



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

## ***Cribratge i recomanacions de vacunació enfront de la rubèola en persones adultes.***

**Comitè assessor de vacunacions de les Illes Balears, abril 2019**

### **Grup de Treball:**

**Coordina: Antònia Galmés Truyols**

### **Autors:**

**Antònia Galmés Truyols**

**Jaume Giménez Duran**

**Pilar Laínez Ibáñez**

**Jaume Pons de Ves**

## **Introducció.**

La rubèola generalment és una malaltia benigna que cursa amb febre i exantema maculopapular difús. La seva importància consisteix en la capacitat per produir anomalies en el desenvolupament del fetus, i pot produir avortament, mort fetal o anomalies congènites en el nou-nat (síndrome de rubèola congènita o SRC) si la infecció es produeix en una dona embarassada. El risc i gravetat de la infecció congènita depèn del moment en que s'infecti l'embarassada. La SRC, en països en què la rubèola no s'ha controlat, és una causa important de deficiència auditiva i visual i de retard mental. El manteniment de les activitats de vigilància epidemiològica i el desenvolupament d'estratègies com els programes de vacunació són fonamentals per abordar el control de la SRC, d'acord amb les recents recomanacions de l'OMS "Aconseguir l'eliminació del xarampió i la rubèola en almenys cinc regions de l'OMS".

A Espanya la vacuna enfront de rubèola en la seva forma monovalent es va introduir el 1978 a nines als 11 anys d'edat amb la finalitat de prevenir la SRC<sup>1</sup>. La vacuna triple vírica (xarampió, rubèola i parotiditis) es va introduir el 1981 en el calendari de vacunació per a ambdós sexes i el 1995 se'n va afegir una segona dosi als 11-13 anys, sobretot amb la finalitat de fer una recaptació dels al·lots i al·lotes que no havien estat vacunats a la infància i millorar cobertures, a més de corregir possibles fallides primàries sobretot enfront al component xarampió. Més endavant aquesta segona dosi es va avançar als 6 anys (1999) i als 3-4 (2016). Per tant, les persones nascudes a Espanya a partir de 1981 haurien de tenir administrades dues dosis de vacuna triple vírica (TV) i les dones nascudes entre 1967 i 1980 almenys una de rubèola.

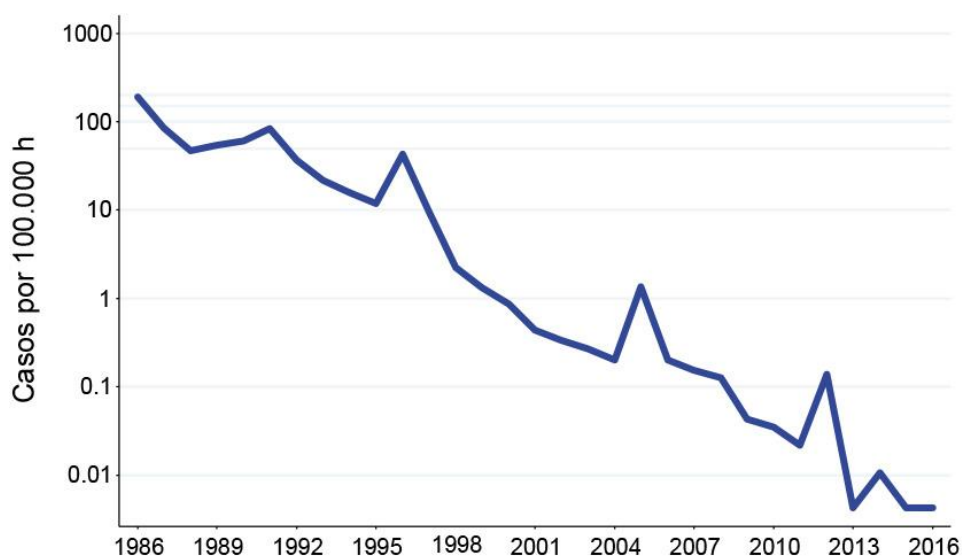
Tot i els elevats percentatges de població protegida, la gravetat de la malaltia fetal obliga a assegurar la immunitat durant l'embaràs i, per tant, durant l'edat fèrtil en dones.

