



G CONSELLERIA
O SALUT I CONSUM
I DIRECCIÓ GENERAL
B SALUT PÚBLICA
/ I PARTICIPACIÓ

La rubèola i l'embarassada

Presa de decisions

Antònia Galmés Truyols

Coordinadora de Vacunes

Virologia, immunologia i patogènia

- Virus de la rubèola:
 - RNA, família *Togaviridae*, genus *Rubiviridae*
 - Un sol serotip, diversos genotips
 - Les diferències genètiques no comporten diferències antigèniques.
 - Exclusivament humà
- Immunologia:
 - Immunitat humoral (IgA secretores a nasofaringe, IgM i IgG) i cel·lular (limfòcits B de memòria)
 - Immunitat duradora
 - Se n'han descrit reinfeccions, típicament subclíniques; risc de síndrome de rubèola congènita molt baix.
- Patogènia:
 - Fase de replicació nasofaríngia i disseminació limfàtics locals.
 - Virèmia (període prodròmic)
 - Disseminació a òrgans i teixits: pell, limfàtics, placenta, òrgans fetals.

Clínica

- Més de la meitat dels casos són asimptomàtics.
- Incubació de 13 a 20 dies.
- Transmissibilitat: de 7 dies abans i fins almenys 4 dies després de l'inici de l'exantema. Els casos subclínic també poden ser contagiosos.
- Període prodròmic (fase de virèmia): febre, malestar i adenopatia.
- Exantema generalitzat, amb pàpules petites i rosades, d'1 a 3 dies de durada.
 - Indistingible d'altres exanemes vírics (PV B19, HHV 6 i 7, EV), toxoplasmosi i reaccions al·lèrgiques.
 - La situació epidemiològica actual fa imprescindible el diagnòstic de laboratori.
- Complicacions:
 - Poc freqüents.
 - La més freqüent: poliartritis o poliartràlgies, típicament en dones adultes, de 3-4 dies de durada.
 - La més greu: **síndrome de rubèola congènita (SRC)**.
 - Rares: encefalitis, trombocitopènia, síndrome de Guillain-Barré.

Síndrome de rubèola congènita (criteris RENAVE*)

- Infant nascut mort o infant menor d'un any.
- Criteri clínic: ha de complir almenys dos criteris de la llista A o un criteri d'A i un de B:
 - Llista A: cataractes, glaucoma congènit, cardiopatia congènita, sordesa, retinopatia pigmentària.
 - Llista B: púrpura, esplenomegàlia, microcefàlia, retard del desenvolupament, meningoencefalitis, osteopaties radiotransparents, icterícia que comença en les primeres 24 hores de vida.
- Criteri de laboratori: almenys un dels quatre següents:
 - Aïllament del virus de la rubèola en una mostra clínica.
 - Detecció d'àcid nucleic del virus de la rubèola.
 - Resposta específica d'IgM del virus de la rubèola.
 - Persistència de l'IgG de la rubèola entre els 6 i els 12 mesos d'edat (almenys dues mostres amb concentració similar d'IgG de rubèola).
 - Els resultats de laboratori s'han d'interpretar segons l'antecedent de vacunació.

* RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Rubèola i embaràs: risc fetal

- Risc d'infecció fetal:
 - 1r trimestre: 80 %
 - Disminueix en avançar l'embaràs.
 - A partir de la setmana 17 el risc és més baix i s'ha descrit únicament sordesa.
- Les anomalies en el primer trimestre són molt greus i en un elevat percentatge hi ha avortament espontani. En general són més greus com més precoç sigui la infecció, però hi ha sempre infecció generalitzada, de manera que pot afectar qualsevol òrgan.

