procedentes de países donde la vacuna frente a rubéola tiene o tuvo un uso limitado⁴⁵. La captación de susceptibles a través de las consultas médicas de la red pública asistencial puede resultar sencilla, pero tiene como inconveniente que muchos sujetos adultos, jóvenes y sanos, en especial los varones, quizá tengan un escaso contacto con el sistema sanitario⁴. Dado que los términos (joven, inmigrante) resultan en sí mismos ambiguos, se requieren nuevos y amplios estudios de seroprevalencia que definan claramente en nuestro medio grupos sociales de mayor riesgo.

La doble estrategia de continuar vacunando sistemáticamente a los niños (para mantener interrumpida la transmisión en el futuro) y a las mujeres en edad fértil que no acrediten estar protegidas (para evitar en el presente la aparición de SRC) se considera la mejor manera de controlar la enfermedad¹⁴. Una actuación eficaz puede ser la implantación de calendarios de vacunación específicos en inmigrantes¹². Aunque, en general, el cribado serológico de IgG anti-rubéola previo a la vacunación no se considera rentable¹⁰, sí puede ser apropiado en el caso de población inmigrante¹². Por último, conviene reseñar la necesidad de realizar una vigilancia activa de la rubéola en todo el territorio nacional y su inclusión sistemática en el diagnóstico diferencial de laboratorio de las enfermedades exantemáticas en pacientes de todas las edades. Este último punto podría ser acometido de forma relativamente simple, y al igual que se ha hecho en otros lugares^{100,101}, aprovechando la logística de la red de laboratorios de referencia de las diferentes comunidades autónomas²⁸ para el Plan de Eliminación del Sarampión en España. La implantación de técnicas de tipado molecular permitirá ayudar, en el futuro inmediato, a desvelar algunos interrogantes sobre la epidemiología actual del virus de la rubéola en España.

Bibliografía

- Melnick JL. Taxonomy of viruses. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington: American Society for Microbiology; 1995. p. 859-67.
- Zheng DP, Frey TK, Icenogle J, Katow S, Abernathy ES, Song KJ, et al. Global distribution of rubella virus genotypes. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1523-30.
- Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005;80:126-32.
- Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50 (RR-12):1-23.
- Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:571-87.
- Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica*. 2003;14:306-15.
- World Health Organization. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. Copenhagen, WHO Regional Office For Europe. 2003. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/e81567.pdf>
- World Health Organization Surveillance guidelines for measles and congenital rubella infections in the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office For Europe. 2003. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/E82183.pdf>
- Spika J, Hanon FX, Wassilak S, Pebody R, Emiroglu N. Preventing congenital rubella infection in the European Region of WHO: 2010 target. *Euro Surveill*. 2004;9:4-5.
- Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1998;47 (RR-8):1-57.
- Amela C, Pachon I, De Ory F. Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation programme in Spain by using a sero-epidemiological survey. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:71-9.
- Salleras L. Riesgo de rubéola congénita en los hijos de mujeres inmigrantes en España. *Vacunas*. 2004;5:73-4.
- Cilla G, Dorronsoro M, Sáenz-Domínguez JR, Serrano E, Pérez-Trallero E. Increase of immunity to rubella and interruption of rubella transmission in Gipuzkoa (Basque Country, Spain) after an enhanced vaccination programme. *Epidemiol Infect*. 2004;132:685-92.
- Barrabeig I, Casanovas JM, Domínguez A, García JJ, Sala P, Torner N, et al. Programa de eliminación de la rubéola en Cataluña para el año. 2005. *Vacunas*. 2002;3:120-3.
- Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Díaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Part 2: Vaccination against rubella. *Bull World Health Organ*. 1997;75:69-80.
- Plotkin SA. Commentary: congenital rubella syndrome should not be a disease of poor countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1123-4.
- Cooper LZ. Current lessons from 20th century serosurveillance data on rubella. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1287.
- Aboudy Y, Barnea B, Yosef L, Frank T, Mendelson E. Clinical rubella reinfection during pregnancy in a previously vaccinated woman. *J Infect*. 2000;41:187-9.
