

# Conceptos nuevos sobre la rubéola y su profilaxis

Por el Dr.:

JAVIER MATOS

## INTRODUCCION

Excelentísimo señor, señoras y señores:

Con motivo de este acto que inaugura el curso 1968-1969, quiero expresarles mi sentido agradecimiento por haberme traído a esta presidencia. El día de la elección lo indiqué y hoy deseo quede escrito que he sentido una gran emoción y un profundo orgullo, no por ocupar este puesto, sino por haber podido comprobar cuántos y cuán buenos amigos tengo. Yo sé que el éxito no ha sido mío, y que si he tenido algún mérito ha sido el saber escoger a mis compañeros de la Junta: a ellos traslado, porque es de justicia, lo que a mí pudiera corresponderme.

He recibido esta presidencia de manos de mi predecesor, el doctor don *Luciano de la Villa*; ha sido su mandato ejemplar, como él lo es en muchos sentidos, pero especialmente por lo que ha significado de independiente y al mismo tiempo de unión para la pediatría madrileña; durante él no hemos sabido de camarillas y la Sociedad ha abierto sus puertas a todas las escuelas; de su fecunda labor nada tenemos que decir, pues está plasmada en el boletín; para él pedimos el título de presidente de honor.

No se nos ocultan las dificultades por las que atraviesan las sociedades científicas; como la prisa con que vivimos y

el mercantilismo que se aprecia en todas las manifestaciones de la vida han hecho desear la asistencia a ellas y el interés por los temas científicos.

Es nuestro propósito dar a esta querida Sociedad nuestros mejores esfuerzos para, con la ayuda de ustedes y apoyo en esta magnífica Junta Directiva, mantenerla en ese nivel que la colocaron los eminentes compañeros que nos precedieron en esta labor.

A la hora de escoger el tema para este discurso nos hemos inclinado por "Conceptos nuevos sobre la rubéola y su profilaxis", porque así podríamos transcribirles algo nuevo y aportarles nuestra modesta experiencia personal sobre el tema. Son casi siempre las circunstancias las que mandan sobre el individuo, y en este caso nuestra circunstancia es el Servicio de Pediatría de la Beneficencia Provincial; por sus peculiares características es el lugar idóneo para este tipo de observaciones, y así, hace dos años realizamos un trabajo igual sobre vacuna antisarampionosa, parecido al que antes realizara en el Servicio homónimo de Barcelona *Carbonell Juan'cc*. Antes de entrar en materia queremos agradecer al doctor *Juan Ignacio Martín Pérez* la eficaz colaboración que nos ha prestado, así como a los Laboratorios Smith, Klein y French los medios que nos han facilitado.

## La rubéola

Siendo esta enfermedad conocida desde hace más de un siglo y medio, ya que fue *Maton* quien la diferenció en 1814, de la escarlatina, ha vuelto a revivir o cobrar interés en los últimos veinticinco años; por un lado, el genial hallazgo del oftalmólogo australiano *Gregg* al intuir la relación entre las cataratas congénitas y la infección rubéolica de la madre durante los primeros periodos de la gestación. Fue el doctor *Cárdenas* quien en el mismo discurso inaugural de esta Sociedad, el 10 de noviembre de 1949, con el título "Embriopatía rubéolica" nos describió y llamó la atención acertadamente sobre este problema; por otro lado, los avances de las técnicas virológicas nos han llevado a un mejor conocimiento clínico de la enfermedad y del síndrome de rubéola congénita; a estos mismos avances debemos el disponer hoy día de una vacuna eficaz y que esperamos esté pronto al alcance de todos.

El comunicarles a ustedes cuál es nuestra experiencia personal sobre esta vacuna, a través de los trabajos que llevamos a cabo en la actualidad en el I.P.P., es el objeto principal de este discurso inaugural. Pero consideraría, mos esto frío e incompleto si no fuese precedido de una somera descripción de algunos de los conceptos más actuales de la enfermedad.