Table 1 Cases of congenital infection and congenital defects after maternal rubella infection at different stages of pregnancy

Gestational age (weeks)	Rate of congenital infection	No. with congenital defects/no. infected (%)
<11	9/10 (90%)	11/13 (85)
11-12	4/6 (67%)	
13-14	12/18 (67%)	9/26 (35)
15-16	17/36 (47%)	
17-22	33/92 (36%)	
23-26	8/32 (25%)	
27-30	11/31 (35%)	
31-36	15/25 (60%)	
>36	8/8 (100%)	

Source: adapted from Miller *et al.* (1982).⁶²

Preconception	minimal risk
0-12 weeks	100% risk of fetus being congenitally infected resulting in major congenital abnormalities.
	Spontaneous abortion occurs in 20% of cases.
13-16 weeks	Deafness & retinopathy 15% cases.
After 16 weeks	Normal development, slight risk of deafness & retinopathy

Vacuna, pautes i administració

6

- **Virus vius atenuats de la rubèola, soca RA27/3**, produït en cèl·lules diploides humanes.
- Estable a baixes temperatures (a 4 °C el virus és viable fins a 5 anys), perd eficàcia amb augment de temperatura i exposició a la llum: emmagatzematge a 2-8 °C i protegida de la llum.
- Preparats: al nostre medi, **combinada amb altres vacunes de virus atenuats (XRP o XRPV)**.
- Administració:
 - Subcutània (cara anterior de la cuixa en infants petits, deltoides a la resta).
 - **Una sola dosi es considera protectora.**
 - **Pauta al nostre medi: 1 + 1 (per garantir immunitat contra els altres components)**
 - Infants: 12 mesos – 3 anys
 - A partir dels 3 anys: 2 dosis amb interval d'un mes
 - Edat mínima recomanada: 12 mesos
 - Edat mínima en circumstàncies especials (si hi ha alt risc d'exposició): 9 mesos (fitxa tècnica, FT), 6 mesos fora de FT (les dosis administrades abans dels 12 mesos s'han de repetir)
- Coadministració amb altres vacunes:
 - Vives: simultània a zones anatòmiques diferents o amb un mes d'interval.
 - Inactivades: no fa falta respectar cap interval temporal.

Resposta a la vacunació

- La soca RA27/3 reproduceix una resposta similar qualitativament a la d'infecció natural, però menor en quantitat:
 - IgA secretores a nasofaringe → **protecció local** contra la reinfecció, **protecció de grup**
 - IgM, IgG
 - Resposta immune cel·lular → llarga durada de la protecció
- S'ha demostrat virèmia i excreció nasofaríngia del virus atenuat, d'escassa magnitud i no transmissible.
- Ac materns:
 - Durada: 2 mesos → no interferència de la vacunació antirubeòlica (interferència per a la resta de components).
 - Seroconversió similar als 9 i als 12 mesos.
- Resposta en persones immunocompromeses:
 - Infants vacunats abans de quimioteràpia per hemopaties malignes: pèrdua d'Ac; bona resposta a la dosi de record un any després del tractament.
 - Artritis reumatoide juvenil tractada amb metotrexat: bona resposta.
 - Infants amb transplantament de moll d'os: dosi de record 2 anys després del transplantament induïx resposta anamnèsica.
 - Síndrome de Di George: no reaccions adverses greus i seroconversió, 93 %.

Efectes protectors (1)

- Estudis d'efectivitat en brots: **més del 94 %** a tots els estudis (100 % per rubèola confirmada per laboratori) **amb una sola dosi**.
- Correlat d'immunitat: anticossos neutralitzants. **Es consideren protectores titulacions de 10UI/ml. Però:**
 - S'han demostrat protectores titulacions més baixes
 - Alguns casos de titulacions més altes no protectores
- **La reinfecció és possible, tot i que rara**, tant després d'infecció natural com vacunació (més rara amb la soca RA27/3):
 - Més freqüent sense virèmia (nasofaríngia)
 - Rarament clínica
 - Transmissió maternofetal < 5 % en el 1r trimestre → més rar el risc d'SRC

Efectes protectors (2)

- **Immunitat de grup:** en estudis d'efectivitat en brots s'ha demostrat protecció de grup amb la vacuna amb soca RA27/3 (IgA secretores).
- **Persistència de la immunitat:**
 - Ac: a diferents estudis s'ha trobat **persistència d'anticossos** de 7 a 22 anys.
 - Dosi de record en individus seronegatius: **resposta secundària (anamnèsica)**.
 - Absència de brots en poblacions vacunades: la protecció podria ser resultat de resposta anamnèsica.
 - Demostrada bona persistència de cèl·lules B de memòria en adults vacunats.
- **Manca de resposta a la 2a dosi: possible tolerància** als antígens del virus vacunal (demostrada a la SRC).

