

## ACTUALIZACION DE TEMAS

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

*Inmunización contra la rubéola*

Por el Dr.:

GUSTAVO KOURI\*

La rubéola es una enfermedad infecciosa que se presenta en forma de epidemia periódica y que desde el punto de vista clínico carece de importancia. La misma adquiere gran interés a partir de la observación hecha por *Greeg* en 1941, de los primeros casos de anomalías congénitas en recién nacidos de madres que habían padecido la enfermedad durante los meses iniciales de la gestación. Comenzaron entonces a aparecer los informes relacionados con el síndrome de la rubéola congénita y se acumularon gran número de estudios epidemiológicos y clínicos.

Fueron *Weller* y *Neva* en 1961<sup>1</sup> y *Parkman* et al., en el mismo año<sup>2</sup> los que trabajando independientemente lograron aislar el virus de la rubéola en cultivo de tejidos. Este hecho de trascendental importancia permitió que de inmediato se iniciaran trabajos con vista a la caracterización biológica del agente y a la búsqueda de mejores métodos de aislamiento y diagnóstico. En 1964 se produjo una epidemia de rubéola que afectó a varios países del mundo, en particular a los Estados Unidos de Norteamérica en donde se calculó que más de 20,000 niños nacieron con afecciones congénitas debido a la infección mater-

na durante el embarazo. El Departamento de Salud, Educación y Bienestar estimó el costo de esta epidemia en 840 millones de dólares y señaló que en un período de 10 años los costos por rubéola pudieran alcanzar cifras entre 1,000 y 2,000 millones de dólares.<sup>3</sup>

Estos datos, unidos al sufrimiento humano que conlleva esta enfermedad plantearon la urgente necesidad de contar con una vacuna eficaz e inocua. Por otro lado, en un trabajo reciente, *Plotkin* ha señalado la posibilidad de que el virus de la rubéola se mantenga largo tiempo en el organismo de la mujer y que pueda afectar no sólo el embarazo durante el cual se produce la infección, sino inclusive embarazos sucesivos.<sup>4</sup> Este hecho plantea una incógnita que nos debe hacer trabajar con mayor intensidad en el conocimiento de este virus, de sus características biológicas y de su poder teratogénico.

La vacunación contra la rubéola representa un modo de inmunización particularmente original, pues se trata de la primera vacuna que realiza la prevención de un cierto número de malformaciones congénitas y por otro lado, constituye un modo de prevención indirecta poco usual en Medicina, ya que se inmuniza a la madre, con el fin de obtener la protección del embrión contra la infección rubeólica teratogénica, en el curso del embarazo.

\* Vicedecano de Investigaciones, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana, Virólogo, CENIC, Ave. 25 y calle 158, Cubanacán, Habana 16, Cuba.

*Características que debe tener una vacuna antirrubéólica ideal:*

- 1) Determinar inmunidad en un alto porcentaje de vacunados.
- 2) Determinar inmunidad de larga duración.
- 3) Baja eliminación y poca contagiosidad del virus vacunal.
- 4) Que el virus vacunal no afecte al feto.

*Algunas vacunas existentes:*

En la actualidad existen en los Estados Unidos tres vacunas que tienen licencia de expedición y que se administran por vía parenteral, éstas son:

La vacuna producida por la cepa Cendehil desarrollada por *Pectermans* y *Huygelen* en 1967,<sup>5</sup> constituida por un virus pasado 4 veces por células de riñón de mono verde africano y atenuado mediante 53 pases por células de cultivo primario de riñón de conejo.

La vacuna producida con la cepa HPV desarrollada por *Meyer, Parkman* y *Panos* en 1966<sup>6</sup> constituida por un virus atenuado mediante 77 pases por células de riñón de mono verde africano. De esta cepa se han obtenido dos vacunas: la HPV 77 de 5 con 5 pases adicionales por células de embrión de pato y la HPV 77 DK con 12 pases adicionales por células de riñón de perro.

Otra vacuna que tiene licencia de expedición en Francia e Inglaterra es la producida con la cepa RA 27/3, desarrollada en EE.UU. por *Plotkin*<sup>7</sup> constituida por un virus atenuado mediante pases seriados en células diploides de origen humano (WI 38). Esta vacuna se administra por vía intranasal pues ha mantenido la capacidad de infectar por vía natural, aunque se puede administrar por vía subcutánea con los

mismos resultados. No tiene licencia de expedición en EE. UU. Los resultados obtenidos con esta vacuna, aunque parecen alentadores son todavía insuficientes, ya que es a partir de 1970 que se comienza a usar y solamente hemos recibido un informe de la misma<sup>8</sup> por lo que los datos y experiencias que señalaremos en este trabajo serán referidos a las vacunas producidas con las cepas Cendehill y HPV 77.

*Características de la inmunidad:*

En los vacunados con cualquiera de las vacunas existentes, se produce un 90 a 97% de seroconversión, durando la inmunidad por lo menos 5 años y aunque la misma parece de larga duración, sólo podrá determinarse este hecho por la observación prolongada.