De la trascendencia que la enfermedad tiene como productora de malformaciones congénitas da una idea el hecho de que la última epidemia de rubéola en Estados Unidos, acaecida en 1964, trajo como consecuencia el nacimiento de unos 20,000 niños portadores de malformaciones congénitas.

Podríamos decir, desde un punto de vista clínico (o descriptivo), que hay dos rubéolas distintas: la adquirida y la congénita, siendo distintos los problemas que una y otra nos plantean.

## Rubéola adquirida

1. *Epidemiología.* En la mayoría de los países tiene su máxima incidencia en primavera, haciendo su aparición las epidemias cada seis o siete años. Su contagiosidad es elevada, siendo muy similar a la del sarampión; realizada en Maryland en 1967, sobre estudios serológicos, es muy demostrativa. La enfermedad es más frecuente en edades inferiores a los quince años; sin embargo, se ven más casos de rubéola que de sarampión en edades más avanzadas. Podemos ver cómo los anticuerpos neutralizantes para la rubéola se elevan de un 20 por 100, para los niños de uno a cuatro años de edad, a un 85 por 100, para las personas por encima de los diecisiete años.

Para que los resultados de una vacunación puedan ser valorados es preciso que ésta se realice sobre individuos seronegativos para comprobar más tarde la seroconversión. Al hacer la determinación de anticuerpos rubeólicos previa a la vacunación hemos encontrado los siguientes resultados:

Seronegativos . . . . .	88	50%
Seropositivos . . . . .	83	
Total . . . . .	171	

Estos resultados no son superponibles a los de Maryland, ya que aquéllos fueron obtenidos haciendo muestreo de la población en una zona suburbana y los nuestros, al haberse realizado en una institución cerrada, dependen de otros factores, como el que se haya producido una epidemia recientemente; y si bien aquéllos probablemente serían superponibles al repetirlos pasados unos años; con los nuestros no sucedería lo mismo y los resultados serían totalmente diferentes de una vez a otra.

2. *Clinica.* Poco diremos de ello que ustedes no conozcan; si algo podemos

precisar o delimitar, es gracias, una vez más, a los avances en el terreno de la virología.

El período de incubación, estadísticamente, da una media de dieciséis a dieciocho días, con unas cifras extremas de diez a veintiún días.

La duración del rash oscila entre uno y cinco días, siendo el término medio de tres días. Prácticamente todos los casos se presentan con adenopatías retroauriculares y/o suboccipitales; pero quiero llamarles la atención sobre el hecho de que estas adenopatías preceden con frecuencia en una semana al rash, lo cual puede tener interés para hacer un diagnóstico precoz cuando existe ambiente epidémico y, al reconocerlas, evitar nuevos o específicos contactos. Mayor interés que el hecho que acabamos de afrontar tiene, desde el punto de vista clínico, el haberse demostrado que el rash hace su aparición solamente en un 60 por 100 de los pacientes afectados de rubeólica. Este hecho nos hizo que, al buscar sujetos seronegativos, extrajéramos sangre a 171 cuando nos disponíamos a vacunar a 50 presuponiendo que el número de niños que habían padecido una infección inaparente sería elevado. Efectivamente, así sucedió, como acabamos de ver. En contraposición a la experiencia llevada a cabo con vacuna antisarampionosa, en la cual lo que podríamos llamar discordancia clínico-inmunológica fue solamente de 1 por 100.

El examen, las mialgias y artralgias, que con frecuencia acompañan a la enfermedad, son hechos conocidos y sobre los cuales no vamos a insistir.

### 3. Datos de laboratorio.

a) *Aislamiento del virus.* Esto se puede lograr de la nasofaringe, habiéndose aislado una semana antes y una semana o más después de la aparición del rash.