- Zimmerman L, Reef SE. Incidence of congenital rubella syndrome at a hospital serving a predominantly Hispanic population, El Paso, Texas. *Pediatrics*. 2001;107:E40.
- Tooke P. Rubella in England, Scotland and Wales. *Euro Surveill*. 2004;9:21-3.
- Outbreak of rubella in the Madrid region, Spain, 2005. Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid (Epidemiological Surveillance Network of the Autonomous Region of Madrid). *Eurosurveillance Weekly*. 2005;10(7):07/07/2005. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050707.asp#2>
- Chernesky MA, Mahony JB. Rubella virus. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington: American Society for Microbiology; 1995. p. 968-73.
- Mosquera M del M, De Ory F, Moreno M, Echevarría JE. Simultaneous detection of measles virus, rubella virus, and parvovirus B19 by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40:111-6.
- Mosquera MM, Sanz JC, Echevarría JE, Herranz N, Fernández M, De Ory F. Estudio del rendimiento diagnóstico de la detección de IgM específica y de la amplificación genómica de rubéola. *Enferm Infecc Microbiol Clin* (en prensa).
- Sánchez Sánchez MM, García-Robles RM, Leiva A, Teijelo AI, Tejerizo-García A, Pérez-Escanilla JA, et al. Rubéola y gestación: un caso de primoinfección desconocida con fetopatía rubéólica. *Clin Invest Gin Obst*. 2001;28:252-5.
- De Ory Manchón F, Delgado-Iribarren A, Fuertes Ortiz de Urbina A, García Bermejo I, Sierra Soler M (coordinadora I. García Bermejo). Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. En: Cernado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2004. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia/>

27. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 1997;46(RR-10):1-55.
28. De Ory F, Sanz JC, Echevarría JE, Mosquera MM, Guisasaola ME, Red de Laboratorios Autonómicos para el Plan de Eliminación del Sarampión. Comparación de los procedimientos serológicos de los laboratorios del Plan para la Eliminación del Sarampión en el diagnóstico de exantemas víricos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:319-22.
29. Best JM, O'Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaiby SM, Krause A, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy-pitfalls and problems. *BMJ*. 2002;325:147-8.
30. De Ory F, Echevarría JM, León P, Rodríguez M, Nájera R. Diagnóstico diferencial de mononucleosis infecciosa por virus Epstein-Barr y citomegalovirus mediante detección de IgM específica. *Enferm Inf Microbiol Clin*. 1988;6:39-43.
31. Sanz JC, Seijas L, Febrel C, Sagües MJ, Fernández M, Mosquera MM. IgM frente a rubéola en un caso de exantema maculopapular causado por el virus de Epstein-Barr. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2003;5:41-4.
32. De Ory F, Casas I, Domingo CI, Echevarría JM. Application of fluoroimmunoassay to the identification of low avidity specific IgG against pathogenic human viruses and *Toxoplasma gondii*. *Clin Diagn Virol*. 1995;3: 323-32.
33. Lafarga B, Noguera FJ, Pérez MC, Copado R, García A, Soria E. Utilidad de la determinación de anticuerpos IgG de baja avididad en el diagnóstico de la primoinfección por rubéola en la mujer embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998;16:413-8.
34. Gutiérrez J, Rodríguez MJ, De Ory F, Piédrola G, Maroto MC. Reliability of low-avidity IgG and of IgA in the diagnosis of primary infection by rubella virus with adaptation of a commercial test. *J Clin Lab Anal*. 1999;13:1-4.
35. Hedman K, Rousseau SA. Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella. *J Med Virol*. 1989;27:288-92.
36. Alem A, Tamourt O. Congenital rubella resulting from maternal reinfection. *Arch Inst Pasteur Alger*. 1998;62:226-31.
37. Takahashi S, Machikawa F, Noda A, Oda T, Tachikawa T. Detection of immunoglobulin G and A antibodies to rubella virus in urine and antibody responses to vaccine-induced infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5: 24-7.