La enfermedad natural va seguida de una caída gradual del nivel de anticuerpos, las reexposiciones al virus se acompañan de una respuesta inmunitaria de reactivación lo cual parece determinar un aumento de la resistencia al virus; la inmunidad pos-vacunal pudiera evolucionar en la misma forma.

*Inmunidad comunal:*

La efectividad de la inmunidad comunal como método de protección para los individuos susceptibles ha sido comprobada en otras enfermedades virales, en particular en la poliomiелitis anterior aguda. En rubéola se hizo en EE. UU. una evaluación del método durante condiciones epidémicas.<sup>9,10</sup>

Los niveles de inmunidad en los grupos estudiados variaron entre el 86 y el 97%. Se pudo comprobar que en todos los susceptibles se desarrolló la enfermedad con una relación 2/1 entre casos subclínicos/casos clínicamente evidentes. Este hecho demuestra la necesidad

de la vacunación selectiva de todas las personas susceptibles, en particular de las mujeres jóvenes, a pesar de la existencia de un alto porcentaje de inmunidad comunal, ya que la misma, al parecer no constituye una barrera de protección adecuada a la circulación del virus salvaje.

#### *Reinfección en personas inmunes:*

En infecciones virales ampliamente estudiadas como son la poliomielitis y el sarampión, se sabe que en personas inmunes frente a una reexposición, con frecuencia se desarrollan reinfecciones inaparentes o subclínicas.

Se estudió durante un brote el efecto de la exposición al virus salvaje de 33 susceptibles, 22 vacunados y otros 66 con inmunidad natural. Se comprobó la infección en 22 de los susceptibles, en los cuales se desarrolló la enfermedad clínica, con viremia y alta excreción viral. En los vacunados e inmunes naturales no se manifestó la enfermedad clínica. Sin embargo ocurrió una infección subclínica con reacción serológica en 5 vacunados y en un inmune natural. En estos 6 casos no se demostró viremia y sólo dos vacunados excretaron el virus. El nivel de anticuerpos parece influenciar la resistencia a la reinfección, aunque cualquier nivel de anticuerpos evitó la enfermedad clínica, la viremia y bloqueó o modificó la replicación viral en la faringe.<sup>11</sup>

En otra experiencia llevada a cabo por *Lecdom* en personas vacunadas a las que se inoculó el virus salvaje por vía intranasal se encontró que en 14 de 31 (45%) inmunes retados se presentaron evidencias serológicas de reinfección. Se aisló el virus de la faringe solamente en 4 de los 14 re infectados subclínicos.<sup>12</sup>

*Detels* demostró protección del 90 al 95% de vacunados en Taiwan. El virus

vacunal raramente se aisló de faringe después de 3 semanas. El autor usó como criterio de reinfección el aislamiento del virus 29 días después de la vacunación.<sup>13</sup>

*Horstman*, señaló evidencia serológica de reinfección en 12 de 15 (80%) reclutas con inmunidad natural, después de la exposición al virus salvaje.<sup>14</sup>

Estos datos experimentales ponen en evidencia que en la rubéola, al igual que en otras enfermedades virales ocurren reinfecciones subclínicas en personas inmunes, en las cuales se ha podido demostrar el aumento del título de anticuerpos frente al reto experimental o a la reexposición natural. Estas reinfecciones fueron siempre subclínicas, sumamente breves desde el punto de vista virológico y más frecuentes en personas con bajo título de anticuerpos. En ningún caso se comprobó viremia y el virus se pudo aislar sólo ocasionalmente. No se sabe aún si el inmune vacunal re infectado puede diseminar el virus salvaje. En este sentido, podemos concluir que en personas inmunes la reinfección no constituye un riesgo clínico o epidemiológico significativo.

#### *Respuesta a una segunda dosis de la vacuna:*

En los inmunes naturales la reinfección es mucho menos frecuente que en los vacunados a pesar de la existencia de títulos comparables de anticuerpos en ambos grupos. Esto habla de diferencias cuantitativas y cualitativas de la inmunidad natural y la vacunal. La posibilidad de que la reinfección en los vacunados con bajos niveles de anticuerpos pueda ser un factor importante en el control de la rubéola ha llevado a la especulación acerca de una dosis de re-vacunación.

En el estudio realizado por *Wyll* quedó demostrado que sólo 6.5% de los

revacunados, 21 meses después de la 1ra. dosis tuvo un alza de 4 veces el título de anticuerpos. Fue de gran significación que muchos vacunados con bajos títulos previos no tuvieron elevación del título de anticuerpos provocada por la revacunación.<sup>15</sup> Con este trabajo queda comprobada la efectividad limitada de la revacunación, dos años después de la 1ra. dosis, para elevar el título de anticuerpos circulantes.

#### *Eliminación del virus vacunal y contagiosidad:*

Los experimentos realizados al efecto han demostrado que el virus vacunal no se transmite a los contactos a pesar de que se aísla con alta frecuencia en las secreciones respiratorias de los vacunados, particularmente en la faringe.<sup>9,12,16</sup>

La falta de contagiosidad depende de factores cuanti y cualitativos. Los vacunados excretan menos virus y por lapsos más cortos que los infectados por el virus salvaje. También durante el proceso de atenuación las cepas vacunales en buena medida pierden su habilidad de infectar por vía respiratoria aunque mantienen esta propiedad al inocularse por vía parenteral.