Resum pràctic dels efectes protectors

- No s'ha demostrat la necessitat d'una 2a dosi.
 - S'han de considerar ben vacunades les persones que n'han rebut una sola dosi.
- No s'han de demanar anticossos a persones vacunades.
- En qualsevol cas, l'ús de vacunes combinades amb pauta 1 + 1 per garantir la protecció de la resta de components assegura la protecció amb escreix.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat a components o excipients (vegeu la fitxa tècnica).
- Immunodeficiència humoral o cel·lular greu (primària o adquirida); infecció VIH (vegeu FT).
- Embaràs → evitar-lo fins a un mes després de la vacunació. No obstant això, el pas transplacentari és rar i no s'ha demostrat SRC en aquests casos (dades FT).
- Posposar si hi ha malaltia febril aguda greu.
- No s'hauria d'administrar de 3 setmanes abans a 3 mesos després de la recepció d'IgG: interferència, baixa eficàcia.
 - **EXCEPTE** globulina anti-D al postpart.

*La vacuna antirubeòlica **NO està contraindicada:***

- durant la lactància, tampoc les combinades XRP i XRPV.
- als contactes de les embarassades.

Vacunació antirubeòlica a Espanya

- 1972, Illes Balears: vacuna antirubeòlica a nines d'11 anys, 1 dosi.
 - 1979: inclosa en el calendari de vacunació infantil a tot Espanya.
- 1980, Illes Balears: vacuna triple vírica (TV, xarampió, rubèola, parotiditis) a tots els infants de 15 mesos, 1 dosi.
 - 1981: inclosa en el calendari de vacunació infantil a tot Espanya.
- 1992, Illes Balears: 2a dosi de TV a tots els infants als 12 anys.
 - 1995: inclosa en el calendari de vacunació infantil a tot Espanya entre els 11 i els 13 anys.
- 1999: 2a dosi als 6 anys.
- 2012: 1a dosi als 12 mesos.
- 2014: 2a dosi als 3 anys.

Vacunació d'adults a Espanya:

- ❑ (2004) persones adultes susceptibles nascudes a partir de 1971.
- ❑ (2018) calendari de vacunació adult: persones adultes susceptibles nascudes a partir de 1970.

Epidemiologia.

13

Resultat de la història natural de la malaltia + altes cobertures de vacunació mantingudes durant anys.

➤ Taxa de reproductibilitat alta (5-7 casos)

➤ Immunitat duradora.

➤ Vacunació sistemàtica amb alta cobertura

➤ Era prevacunació:

- Malaltia típicament infantil, amb el 80-90 % d'adults joves immunes.
- Onades polianuals, a la primavera, en intervals de ± 7 anys, en haver-hi acumulació de susceptibles.

➤ Actualment:

- Molt baixa incidència.
- Adults joves procedents de països amb baixa cobertura de vacunació d'aquestes cohorts.
- Evolució a brots autolimitats i sense patró estacional/anual.

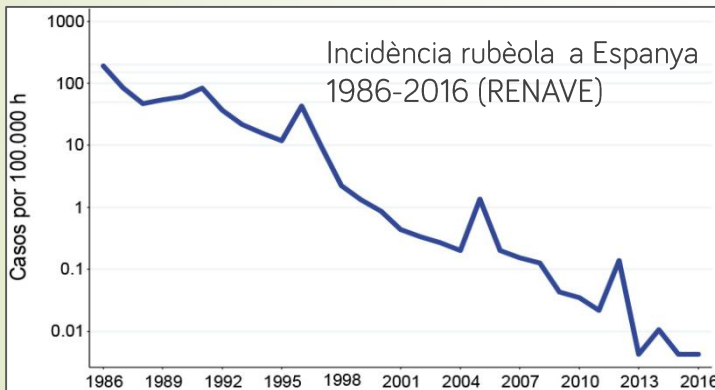


Tabla 1. Síndrome de rubéola congénita. Casos por comunidad autónoma y año de declaración. España, 1997-2016**