En aquellos enfermos que presentan adenopatías y no presentan rash, la aparición y desaparición del virus es variable con respecto al comienzo de las adenopatías. En un trabajo epidemiológico Sever, en la isla St. Paul, del archipiélago de Pribilof (sabido es que este tipo de trabajo siempre se ha realizado mejor en las islas apartadas), pudo aislar el virus en el 80 por 100 de los enfermos con rash y en el 50 por 100 de los que presentaron adenopatías como único síntoma. El virus, en el torrente circulatorio se encuentra dos o tres días antes de la aparición del rash, desapareciendo rápidamente el día que brota el exantema. De estos hechos podemos fácilmente deducir que el niño afecto de rubeola es contagioso desde unos días antes de la aparición del cuadro clínico de la enfermedad, de aquél que el aislamiento una vez que se han hecho presentes los primeros síntomas rara vez resulta eficaz.

b) *Diagnóstico serológico.* Tiene gran importancia para confirmar el diagnóstico y separar esta enfermedad de todo el amplio grupo de exantemas medicamentosos, alérgicos, bacterianos y víricos. Cuatro son las pruebas más importantes: b) la inhibición de la hemaglutinación (I.H.); c) la de los anticuerpos fluorescentes (A.F.), y d) de la fijación del complemento (F.C.). Cada una de estas técnicas tiene su indicación e interpretación; así, tenemos que la fijación del complemento es un indicador muy cierto de que ha habido una infección reciente; sin embargo, no nos es útil para indicarnos la susceptibilidad o inmunidad del individuo, ya que la duración de la positividad pasado el período agudo es variable. Asimismo podemos afirmar que es interesante, con vistas al diagnóstico, el conocer la cadencia con que estas reacciones van apareciendo. La prueba de neutralización,

el de los anticuerpos fluorescentes y el de inhibición de la hemaglutinación suelen ser evidentes ya el primero y segundo día del rash, mientras el de fijación del complemento no aparece hasta dos o cuatro días después del rash. Por ello esta última prueba es muy útil en los casos en que el rash hizo su aparición hace ya unos cuantos días y es demasiado tarde para detectar la seroconversión por otros procedimientos. En otras palabras: para un diagnóstico serológico correcto será preciso hacer una doble determinación a partir del momento de aparición del rash; la primera nos dará una inhibición de la hemaglutinación positiva y una fijación del complemento negativa; pasados unos días (dos o tres semanas), al repetir la prueba ambas serán positivas si el exantema es rubéolico.

De lo hasta aquí expuesto en materia de laboratorio podemos deducir:

- 1) Que si bien un diagnóstico cierto se puede tener con el aislamiento del virus a partir de las secreciones nasofaríngeas haciendo la toma al iniciarse el rash, el resultado del cultivo no lo sabremos hasta pasadas de dos a seis semanas.
- 2) La determinación de anticuerpos tomando dos muestras de suero, será útil cuando la primera se haya obtenido al comienzo de la sintomatología y la segunda dos o tres semanas después.
- 3) La rubéola sin rash es frecuente, pero en los niños mayores y adultos existen prácticamente siempre adenopatías.
- 4) El diagnóstico de rubéola, cuando la única manifestación han sido los infartos ganglionares, puede confirmarse con aislamiento del virus únicamente en un 50 por 100 de los casos. El diagnóstico se hará con mayor certeza con el estudio de los anticuerpos.

### *Conducta ante la mujer embarazada*

Aunque no es nuestra directa incumbencia, no pocas veces nos vemos obligados a opinar o dar un consejo ante la posible infección de una madre gestante en ambiente epidémico de rubéola. Estadísticamente podemos hacer algunas consideraciones según estudios realizados, en los Estados Unidos, solamente una de cada cinco mujeres en esta edad es susceptible de contraer la enfermedad; no todas las gestantes susceptibles que se exponen al contagio durante una epidemia se infectan; solamente un 9 por 100 del total contraen la enfermedad, de las cuales un 6 por 100 lo hacen en la forma subclínica y un 3 por 100 padecen una verdadera rubéola. También podemos asegurar que el riesgo de daño para el embrión va disminuyendo conforme avanza el período de gestación. Tomando como base los defectos congénitos que con más frecuencia aparecen (cataratas, sordera y cardiopatías), se puede ver que entre la primera y cuarta semanas el porcentaje de afectos rebasa al 30 por 100, para declinar, entre la décimotercera y la décimosexta semana, a un 5 por 100 solamente. En los países en que por sus convencimientos religiosos, o por la falta de los mismos, está permitido el aborto terapéutico, lo llevan a cabo tras comprobar la seroconversión mediante las pruebas de laboratorio antes descritas. En nuestro caso, la única arma eficaz que poseemos es la gammaglobulina hiperinmune; ésta se debe administrar a la madre tan pronto como se tiene conocimiento del contacto; la dosis recomendada es de 20 cc. de un lote que se conozca posee un título alto de anticuerpos específicos. Se ha podido comprobar que la administración de gammaglobulina no se refleja en la elevación de los anticuerpos del suero. La eficacia