38. Revello MG, Gorini G, Zavattoni M, Furione M, Gerna G. Congenital rubella infection following rubella outbreak in northern Italy, 2002: need for an effective vaccination programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23: 780-3.
39. Aboudy Y, Fogel A, Barnea B, Mendelson E, Yosef L, Frank T, et al. Sub-clinical rubella reinfection during pregnancy followed by transmission of virus to the fetus. *J Infect*. 1997;34:273-6.
40. American Academy of Pediatrics. Rubella. En: Pickering LK, editor. Red Book. 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 536-41. Disponible en: <http://aapredbook.aappublications.org/cgi/content/full/2003/1/3.111>
41. Nuevo Calendario vacunal. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nuevo Calendario vacunal. 1996;19:25-7.
42. Calendario vacunal. 1999. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. 1999;4:50-9.
43. III Encuesta de Serovigilancia de la CM. Boletín Epidemiológico de la CM. 2002; vol. 8 (5).
44. Miller E, Hill A, Morgan-Capner P, Forsey T, Rush M. Antibodies to measles, mumps and rubella in UK children 4 years after vaccination with different MMR vaccines. *Vaccine*. 1995;13:799-802.
45. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacuna del sarampión, rubéola, parotiditis. En: Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004. p. 49-55.
46. Vega Alonso T, Gil Costa M, Rodríguez Recio MJ, De la Serna Higuera P. Red de Médicos Centinelas de Castilla y León. Incidencia y características clínicas de los exantemas maculopapulares de etiología viral. *Aten Primaria*. 2003;32:517-23.
47. Lemos C, Ramírez R, Ordobás M, Guibert D, Sanz J, García L, et al. New features of rubella in Spain: the evidence of an outbreak. *Euro Surveill*. 2004;9:9-11.
48. Sanz JC, Lemos C, Herrera D, Ramírez-Fernández R. Brote de rubéola en población inmigrante de origen latinoamericano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:197.
49. Mariano Lázaro A, Mato Chaín G, Fereres Castiel J. Vacunación en el adulto. En: Picazo J, editor. Infección. Madrid: Emilio Bouza; 2002. p. 293.
50. García Rodríguez J, Clerig Arnau U, Palacios Vaca F, Martínez Montero JC. Brote de rubéola en el Puerto de Santa María (Cádiz). *Aten Primaria*. 1993;11:276-80.
51. Knowles SJ, Grundy K, Cahill I, Cafferkey MT. Susceptibility to infectious rash illness in pregnant women from diverse geographical regions. *Commun Dis Public Health*. 2004;7:344-8.
52. Bamgboye AE, Afolabi KA, Esumeh FI, Enweani IB. Prevalence of rubella antibody in pregnant women in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med*. 2004;23: 245-8.
53. Sallam TA, Raja'a YA, Benbrake MS, Al-Shaibani KS, Al-Hababi AA. Prevalence of rubella antibodies among schoolgirls in Sana'a, Republic of Yemen. *East Mediterr Health J*. 2003;9:148-51.
54. Vijayalakshmi P, Anuradha R, Prakash K, Narendran K, Ravindran M, Prajna L, et al. Rubella serosurveys at three Aravind Eye Hospitals in Tamil Nadu, India. *Bull World Health Organ*. 2004;82:259-64.
55. Gioula G, Diza-Matafsi E, Alexiou-Daniel S, Kyriazopoulou-Dalaina V. Seroepidemiology of rubella in northern Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:631-3.
56. Sauerbrey A, Prager J, Bischoff A, Wutzler P. Antibodies against vaccine-preventable diseases in pregnant women and their offspring. Measles, mumps, rubella, poliomyelitis, and varicella. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2004;47:10-5.
57. Desinor OY, Anselme RJ, Laender F, Saint-Louis C, Bien-Aime JE. Sero-prevalence of antibodies against rubella virus in pregnant women in Haiti. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;15:147-50.
58. Paliawadana P, Wickremasinghe AR, Perera J. Sero-prevalence of rubella antibodies among pregnant females in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34:398-404.