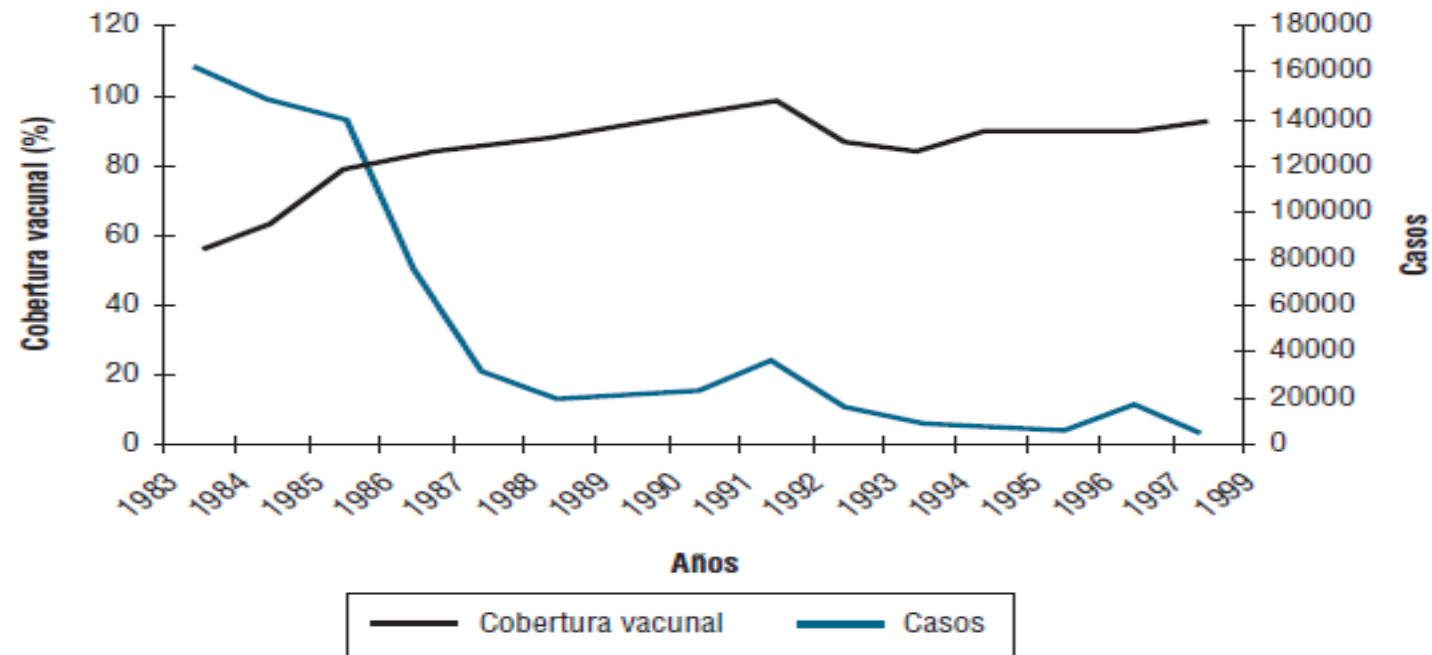
CC.AA.	Año											Total
	1997	1998	1999	2002	2004	2005	2008	2009	2012	2013	2014	
Andalucía					1*		1*				1	3
Asturias									2*			2
Canarias	1*	1*										2
Cataluña	1				1	1						5
Castilla-La Mancha										1		2
Galicia												1
Madrid												4
Murcia												1
País Vasco								1				1
Valencia	1*					1						2
Total	3	2	1	1	2	6	2	1	3	1	1	23

Mares no vacunades, 70 % procedents de països amb baixa cobertura de vacunació d'aquestes cohorts.

Incidència i vacunació

Figura 1

Casos declarados de rubéola, España 1983-1999
Incidencia anual y cobertura de vacunación.