de esta profilaxis ha sido tema muy debatido y por el momento no resuelto. Un estudio de Brody y colaboradores ha demostrado una reducción del 50 por 100 en la aparición de la infección de los niños cuando se les administra gammaglobulina a dosis de 0.5 cc./kg. de peso.

Para Green, la administración de gammaglobulina hace disminuir la aparición del rash, pero no previene la infección. En general, los resultados de la mayoría de los estudios realizados en mujeres gestantes han evidenciado una disminución en la aparición del síndrome de rubéola congénita cuando se administró correctamente gammaglobulina. El principal argumento para utilizar esta medicación es que algunas veces evitará la infección materna y, por tanto, sus efectos sobre el feto. El argumento en contra que se podría esgrimir es que la infección quedaría enmascarada por la atenuación de la sintomatología, sin que hubiésemos llevado a cabo ninguna protección del feto, pero en el caso nuestro, como antes hemos indicado, no podemos hacer otra cosa.

No vamos a entrar en los detalles clínicos ni en el diagnóstico diferencial de la enfermedad, por ser de todos conocidos; solamente insistiremos en que un rash que no se acompaña de adenopatías es poco probable que sea una rubéola. Un punto de interés sobre el que se ha llamado recientemente la atención ha sido la dificultad que existe en diferenciar la rubéola subclínica, cuya única manifestación son las adenopatías, de algunos casos de mononucleosis infecciosa: tienen especial interés los casos denominados "heterófilonegativos", ya que puede tratarse de toxoplasmosis, enfermedad de inclusión citomegalia, u otras afecciones maternas que representan un serio peligro para el feto.

Para terminar esta parte, diremos que parece cierto que la gammaglobulina carece de valor cuando la sintomatología clínica de rubéola se ha hecho evidente.

Digamos también que la rubéola produce de un 10 a un 15 por 100 de abortos espontáneos.

### *Rubéola congénita*

El diagnóstico de síndrome de rubéola congénita en un niño se basa en el antecedente de infección materna más la aparición de uno o varios de los siguientes síntomas:

1. *Sordera*; no suele ser total y no se hace evidente hasta pasados meses o incluso años.
2. *Cataratas*; son de tipo nuclear y bilaterales en el 60 por 100 de los casos.
3. *Coriorretinitis y microftalmia*.
4. *Cardiopatías congénitas*; las más frecuentes son el conducto arterioso persistente y la estenosis de la pulmonar. Los soplos que alguna vez no se auscultan al nacer son evidentes una semana después.
5. *Retraso psicomotor*, frecuentemente asociado con microcefalia.
6. *Retraso en la dentición e hipoplasia del esmalte*.

Estos seis datos que acabamos de exponer corresponden a lo que pudiéramos etiquetar de concepto clásico; pero en la epidemia antes mencionada, sufrida en 1964 por los Estados Unidos, se estudiaron miles de niños y a los síntomas de enunciar se añadió una nueva sintomatología que, junto con la anterior, ha constituido el denominado "expended rubella syndrome"; quizás una traducción más o menos correcta sería la de "síndrome de rubéola congénita" queriendo con ello significar que no se trata de las secuelas remotas de una infección fetomaterna sino de una infec-

ción actual en plena evolución a lo largo de los primeros meses de la vida. Estos nuevos "hechos" añadir a los ya dichos son los siguientes:

1. *Peso escaso al nacer.* Aun con una duración del embarazo normal, el peso es inferior a los 2,500 kg.; esto es debido a un retraso en el crecimiento intrauterino.
2. *Sintomatología* por parte del sistema nervioso que pone de manifiesto la existencia de una encefalitis, con aumento de las proteínas, pleocitosis y convulsiones.
3. *Hepatoesplenomegalia* reflejo de una hepatitis que se acompaña con frecuencia de ictericia.
4. *Trombocitopenia persistente.* Pettequias y recuentos de plaquetas con cifras inferiores a las 90,000 son corrientes; sin embargo, diátesis con hemorragias importantes son muy raras.
5. *Púrpura trombocitopénica neonatal.* No suele estar presente en el momento del nacimiento, pero se pone de manifiesto dentro de las veinticuatro horas; suele ser más evidente en la cara y en la porción superior del tronco.
6. *Neumonitis intersticial.*
7. *Manifestaciones radiológicas de los huesos largos,* especialmente en las metafisis distales del fémur y proximal de la tibia.
8. *Anemia.* Caracterizada por hiperplasia eritroide, normoblastos y reticulocitosis.
9. *Linfocitopenia.*
10. *Afectación miocárdica.* Suele ponerse de manifiesto por insuficiencia ventricular izquierda que no responde a las terapéuticas más enérgicas. El C.E.G. es similar al de los infartos. Se pueden ver focos de necrosis sin inflamación.

### *Glaucoma e hipoplasias del iris*

Muchos de estos problemas se resuelven en las primeras semanas de la vida; sin embargo, la tasa de mortalidad en los niños afectados es elevada, oscilando un 14 y un 29 por 100, según los estudios.

### *Supervivencia del virus*

Resulta importante el conocer algunos detalles a este respecto, ya que lo que sucede en esta infección no se ve en otras viriasis o enfermedades infecciosas, teniendo gran trascendencia desde el punto de vista higiénicosanitario. Así, se ha comprobado que el niño congénitamente infectado puede albergar el virus durante semanas o meses. En los niños que se contagiaron durante el primer trimestre de la gestación, el virus se puede aislar de la nasofaringe durante el período neonatal en el 90 por 100 de los casos. Se ha aislado igualmente en la orina, médula ósea, sangre, heces y líquido cefalorraquídeo, siendo este último el sitio más indicado para seguirlo durante un largo período de tiempo.

En las secreciones nasofaríngeas puede perdurar el virus semanas o meses, como acabamos de decir, siendo estos niños una fuente de contagio para las personas susceptibles, representando un peligro para el personal hospitalario. En un estudio de *Cooper y Krugman*, el 63 por 100 de los niños dieron cultivos positivos al mes de edad, pero esta cifra descendió al 7 por 100 al repetirlos entre los diez y trece meses.

El hecho de que durante esta tan prolongada infección, que nos atreveríamos a catalogar de crónica, existen en el niño tasas elevadas de anticuerpos específicos plantea importantes problemas inmunitarios en cuyo detalle no vamos a entrar. Diremos únicamente que

el hallazgo de títulos altos de IgM en el plasma del recién nacido o en la sangre del cordón es un hecho seguro para afirmar el diagnóstico de rubéola congénita.

#### *Mecanismo teratógeno*

Como antes hemos dicho, la infección del feto se hace evidente en una cuarta parte de los casos solamente en que existe infección materna durante el primer trimestre del embarazo. El mecanismo por el cual el virus produce las lesiones no se conoce; se ha hablado de cambios cromosómicos, sin que se haya podido confirmar. Se ha indicado también que la infección generalizada persistente produciría el daño por varios caminos simultáneamente, habría una relativa y variable inhibición de las mitosis, una interferencia de los cambios metabólicos y se producirían pequeñas lesiones vasculares.