L'objectiu d'aquest document és presentar un protocol de vacunació de rubèola clar, amb pautes adequades a cada situació i, específicament, en les dones d'edat fèrtil amb major risc d'exposició a la infecció.

## **Epidemiologia.**

Segons l'informe anual de Vigilància Epidemiològica de Malalties Transmissibles, del Centre Nacional d'Epidemiologia de l'Institut Carlos III (CNE-ISCIII) corresponent a l'any 2015, la rubèola es manté a Espanya en nivell d'eliminació<sup>2</sup>. Des de l'any 2009 (vegeu figura 1) la incidència anual de rubèola ha estat inferior a 1 cas per milió d'habitants, excepte l'any 2012 en que va haver un petit brot, amb 1,4 casos per milió (darrer any publicat, 2016<sup>3</sup>). No s'han notificat casos de rubèola congènita des de 2015. Al 2018 se'n va notificar un brot amb 12 casos, 10 dels quals nascuts fora d'Espanya i tots ells sense antecedent de vacunació. A les Illes Balears des de l'any 2007 només s'ha detectat un cas l'any 2010 i es tractava d'un home de 55 anys que treballava a l'aeroport de Palma, de manera que és molt probable que la font de la infecció fos una persona estrangera.

**Figura 1. Evolució de la rubèola, Espanya 1986-2016 (RENAVE, CNE)**



L'OMS considera proper el moment de poder declarar l'eliminació del xarampió i la rubèola d'Europa. El baix nombre de casos notificats els darrers anys suggereix escassa circulació del virus a Espanya. Al 2015 el Comitè Regional de Verificació d'OMS-Europa ha conclòs que en 24 dels 53 estats membres, entre ells Espanya, s'ha eliminat la rubèola endèmica, és a dir, que no hi ha circulació del virus a Espanya<sup>4</sup>.

L'enquesta seroepidemiològica nacional de 1996 va trobar una prevalença d'anticossos antirubèola superior al 95% però els nins de 4 i 6 anys presentaven nivells de protecció inferiors i, per això, la segona dosi de la vacuna es va avançar a l'edat preescolar (3-6 anys); a la taula 1 es mostren els resultats de l'enquesta nacional i de les més recents de comunitats autònomes.

**Taula 1. Resultats de les enquestes de seroprevalença nacional, País Basc, Galícia i Comunitat de Madrid<sup>5 6 7 8</sup>**

Territori	Any	Població	Seroprevalença rubèola.
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 % En 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 %

Les dones procedents de països amb baixa cobertura de vacunació de rubèola tenen una menor taxa de protecció. Un exemple d'aquesta situació de risc varen ser uns brots de rubèola apareguts a Madrid l'any 2003 (19 casos, una embarassada) i 2005 (460 casos, 43% dones i d'elles el 92% en edat fèrtil, algunes d'elles embarassades, amb 3 interrupcions voluntàries de l'embaràs (IVE)<sup>9</sup>. Aquests brots van afectar sobretot població immigrant llatinoamericana d'ambdós sexes i població masculina autòctona. També hem de considerar el risc que presenta la població emigrada des de països de l'est de Europa. Entre 2006 i 2014 a Espanya s'han notificat 8 infants amb SRC, tots ells fills de dones procedents de països amb altes taxes de susceptibilitat a la rubèola que es van contagiar al viatjar al seu país d'origen o en contacte amb les comunitats d'aquest.

### **Bases immunològiques de la protecció. Resposta humoral i cel·lular, memòria immunològica.**

Els virus són microorganismes intracel·lulars, endocitats a través de receptors específics que utilitzen la maquinària de la cèl·lula hoste. Un cop a l'interior interfereixen el desenvolupament normal d'aquesta, que mor alliberant nous virus al compartiment extracel·lular. La vacuna enfront de la rubèola s'elabora amb virus vius atenuats per la qual cosa és capaç d'induir una resposta immunitària innata i adaptativa similars a les del quadre infecció.