Vigilància de la rubèola a Espanya, gen.-oct. 2019

CLASIFICACIÓN DE LOS CASOS SOSPECHOSOS DE RUBÉOLA
Casos acumulados desde 01/01/201 hasta 03/11/2019 (Semana 44)

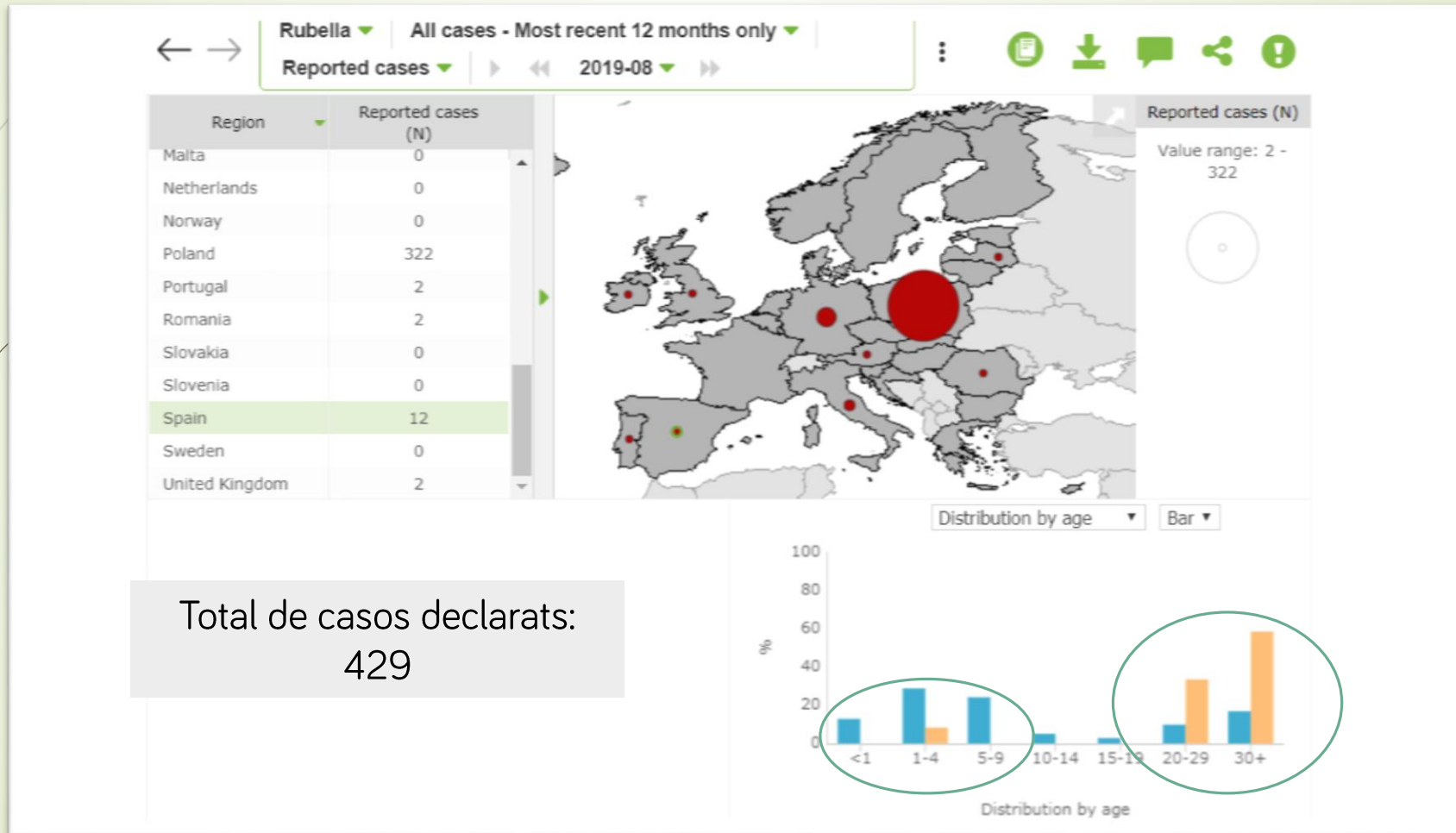
CC.AA	Casos notificados	En Investigación	Casos Confirmados				Casos descartados				
	Total	Total	Laboratorio	Vínculo	Clinica	Total	Sarampión	Casos Vacunales	Otro Diagnóstico	Sin Diagnosticar	Total
ANDALUCIA	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ARAGÓN	6	-	-	3	-	3	-	-	-	-	-
ASTURIAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BALEARES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CANARIAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CANTABRIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C. LA MANCHA	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CASTILLA Y LEÓN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CATALUÑA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C. VALENCIANA	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
EXTREMADURA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GALICIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MADRID	3	-	-	-	-	-	-	1	-	2	3
MURCIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NAVARRA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAIS VASCO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RIOJA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CEUTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MELILLA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	14	0	0	3	0	3	0	1	0	10	11