#### *Asistencia*

La asistencia a estos enfermos podemos considerarla desde tres puntos de vista:

- a) *Higiénico*; comprenderá las medidas de aislamiento e higiene de ropas y utensilios pertinentes para que la infección no se extienda; igualmente, que el personal que atiende a estos enfermos se encuentre inmune contra la enfermedad.
- b) *Intervenciones quirúrgicas* en los afectos de cardiopatías congénitas cuando esto sea posible; la enucleación de las cataratas y utilización de lentes de contacto cuando la edad lo permita, y, por último, la utilización de prótesis de oído en los casos de sordera.
- c) *La terapéutica* sintomática y de mantenimiento en los casos agudos será preceptiva. El empleo de la

amantidina y de globulina humana hiperinmune para el tratamiento de la fase aguda no han demostrado utilidad.

#### *Vacunación*

Tras de ver las dramáticas consecuencias que esta aparentemente banal enfermedad infecciosa puede tener, es lógico que hace ya muchos años se haya intentado hacer una profilaxis orientándola, en primer lugar, hacia el aislamiento de la mujer embarazada, lo cual resulta casi imposible. Se buscó también la inmunización de las futuras madres, tratando de hacerlas pasar la enfermedad antes de la edad apta para la procreación; esto, que se llevaba a cabo mediante los "German measles party", se desechó pronto por la difusión que se hacía de la enfermedad. En época más reciente, la utilización de la gammaglobulina, cuyas ventajas e inconvenientes ya hemos comentado, fue el único procedimiento disponible y, por último, el empleo de una vacuna inocua y eficaz, una vez más puede lograr ese desideratum sanitario que constituye la erradicación de una enfermedad. La contribución a este logro ha sido el motivo fundamental del trabajo que hoy les presentamos a ustedes.

El primer paso para conseguirlo ha sido, como siempre, el aislamiento y cultivo del virus: esto se logra en 1962 por *Weller* y *Neva*, en Boston, y por *Parkman*, en Buenshner (Washington): un gran paso en el manejo del referido virus fue observar que crecía con facilidad en los tejidos de conejo, especialmente en el riñón, observando que dicho medio se encontraba libre de virus contaminantes. Este cultivo y manejo del virus ha permitido el desarrollo de las técnicas inmunogénicas, sin las cuales no hubiera sido posible la puesta a punto de la vacuna. Los primeros in-

tentos de inmunización se llevaron a cabo con virus muertos, pero fueron ineficaces dada su falta de potencia: descartado este proceder, todos los esfuerzos se orientaron hacia la atenuación de los virus patógenos. El camino ha sido tan largo como lo fue para la vacuna antipolio, pues ésta y otras vacunas víricas, como la antisarampión, ya lo habían trazado.

De los sucesivos pases en tejido renal de conejo de la cepa Cendehill se ha conseguido la progresiva atenuación de las propiedades patógenas, conservando su capacidad inmunogénica. Como es lógico, no vamos a detallar la mecánica de esta compleja técnica. Las pruebas *in vitro* y los ensayos en animales de experimentación han sido numerosos, buscando, como siempre, la más absoluta garantía en el momento de utilizarlos en la especie humana. Los primeros ensayos se realizaron con la cepa Cendehill tras el pase 21, pudiéndose observar que de los tres requisitos indispensables son: elevado poder antigénico, falta de diseminación del virus por los vacunados y ausencia de reacciones secundarias; esta última era precisamente la que se cumplía, pues provocaba una rubéola que, aunque atenuada, era evidente. Demostrando esto que la cepa Cendehill perdía su capacidad de difusión en los primeros pases.

Estos hechos animaron a experimentar otros de la misma cepa, y así, se comprobó que el pase 51 era idóneo, mientras que el 61, que también fue probado, fallaba en que su capacidad antigénica era muy escasa, dando títulos de seroconversión muy bajos.

Cuando se está confirmando la eficacia de una vacuna los estudios se deben realizar en diversos países, para así probarla en distintas condiciones climáticas, sanitarias, socioeconómicas, raciales, etc. (Así se han realizado estudios

en Nueva York, Boston, Cleveland, París y Leningrado). Todavía no son abundantes los trabajos realizados y desde luego suele ser escaso el número de niños utilizados en cada ensayo por las dificultades que ello entraña.