#### **1. RESPOSTA immunitària INNATA DAVANT VIRUS:**

El reconeixement inicial del virus el realitzen receptors del sistema immune innat que indueixen l'activació de factors de transcripció i la consegüent secreció de mediadors inflamatoris (TNF, IL-1, IL-6, IFN tipus I). Aquesta resposta inicial afavoreix la posada en marxa de la resposta immunitària adaptativa i la inhibició de la replicació viral. Com més gran i més prolongada sigui la presència d'antigen, com passa tant en la infecció natural com en la vacunació amb virus vius, més gran serà l'activació de receptors del sistema immunitari innat i més eficaç i duradora la subsegüent resposta adaptativa.

Finalment, cèl·lules citotòxiques com les "natural killer" (NK) eliminaran cèl·lules infectades, que reconeixeran per la disminució de molècules d'HLA de classe I.

#### **2. RESPOSTA immunitària ADAPTATIVA DAVANT VIRUS:**

La resposta adaptativa està mediada per anticossos que bloquegen el virus present en l'espai extracel·lular i per cèl·lules citotòxiques, majoritàriament CD8, que reconeixen pèptids virals presentats per molècules d'HLA de classe I de la cèl·lula infectada. És a dir, la resposta citotòxica actua sobre la cèl·lula hoste infectada pel virus.≠

Per a l'òptima producció de limfòcits B de memòria i cèl·lules plasmàtiques capaços de desenvolupar una resposta específica en anticossos d'alta afinitat és necessària la col·laboració del limfòcit B amb el limfòcit T específic d'antigen, especialment el limfòcit T fol·licular, al centre germinal. Els anticossos creats han de poder neutralitzar amb la major especificitat i afinitat possible la dispersió del virus per l'organisme.

Per a què les cèl·lules CD8 citotòxiques s'activin de manera adequada és necessària la col·laboració del limfòcit T CD4 "helper", capaç de produir citocines que activen les

cèl·lules T CD8 citotòxiques (IL-2, IL-12, IL-15, IL-21) o estimulant cèl·lules presentadores d'antigen capaces d'activar limfòcits T CD8 citotòxics mitjançant la presentació d'antígens virals en presència de senyals coestimuladores.

La vacunació amb virus vius atenuats constitueix una de les estratègies més eficaces per a l'obtenció de respostes humoral i cel·lular duradores. L'avantatge d'aquest tipus de vacunes és el desenvolupament d'una resposta innata i adaptativa humoral i cel·lular similars a la induïda per la pròpia infecció. Encara que ambdues respostes, humoral i cel·lular, són importants per a la protecció davant futures exposicions al virus, l'avaluació de cadascuna d'elles és diferent. Mentre que la determinació de nivells d'anticossos específics és viable des del punt de vista tècnic en laboratoris assistencials, l'avaluació de la resposta cel·lular és més complexa i de difícil realització en aquests laboratoris. Per aquest motiu la base de l'estudi de la resposta immunitària es fonamenta en la determinació d'anticossos específics enfront d'antígens virals o vacunals.

La seroconversió enfront de la rubèola després de la primera dosi de la vacuna triple vírica passa en percentatges propers al 100% d'individus vacunats<sup>10 11</sup>. Independentment de variacions individuals, hi ha una disminució progressiva del títol d'anticossos en els individus vacunats. En un estudi recent Seagle E.E. i col·laboradors van observar una disminució progressiva en el títol d'anticossos enfront de rubèola després de rebre la segona dosi de vacunació<sup>12</sup>.

Les citoquines produïdes després de l'administració de la vacuna enfront de la rubèola indiquen un patró de resposta Th1 amb producció d'IL-2, IFN-gamma i, en menor mesura, IL-12 enfront d'una menor resposta Th2 amb mínima producció de IL 10, IL-4 i IL-5<sup>13</sup>. No obstant això, hi ha escassa correlació entre marcadors d'immunitat cel·lular (secreció de citocines) i nivells d'anticossos.