59. Weerasekera DS, Fernando S, Weerasekera MM. Susceptibility to rubella among pregnant women and the serological evidence of congenital rubella in newborn babies at Colombo South Teaching Hospital. *Ceylon Med J*. 2003;48:51-3.
60. Karakoc GB, Altintas DU, Kilinc B, Karabay A, Mungan NO, Yilmaz M, et al. Sero-prevalence of rubella in school girls and pregnant women. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:81-4.
61. Doroudchi M, Dehaghani AS, Emad K, Ghaderi AA. Seroepidemiological survey of rubella immunity among three populations in Shiraz, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2001;7:128-38.
62. Odland JO, Sergejeva IV, Ivanev MD, Jensen IP, Stray-Pedersen B. Sero-positivity of cytomegalovirus, parvovirus and rubella in pregnant women and recurrent aborters in Leningrad County, Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:1025-9.
63. Reiche EM, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes AC, et al. Prevalence of American trypanosomiasis, syphilis, toxoplasmosis, rubella, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, assayed through serological tests among pregnant patients, from 1996 to 1998, at the Regional University Hospital Norte do Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33:519-27.
64. Taechowisan T, Sutthent R, Louisirirochanakul S, Puthavathana P, Wasi C. Immune status in congenital infections by TORCH agents in pregnant Thais. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1997;15:93-7.
65. Milosevic V, Jerant-Patic V, Mrda I, Hrnjakovic-Cvijetkovic I. Acute rubella virus infection in women of reproductive age in Vojvodina 1994-1995. *Med Pregl*. 1997;50:81-5.
66. Park KS, Kim HS. Sero-prevalence of rubella antibodies and effects of vaccination among healthy university women students in Korea. *Yonsei Med J*. 1996;37:420-6.
67. Contreras MC, Escaff V, Salinas P, Saavedra T, Suárez M. Parasitic and viral marker detection in pregnant adolescents and their newborn infants at risk. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 1995;60:85-9.
68. Leogrande G. The epidemiology of rubella virus infections in a large city of southern Italy. *Int J Clin Lab Res*. 1993;23:151-4.
69. Ahmed MU. IgM and IgG antibodies specific to rubella in child bearing women. *J Pak Med Assoc*. 1992;42:121-2.
70. Massoud M, El Tagui M, Saleh W. Specific rubella virus IgG and IgM in umbilical cord sera in Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc*. 1991;66:387-95.
71. Yue J. Sero-epidemiological survey of virus infections in pregnant women of the Changchun district. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1990;25:269-71.
72. Grangeot-Keros L. Rubella and pregnancy. *Pathol Biol (Paris)*. 1992;40: 706-10.
73. Konior R, Jasinska B, Zawilinska B, Gorczyca A, Zgorniak-Nowosielska I. Acute neurologic rubella complications observed in children of southeastern Poland during rubella epidemics in 1986 and 1992. *Pediatr Pol*. 1995;70:833-40.
74. Danovaro-Holliday MC, LeBaron CW, Allensworth C, Raymond R, Borden TG, Murray AB, et al. A large rubella outbreak with spread from the workplace to the community. *JAMA*. 2000;284:2733-39.
75. Rangel MC, Sales RM, Valeriano EN. Rubella outbreaks among Hispanics in North Carolina: lessons learned from a field investigation. *Ethn Dis*. 1999;9:230-6.
76. Cutts FT, Robertson SE, Díaz-Ortega JL, Samuel R. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. *Bulletin OMS*. 1997;75:55-68.
77. Barnett ED, Christiansen D, Figueira M. Sero-prevalence of measles, rubella, and varicella in refugees. *Clin Infect Dis*. 2002;35:403-8.

78. Bloom S, Rguig A, Berraho A, Zniber L, Bouazzaoui N, Zaghloul Z, et al. Congenital rubella syndrome burden in Morocco: a rapid retrospective assessment. *Lancet*. 2005;365:135-41.