#### Vacunados

Lepow y colaboradores . . .	14
Meyer . . . . .	53
Cooper . . . . .	25
Martin du Pau . . . . .	22
Martin du Pau . . . . .	14

La mayor parte de estos trabajos se han realizado en niños institucionalizados, ya que los datos que es preciso recoger así lo requiere; varios de estos ensayos se han efectuado en instituciones para niños subnormales.

Los trabajos de los autores americanos se han llevado a cabo en su mayor parte con la cepa M-33 de virus de rubéola en su pase (H.P.V.) en riñón de mono (A.G.M.K.); la metodología empleada, la casuística y los resultados son similares entre ellos y con los realizados en Europa, variando únicamente en la abundancia o calidad de pruebas y medios empleados.

Según *Martin du Pau*, que ha trabajado mucho sobre esta materia, las condiciones que debe reunir una vacuna contra la rubéola para ser aceptada son las siguientes:

1. Debe producir una inmunidad fuerte y duradera.
2. No debe ser transmisible; es decir, no debe propagar el virus de las personas vacunadas a las susceptibles.
3. No debe dar lugar a reacciones secundarias.
4. Se debe producir en medios de cultivo tisulares que estén libres de otros virus.
5. Debe poseer unas "markers" o características que permitan dife-



reenciarla rápidamente de cepas reactivadas o no debidamente atenuadas;

6. Debe conservar sus propiedades durante el período de almacenamiento.

De estos seis puntos nos ha correspondido comprobar los tres primeros en la vacuna que hemos experimentado; el primero de ellos se ha realizado en su primera parte mediante la determinación de anticuerpos antes de administrar la vacuna y ocho semanas después; en cuanto a la duración de la inmunidad producida, es nuestra intención el ir comprobando la tasa de anticuerpos periódicamente en los próximos años en la medida que nos sea posible.

Para comprobar el segundo requisito, es decir, la propagación del virus vacunal a los seronegativos, hemos mantenido en estrecho contacto a los niños vacunados con otro lote cuya negatividad serológica conocíamos de antemano y a las ocho semanas les hemos determinado anticuerpo. En nuestro estudio no ha habido ninguna seroconversión entre los contactos.

Otro procedimiento para comprobar este extremo, no utilizado por nosotros y sí en algunos trabajos americanos, se basa en el hecho conocido de que en algunos de los vacunados, no en todos, se cultiva virus de la rubéola entre el octavo y el undécimo día que sigue a la inyección de vacuna, haciendo la toma de la secreción nasofaríngea; pues bien: para que la vacuna pueda ser dada por válida es preciso que al ser inoculado este virus por vía intranasal a los monos no produzca seroconversión. Cualquier difusión del virus ha de hacer desear automáticamente la vacuna.

En este orden de cosas, una de las grandes preocupaciones de los investigadores es, como siempre en esta enfer-

medad, la mujer embarazada; se teme que el feto no reaccione igual que el resto de los sujetos ante el virus vacunal, pues ya al padecer la enfermedad la madre, las consecuencias han sido bien distintas, como antes hemos visto.

*Lepow*, en su trabajo hace constar este temor suyo, indicando la posibilidad de que la mujer gestante reaccione ante mínimas cantidades de virus vacunal de forma distinta a cómo lo hacen los contactos de los niños institucionalizados. Recuerda este autor cómo la infección poliomiélica produce el cuadro paralítico con mayor frecuencia en la mujer embarazada, presumiendo sea debido a los cambios hormonales. Afirma que es muy posible que cambios en las mucosas favorezcan la penetración y multiplicación del virus vacunal. En la actualidad se llevan a cabo laboriosos y, a la fuerza, lentos trabajos en este sentido.

Estos se realizan en aquellos países en que está permitido el aborto terapéutico. Para ello, cuando se sabe que una mujer va a interrumpir su embarazo se le hace una determinación de anticuerpos: si se comprueba que es seronegativa se le administra la vacuna; cuatro semanas más tarde se puede proceder al aborto, cultivando el tejido embrionario. En la actualidad son unos cuatro casos en los cuales se ha efectuado esto, no habiéndose obtenido crecimiento del virus en ninguno.