Hi ha múltiples factors genètics, d'exposició a l'antigen, sexe, raça, etc. que poden afectar la resposta enfront de la rubèola. Entre els factors genètics s'ha estudiat la variabilitat en els gens del complex principal d'histocompatibilitat i la resposta a la vacunació<sup>14 15</sup>.

Tot i els estudis de múltiples factors genètics (complex principal d'histocompatibilitat, patró de citoquines, etc.) l'estudi de la resposta humoral (presència de nivells d'IgG enfront del virus de la rubèola) és el principal paràmetre utilitzat per avaluar la resposta enfront del virus i el grau de protecció. No obstant això, donada la possibilitat que hi hagi protecció enfront del virus en individus amb baixos nivells d'anticossos i de l'existència de reinfecció en individus prèviament vacunats o infectats, s'han d'avaluar altres factors que en el futur puguin predir una deficient o adequada resposta davant del virus independentment del títol d'anticossos específics.

## Vacunació antirubeòlica<sup>16 17</sup>

### 1. Vacuna:

La vacuna antirubeòlica és una vacuna de virus vius de la rubèola atenuats. La soca més utilitzada als països occidentals és una soca atenuada en fibroblasts diploides humans.

Al nostre àmbit no està disponible com a vacuna monocomponent, sinó combinada amb els components xarampió i parotiditis (triple vírica) o xarampió, parotiditis i varicel·la (tetravírica). Les dosis mínimes són de 1.000 Unitats Formadores de Colònies i la via d'administració és la intramuscular.

### 2. Resposta a la vacunació:

La vacunació indueix la producció de anticossos IgM i IgG, resposta cel·lular i resposta secretora d'IgA a nasofaringe. Més del 97% d'individus han seroconvertit a les 3-4 setmanes després de la vacunació, i quasi la majoria mantenen nivells d'anticossos als 2 anys. Amb la segona dosi la seroconversió augmenta a més del 99%. La resposta és similar a partir dels 9 mesos de vida. No hi ha interferència amb anticossos materns, ja que aquests desapareixen als 2 mesos de vida. La secreció nasofaríngia d'IgA reduiria la probabilitat de reinfeccions pel virus salvatge en vacunats.

La vacunació proporciona una bona immunitat de grup. En poblacions amb cobertures de vacunació del 75% s'ha vist una eficàcia enfront a la rubèola clínica del 95% i pràcticament del 100% enfront a la rubèola confirmada per laboratori.

Després de la vacunació (dies 7-11) hi ha un període de virèmia, baixa i inconstant, i amb més freqüència excreció faríngia (dies 7-21). No s'ha pogut demostrar difusió a partir de persones vacunades durant la fase d'excreció.

En un percentatge reduït de casos (menys del 5%) els títols d'anticossos es redueixen amb el temps. No obstant això, el llarg període d'incubació de la infecció (14-21 dies) possibilita una resposta anamnèstica cel·lular a partir d'una possible infecció en persones vacunades. La segona dosi de vacuna no s'ha demostrat necessària, però al nostre àmbit s'administra sempre perquè l'únic preparat disponible és la vacuna combinada trivalent (xarampió, rubèola i parotiditis) o tetravalent (xarampió, rubèola, parotiditis i varicel·la), de la qual se n'ha d'administrar una segona dosi per la resta de components. La manca de seroconversió després d'una segona dosi pot posar en evidència una tolerància als antígens del virus de la rubèola, fenomen que es veu a supervivents de la síndrome de rubèola congènita i, per tant, una tercera dosi no seria útil per obtenir resposta immune.

### 3. Efectes adversos:

El més freqüent és el desenvolupament d'una rubèola lleu després de la primera dosi, que augmenta amb l'edat: és pràcticament absent a infants petits, mentre que pot arribar al 50% a partir dels 30 anys.