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de Vigilancia de Rubéola. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, 2013 http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf

Brot de rubèola en adults, iniciat al desembre de 2018, amb un total de 12 casos.
Relacionat amb la importació, va afectar persones no vacunades, 10 de nascudes fora d'Espanya.

- ❑ **Rubèola congènita:** detecció d'un cas, infant procedent d'Algèria, ja diagnosticat, en trànsit per trasllat a França. Important perquè és un criteri per demostrar la qualitat de la vigilància (alta sensibilitat del sistema).

Incidència a Europa (ECDC)



Immunitat contra la rubèola a Espanya

- **Nascuts abans de 1970:** immunitat per infecció natural.
- Vacunació nines 11 anys: 1979, **dones nascudes 1968-1979** (40-51 anys el 2019).
- Vacunació universal als 15 mesos (12 mesos el 2012): 1981, **nascuts a partir del 1980** (< 40 anys el 2019).

<i>Territori</i>	<i>Any</i>	<i>Població</i>	<i>Seroprevalença rubèola</i>
Espanya	1995	2 a 39 anys (nascuts 1957-1994)	Prevalença mínima i màxima: 93,8 – 97,9 %
País Basc	2009	2 a 59 anys (nascuts 1950-2007)	Prevalença mínima i màxima: 93,8 – 98,9 %
Galícia	2013	18 a 68 anys (nascuts 1957-1994)	96,9 % Prevalença mínima i màxima: 95,3 – 99,6 % Dones: 97,2 – 99,2 %
Comunitat de Madrid	2015	2 a 60 anys (nascuts 1955-2013)	97,2 % Dones 16-49 anys: 98,0 % • Autòctones: 98,6 % • No autòctones: 95,9 %

Distribució de la immunitat per sexe i grup d'edat

Nascuts 1978-1988:
cohorts amb baixes
cobertures TV, possiblement
repesca major de dones

Táboa 4. Seroprevalencia (%) de anticorpos (≥ 4 mUI/ml) fronte á rubéola por idade e sexo. Galicia 2013.

Idade (en anos)	Todos		Homes		Mulleres	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
18-24	99'3	98'6 - 100'0	99'4	98'5 - 100'0	99'2	98'1 - 100'0
25-29	96'9	95'3 - 98'4	95'6	93'1 - 98'2	98'1	96'3 - 99'8
30-39	95'3	93'5 - 97'1	93'3	90'4 - 96'3	97'4	95'4 - 99'5
40-64	97'2	96'1 - 98'3	97'3	95'7 - 98'8	97'2	95'7 - 98'7
18-64	96'9	96'1 - 97'7	96'3	95'1 - 97'5	97'5	96'5 - 98'6

BEG 2014; vol. XXVI, nº 4

Eliminació de la rubèola: objectiu OMS Europa

- 2003: incorporació de l'eliminació de la **rubèola congènita** al Pla Estratègic per Eliminar el Xarampió. Epidemiològica: exhaustivitat, especificitat, detecció i control ràpid de casos.
- 2005: incorporació de l'eliminació de la **rubèola** al Pla:
 - Interrupció de la circulació del virus salvatge.
 - Cobertura de vacunació > 95 % amb 1 dosi de vacuna antirubeòlica.
 - Reforçament de la vigilància brots, caracterització de genotips circulants.