El tercer punto se refiere a la comprobación de que la vacuna no produce reacciones secundarias, observando la temperatura y sintomatología de los vacunados entre los días octavo y vigésimo después de la vacunación.

El anticipo del trabajo cuyas primicias les presentamos a ustedes es muy parecido al que realizamos hace dos años con vacuna antisarampionosa.

La hemos realizado en nuestro servicio de la Beneficencia Provincial: lo

dijimos antes y lo repetimos ahora que consideramos este servicio como idóneo para este tipo de trabajo, por tratarse de niños que se encuentran muy bien controlados sanitariamente y en los cuales es posible realizar esa observación clínica diaria.

La vacuna empleada ha sido la cepa Cendehill, preparada por Smith, Klein and French Laboratories, en Genval (Bélgica). Lo primero que hicimos fue seleccionar niños entre seis meses y tres años de edad que fuesen seronegativos, es decir, que no hubiesen pasado la rubéola, para en un grupo, comprobar la eficacia de la vacuna y, en otro, que no se producía la seroconversión, a pesar de haber estado en estrecho contacto con los primeros. Nuestra intención fue vacunar a 50 niños en dos lotes de 25 cada uno, buscando el mayor número de niños contacto posible.

La primera sorpresa surgió, como antes hemos visto, con la determinación de anticuerpos, viniendo a confirmar así lo antes expuesto: de como existen rubéola atípicas o no diagnosticadas. Cuando realizamos el trabajo sobre vacuna antisarampionosa elegimos 100 niños en los cuales teníamos la certeza de que no habían pasado sarampión, y solamente uno nos dio un título de anticuerpos equivalente a haber pasado la enfermedad. Ahora, al seleccionar el primer lote, en que queríamos vacunar 25 niños y tener otros 25 de control, sospechando esto hicimos la determinación de anticuerpos en 68 niños que clínicamente no habían pasado la rubéola, y nos encontramos con que solamente 21 dieron un título  $< 8$  (inferior a ocho); a la vista de esto desechamos los 47 positivos, vacunamos a 14 y dejamos a siete sin vacunar, que conviviesen estrechamente con los vacunados. Duran-

te el período de observación clínica, que se realizó entre el octavo y vigésimo días después de la inyección, no se observó ninguna sintomatología achacable a la vacuna en ninguno de los dos lotes.

A las ocho semanas se hizo una nueva extracción de sangre para determinación de anticuerpos a los 21 niños, dando como resultado que los 14 vacunados realizaron la seroconversión con una elevación del título de anticuerpos que osciló entre 64 y 1,024, mientras en los siete niños control la tasa de anticuerpos permaneció inferior a 8.

Dos meses después hemos iniciado la realización del segundo lote, que nos permitiese llegar a la cifra de 50 vacunados que nos habíamos marcado.

Esta vez, y para evitarnos lo que pudiéramos llamar la "sorpresa serológica" obtuvimos 103 muestras de sangre, de las cuales 36 dieron  $> 8$ , quedándonos hábiles para nuestro propósito 67 niños. De ellos hemos vacunado 35 y hemos dejado como control 32. Las reacciones clínicas, al igual que en el lote anterior, han sido totalmente nulas. A las ocho semanas hemos realizado la nueva extracción de sangre solamente a 64, pues tres de los niños han abandonado la institución, habiéndose perdido para el ensayo.

En la actualidad estamos pendientes de los resultados serológicos de estos 64 niños, los cuales al igual que los anteriores, se llevan a cabo en el Laboratorio R.T.T. de Genval, en Bélgica.

De todo lo expuesto creemos poder concluir que en breve poseeremos una nueva arma enormemente eficaz e inocua para poder acabar con la rubéola; qué duda cabe que será una sobrecarga más en el ya apretado calendario vacunal; esperamos que las vacunas múltiples permitirán aligerar esta carga; mientras esto llega, creemos que vale la pena esta sobrecarga.

Copiado de: Acta. Pediat. Esp. 314, 1969.