Pel que fa a reaccions adverses greus, que són molt rares, poden aparèixer artritis aguda o crònica, trombocitopènia i neuropaties, però no s'ha pogut demostrar relació causal de la vacunació amb la trombocitopènia i les neuropaties. Pel que fa a les artritis i artràlgies (3 casos per milió de vacunats), constitueixen la reacció adversa més

important el possible mecanisme seria la infecció sinovial pel virus vacunal i augmenten amb l'edat de l'individu vacunat, igual com passa amb la infecció natural. El mecanisme d'inflamació articular seria la infecció del teixit sinovial pel virus vacunal.

#### 4. Indicacions:

La rubèola és una malaltia sotmesa a un pla d'eliminació de l'OMS i, per tant, un dels objectius de la vacunació és la interrupció de la circulació del virus salvatge, cosa que exigeix cobertures de més del 95%, homogènies en el territori i mantingudes. Per tant la vacunació hauria d'incloure totes les persones que compleixen algun dels criteris de susceptibilitat que apareixen a la taula 2.

- Vacunació infantil: 2 dosis segons calendari establert. A les Illes Balears s'administra la primera dosi als 12 mesos de vida, combinada amb xarampió i parotiditis, i la segona als 3 anys, combinada amb xarampió, parotiditis i varicel·la.
- Adolescents: tots els adolescents han d'haver rebut les 2 dosis de la vacuna abans dels 14 anys, moment en què al nostre sistema públic passen de Pediatria a Medicina de Família.
- Adults: tots els adults nascuts a partir del 1971 que compleixen criteris de susceptibilitat s'haurien de vacunar amb 2 dosis de vacuna triple vírica, amb un interval mínim d'un mes entre les dues dosis.
- Dones amb risc augmentat d'exposició al virus de la rubèola nascudes abans del 1971, que compleixen criteris de susceptibilitat i amb edat fèrtil: s'han d'aplicar els criteris de l'apartat anterior.

#### Taula 2. Criteris de susceptibilitat per a la rubèola.

No complir **cap de les dues** condicions següents:

- Documentació escrita d'haver rebut una dosi de vacuna enfront de la rubèola o de vacuna triple vírica.
- Evidència d'immunitat pel laboratori.

#### 5. Contraindicacions i precaucions:

- Hipersensibilitat a algun component del preparat utilitzat (consultar fitxa tècnica)
- Embaràs, ja que hi ha uns dies de virèmia després de la vacunació. Per això mateix s'ha d'evitar l'embaràs fins a un mes després de la vacunació. No obstant la virèmia, no s'han vist efectes teratògens a fills de dones vacunades durant l'embaràs per desconeixement de l'embaràs o per error en l'administració.
- Immunodeficiència humoral o cel·lular greu (primària o adquirida), p.ex., immunodeficiència greu combinada, agammaglobulinèmia i SIDA o infecció per VIH simptomàtica, o amb un percentatge de limfòcits T CD4 + específics de cada

edat en infants menors de 12 mesos: CD4 + <25%; entre 12-35 mesos: CD4 + <20%; entre 36-59 mesos: CD4 + <15%.

- Malaltia febril aguda greu.
- En relació a l'administració immunoglobulines, no s'ha d'administrar la vacuna des de 2 setmanes abans després d'iniciar un tractament amb IgG fins a 3 mesos de finalitzar-lo.
- La immunoglobulina anti-D no interfereix en la resposta immune a la vacuna.