Vigilància de la rubèola

► Objectius:

- Detecció ràpida de casos: declaració obligatòria urgent (sospita, definició de cas a: epidemiologia.caib.es)
 - Control de contactes
- Assegurament de la sensibilitat del sistema
 - Detecció d'exanemes compatibles: es detecten tots els casos
- Assegurament de l'especificitat del sistema
 - Diagnòstic diferencial d'exanemes compatibles: es diagnostiquen i es classifiquen correctament els casos.

► Mètodes:

- Detecció ràpida
- Notificació urgent
- Recollida de mostres en temps i forma oportuns
- Recollida d'informació de cas/contactes
- Actuació: vigilància/vacunació de contactes susceptibles
- Difusió de la informació: butlletins setmanals CNE/MSAN

Accions en Salut Pública

➤ GENERAL:

1. Cribatge d'adults:

- Aplicar els criteris d'immunitat contra la rubèola:

- 1 dosi de vacuna documentada

O

- Constància documentada Ac (+)

- No s'ha de fer determinació Ac si hi ha certesa de vacunació amb 1 dosi.

2. Vacunació de susceptibles nascuts a partir de 1970:

- 1 dosi de vacuna TV (se n'administren 2 per la necessitat de cobrir xarampió).

- No està justificat administrar 3a dosi encara que s'hagin determinat anticossos i han estat negatius.

➤ EMBARASSADES:

1. Aplicar els criteris del cribatge d'adults.

2. Detecció d'embarassada susceptible:

- Actualment al nostre medi el risc d'infecció és mínim: informar-la.

- Vacunar en el postpart immediat.

- Vacunar contactes susceptibles (a partir dels 12 mesos, edat de la 1a dosi al nostre calendari).

Infecció durant l'embaràs

1. Valorar el risc d'exposició:

- Viatges a països endèmics?
- Context de brot?
 - Evitar contacte amb persones amb erupcions compatibles.
 - Vacunar contactes.

2. Sospita d'infecció/contacte cas:

- Aplicar el protocol de diagnòstic de laboratori amb rigor.

Diagnòstic

Prova	Inici	Desaparició	
IgM	3 dies posterupció	4-12 setmanes	Disminució a ½ cada 3 setmanes.
IgG ELISA	5 – 8 dies posterupció	Llarga durada (anys)	Nivells molt variables, pot ser indetectable. No és útil per diagnosticar infecció aguda si no es demostra augment del títol AC x 4