79. Muscat M, Falkenhorst G, Bang H. Decline in measles in WHO European Region but rubella remains high. *Euro Surveill* 2005; 10. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050324.asp>
80. Spika JS, Wassilak S, Pebody R, Lipskaya G, Deshevoi S, Guris D, et al. Measles and rubella in the World Health Organization European region: diversity creates challenges. *J Infect Dis*. 2003;187 Suppl 1:191-7.
81. Glismann S. Rubella in Denmark. *Euro Surveill*. 2004;9:12-3.
82. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P. Epidemiology of rubella in Finland. *Euro Surveill*. 2004;9:13-4.
83. Hahné S, Ward M, Abbink F, Van Binnendijk R, Ruijs H, Van Steenbergen J, et al. Large ongoing rubella outbreak in religious community in the Netherlands since September. 2004. *Euro Surveill*. 2005;10. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050303.asp>
84. Hahné S, Macey J, Tipples G, Varughese P, King A, Van Binnendijk R, et al. Rubella outbreak in an unvaccinated religious community in the Netherlands spreads to Canada. *Euro Surveill*. 2005; 10. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050519.asp>
85. Papa A, Gioula G, Antoniadis A, Kyriazopoulou-Dalaina V. Rubella epidemic strain, Greece, 1999. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1696-7.
86. Czarkowski MP, Rosinska M. Rubella in Poland in 2002. *Przegl Epidemiol*. 2004;58:49-55.
87. World Health Organization. Progress towards elimination of measles and prevention of congenital rubella infection in the WHO European Region. 1990-2004. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005;80:66-71.
88. Castillo-Solórzano C, Andrus K. Rubella elimination and improving health care for women. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2017-21.
89. Hinman AR, Hersh BS, De Quadros CA. Utilización racional de la vacuna de la rubéola para la prevención del síndrome de rubéola congénita en las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 1998;4:156-60.
90. World Health Organisation. Report of a meeting on preventing congenital rubella syndrome: immunisation strategies, surveillance needs, Genève, 12-14 January 2000, Department of vaccines and biologicals - World Health Organisation Geneva. 2000. Disponible en: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www508.pdf>
91. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Elimination of rubella and congenital rubella syndrome-United States., 1969-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:279-82.
92. Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B, et al. Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:85-95.
93. Castillo-Solórzano C, De Quadros CA. Control acelerado de la rubéola y prevención del síndrome de rubéola congénita en las Américas. *Rev Panam Salud Pública*. 2002;11:273-6.
94. Garrido E, Álvarez MJ. Seroprevalencia de anticuerpos antirrubéola en mujeres inmigrantes en edad fértil en 2 centros de salud de Madrid. *Vacunas*. 2004;5:75-8.
95. Desván. Banco de datos estructurales (Actualización abril 2005). Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Disponible en: <http://info-desvan/desvan/desvan.html>
96. Muñoz González F, Sánchez Muñoz C, González Sánchez M, Sánchez Lainez J, López de Castro F, Rufino Portillo G. La inmunidad frente a la rubéola en embarazadas en el área de salud de Toledo. *Aten Primaria*. 1996;17:596-7.
97. Ferrer Gómez C, Climent Duran M, Giner Almaraz S, Silvestre Quílez S, Giménez Navarro P. Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la rubéola en mujeres gestantes en un centro de salud. *Aten Primaria*. 1999;23:429-33.
98. Gutiérrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S, Marín R, Delgado N, Sáenz MC, et al. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B y C y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:512-6.
99. Ziebold C, Hassenpflug B, Wegner-Brose H, Wegner K, Schmitt HJ. An outbreak of rubella aboard a ship of the German Navy. *Infection*. 2003;31:136-42.
100. Irons B, Carrasco P, Morris-Glasgow V, Castillo-Solórzano C, De Quadros CA. Integrating measles and rubella surveillance: the experience in the Caribbean. *J Infect Dis*. 2003;187 Suppl 1:153-7.
101. Venczel L, Rota J, Dietz V, Morris-Glasgow V, Siqueira M, Quiroz E, et al. The Measles Laboratory Network in the region of the Americas. *J Infect Dis*. 2003;187 Suppl 1:140-5.