### **Recomanacions per a població general i per treballadores de l'àmbit sanitari.**

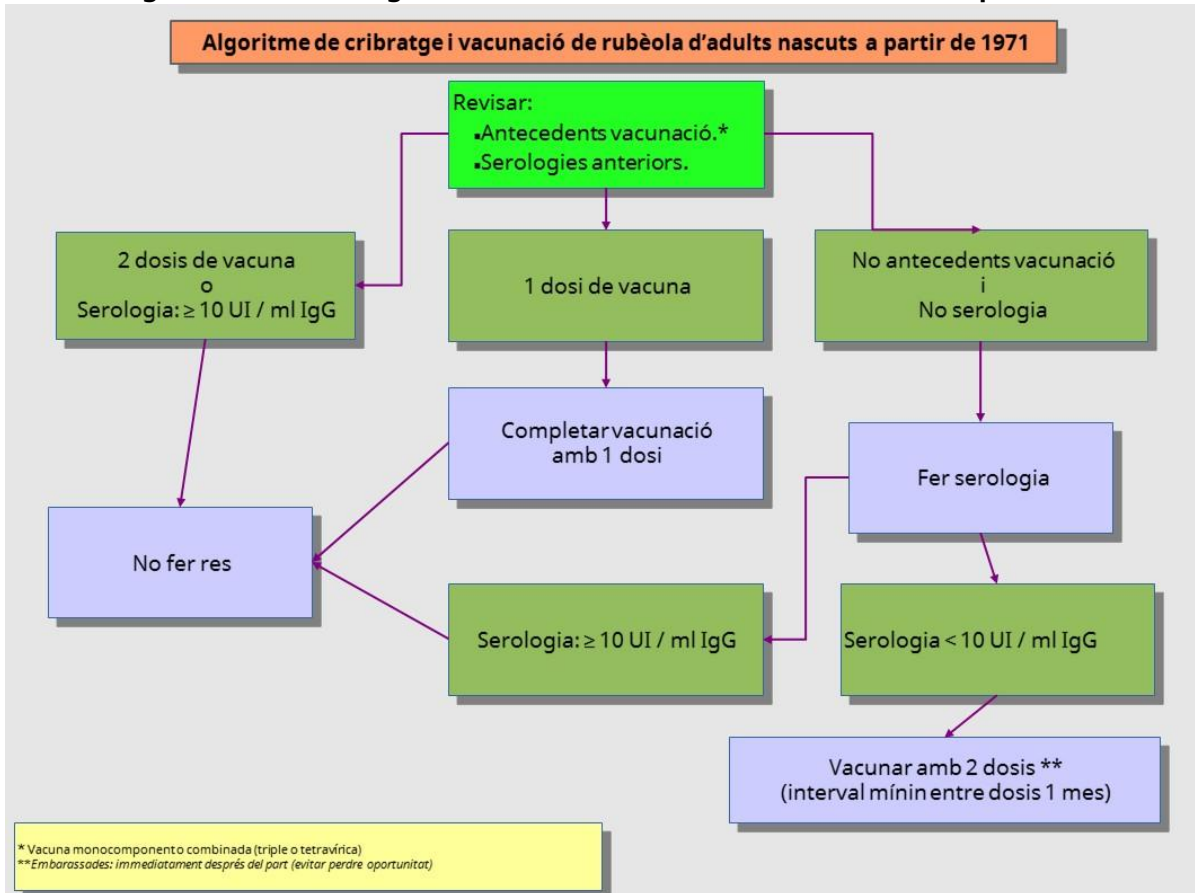
En informes de l'OMS, CDC dels Estats Units i al sumari d'evidència d'Uptodate sobre rubèola es conclou que l'eficàcia de la vacunació enfront de la rubèola a la primera dosi arriba a una seroconversió superior al 95% dels vacunats (presència de  $\geq 10$  UI / ml d'IgG antirubeòlica) amb durada permanent i al 99% amb dues dosis. Per això amb les dues dosis de vacuna TV establertes una persona pot considerar-se adequadament immunitzada.

El cribratge serològic previ a la vacunació en edat adulta només es considera cost / efectiu si no hi ha documentació adequada de la recepció de dues dosis de vacuna triple vírica i no es té confirmació serològica d'haver patit la malaltia. No es recomana de manera general per problemes de sensibilitat de les tècniques i, per tant, de la seva interpretació<sup>18</sup>. Tot i que no són infreqüents els falsos negatius, i tal com s'ha exposat abans, la memòria immunològica fa que en entrar en contacte amb el virus es reactiven els limfòcits i es produeix una resposta adequada.