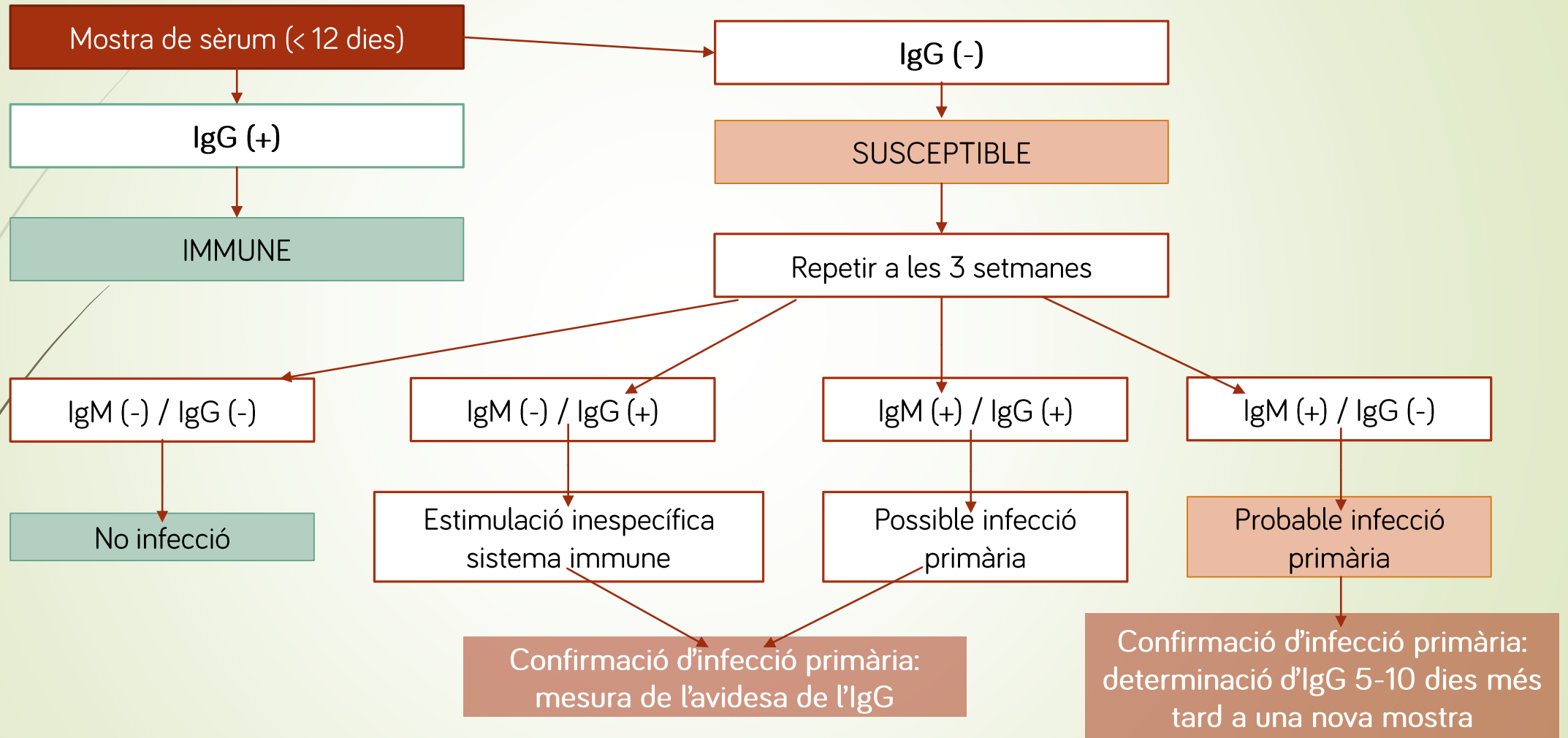
A països on el virus de la rubèola ha desaparegut pràcticament, fins i tot el context d'una erupció clínicament compatible, tant la seroconversió com la positivitat d'IgM s'han d'interpretar amb cautela:

- ✓ *IgM: positiva a infecció aguda, però també ho pot ser en altres situacions (vacunació, estimulació inespecífica del sistema immune), pot persistir a baixes concentracions durant anys i es pot positivitzar a reinfeccions.*
- ✓ *Negativitat d'IgG a vacunats: no sempre indica susceptibilitat, s'hauria de confirmar amb proves més precises.*

És necessari confirmar amb altres proves més específiques: avidesa de la IgG o immunotransferència

avidesa	interpretació
Baixa	Infecció primària (< 1-3 mesos)
Alta	Exclou la infecció primària (< 3 mesos)
Molt baixa	Interpretar amb cautela, no és determinant

Seguiment de dones no vacunades, amb sospita de rubèola o exposades durant l'embaràs



Presa de decisions

- **Informar de risc** segons el trimestre.
- **Valorar la interrupció voluntària de l'embaràs (IVE).**
- **És útil administrar immunoglobulina inespecífica?**
 - A dosis altes (0,55 ml/kg de pes) i en les primeres 72 hores després de l'exposició pot disminuir la clínica de la malaltia, la virèmia i la taxa d'excreció del virus.
 - L'absència de símptomes en una dona que ha rebut Ig inespecífica **no garanteix que s'hagi evitat la infecció fetal.**
 - Es pot valorar si l'embarassada decideix no sotmetre's a una IVE.
- **Vigilància i diagnòstic** precoç d'anomalies.

Gràcies per l'atenció