L'actitud pel que fa a la vacunació en edat adulta / dones en edat fèrtil es resumeix a l'algoritme (Taula 3). Si no hi ha constància de la vacunació s'ha de fer serologia i actuar en conseqüència: administrar 2 dosis si és negativa i no fer res i és positiva. Si la pauta de vacunació està incompleta s'ha de recomanar la vacunació fins a completar dues dosis amb vacuna TV. En cas d'haver-ne rebut dues es considera immune. S'ha de recordar que l'única prova acceptable de protecció (apart de la serologia) es l'acreditació per escrit d'haver rebut almenys una dosi de vacuna. Això és important, ja que sobretot en persones immigrades, incloses les d'Amèrica Llatina i de l'Est d'Europa, l'antecedent de vacunació enfront al xarampió no suposa haver estat vacunat front a rubèola.



Taula 3. Algorisme de cribratge i vacunació de rubèola d'adults nascuts a partir de 1971.



## Referències bibliogràfiques

---

- <sup>1</sup> Lemos C, Ramírez R, Ordobas M, Herrera D, Sanz JC, García L, Martínez-Navarro F. "Brote de rubéola en la comunidad latinoamericana en Madrid, España." *Boletín Epidemiológico Semanal*, 2004, vol.12 n° 16/173-184.
- <sup>2</sup> Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2015. Madrid, 2017
- <sup>3</sup> Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2016. [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/RENAVE\\_INFORME\\_ANUAL\\_2016.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/RENAVE_INFORME_ANUAL_2016.pdf)
- <sup>4</sup> Plan de Eliminación del Sarampión, Rubéola y Síndrome de Rubéola Congénita en la Comunidad de Madrid. Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención. Primaria. Documentos Técnicos de Salud Pública n° D134, 2013.
- <sup>5</sup> Pachón I, Amela C, de Ory F, León P, Alonso M. Encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. *BES* 1998/Vol. 6/n° 10/93-104
- <sup>6</sup> Arteagoitia Axpe JM, García Calabuig MA, Sáez López I, Muniozguen Agirre N, González Sancristobal I, Dorronsoro Iraeta M, et al. I Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Vitoria: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2011. [http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones\\_departamento/es\\_def/adjuntos/salud\\_publica/seroprevalencia.pdf](http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf)
- <sup>7</sup> Enquisa galega de seroprevalencia 2013 BEG 2014; vol. XXVI, n° 4. [https://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG\\_XXVI\\_4\\_290914.pdf](https://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG_XXVI_4_290914.pdf)
- <sup>8</sup> IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública. Mayo 2015.
- <sup>9</sup> Outbreak of Rubella in the Madrid Region, Spain, 2005. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050707.asp#2>
- <sup>10</sup> Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis* 2008;197: 950-956
- <sup>11</sup> O'Shea S, Woodward S, Best JM, Banatvala JE, Holzel H, Dudgeon JA. Rubella vaccination: persistence of antibodies for 10-21 years. *Lancet* 1988; 2: 909
- <sup>12</sup> Seagle EE, Bednarczyk RA, Hill T, et al. Measles, mumps and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. *Vaccine* 2018; 36: 818-8264
- <sup>13</sup> Dhiman N, Haralambieva IH, Vierant Ra, et al. Predominant inflammatory cytokine secretion pattern in response to two doses of live rubella vaccine in healthy vaccinees. *Cytokine* 2010; 50: 24-29
- <sup>14</sup> Ovsyannikova IG, Jacobson RM, Vierkant RA, O'Byrne MM, Poland GA. Replication of rubella vaccine population genetic studies: validation of HLA genotype and humoral response associations. *Vaccine* 2009; 27: 6926-6931
- <sup>15</sup> Ovsyannikova IG, Ryan JE, Vierkant RA, et al. Influence of host genetic variation on rubella-specific T cell cytokine responses following rubella vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 3359-3366
- <sup>16</sup> Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018.
- <sup>17</sup> Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en trabajadores sanitarios. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017
- <sup>18</sup> Bouthry E, Furione M, Huzly D, Ogee-Nwankwo A, Hao L, Adebayo A, Icenogle J, Sarasini A, Revello MG, Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. 2016. Assessing immunity to rubella virus: a plea for standardization of IgG (immuno)assays. *J Clin Microbiol* 54:1720 –1725. doi:10.1128/JCM.00383-1