Durante una amplia campaña de inmunización realizada, cerca de 100,000 niños recibieron la vacuna (HPV 77 DE 5). De 1,350 embarazadas estudiadas por serología antes y durante la campaña el 13% era susceptible. El estudio en secuencia del suero de 121 de estas embarazadas susceptibles reveló que solamente había un caso de seroconversión. Este dato apoya el hecho de que en las embarazadas susceptibles en contacto estrecho con vacunados, es tan poco probable que adquieran la infección como en las mujeres no embarazadas susceptibles.<sup>17</sup>

En otro estudio realizado por Wilkins se siguieron 47 vacunados y 37 contactos (centinelas) comprobándose evidencia serológica de transmisión en el 2.7% de los centinelas.<sup>18</sup> Se ha llegado a la conclusión de que el virus vacunal es teóricamente transmisible pero si este hecho ocurre, no es clínicamente significativo.

Aunque la transmisión del virus vacunal no es significativa, sería conveniente desarrollar una vacuna cuyo virus atenuado no se replique en la faringe pues se ha demostrado que todas las cepas vacunales se replican en el aparato respiratorio.

#### *Vacunación accidental durante el embarazo:*

Este es el peligro de vacunar mujeres en edad de reproducción. Debe hacerse mediante un análisis casuístico y hacer previamente determinación de anticuerpos para excluir las inmunes. Se desconoce cuál es el riesgo real del virus vacunal y se puede resumir del conocimiento actual que la infección inducida por el virus vacunal es menos riesgosa que la infección natural, pero la pregunta sin respuesta es "CUAN MENOS".

Se ha probado que las cepas vacunales pueden afectar la decidua y la placenta ya que en un caso se aisló un virus con características de virus vacunal de la placenta a los 60 días posinmunización. La infección fetal no se ha comprobado, pero dado el pequeño grupo de casos estudiados, los hallazgos negativos no son concluyentes.

En Australia se informaron dos casos vacunados durante embarazo desconocido hace varios años y hasta el presente, los recién nacidos están en perfectas condiciones de salud.<sup>19</sup>

### Reacciones posvacunales:

En los niños pocas veces aparecen síntomas, pero en los adultos, en particular en aquellos con más de 25 años, se presentan con relativa frecuencia.

De las reacciones posvacunales las relacionadas con la toma articular transitoria son las más frecuentes aunque también se conocen rash y linfadenopatía.

Siguiendo un programa de vacunación de niños, se detectaron 32 casos de dos síndromes dolorosos que diferían de las artritis ya informadas. En un síndrome, los niños se despertaban por las noches con dolor y parestesias en manos y carpos. En el otro, dolor en la rodilla que se acompañó de acuelillamiento. Aparecieron casos mixtos. Se sugirió una pelineurotrofia transitoria en ambos síndromes. La incidencia de estas complicaciones fue de 2.2/1,000 inmunizaciones siguiendo a la vacuna DK y 0.1/1,000 dosis a la DE. Se demostró una conducción nerviosa normal en 3 niños después de la recuperación. No deben hacerse cambios en la política de inmunización por estas complicaciones.<sup>20</sup>

### CONCLUSIONES

- 1) Las vacunas existentes determinan altos porcentajes de seroconversión.
- 2) La inmunidad posvacunal evaluada hasta el presente dura 5 años.
- 3) El riesgo potencial de comunicabilidad del virus vacunal es aparentemente desechable y por lo tanto no hay contradicción en proseguir los programas de inmunización en madres que pudieran estar embarazadas.
- 4) Mujeres susceptibles y fértiles pudieran ser inmunizadas selectivamente mediante un estudio casuístico siguiendo las siguientes recomendaciones:
  - 4.1 Probar susceptibilidad a la rubéola con la prueba de inhibición de la hemoaglutinación hecha por un laboratorio competente, con experiencia en este trabajo. Una historia previa de rubéola clínica no es criterio suficiente.
  - 4.2 Si tiene anticuerpos se le puede asegurar que no necesita la vacuna y no debe tener preocupación.
  - 4.3 Si es susceptible hay que proceder a la vacunación explicando la importancia de evitar el embarazo durante los dos meses siguientes para lo que debe recomendarse un método anticonceptivo adecuado.
- 5) La vacunación selectiva de mujeres jóvenes susceptibles es necesaria ya que ha sido comprobado que aunque exista un alto porcentaje de inmunidad comunal, durante una epidemia los casos susceptibles sufren la enfermedad.
- 6) La mejor situación para vacunar según algunos autores es a partir de la pubertad en mujeres sensibles y usando métodos contraceptivos eficientes. En Francia e Inglaterra prefieren vacunación posparto, durante el puerperio, en que las posibilidades del embarazo son más remotas.
- 7) En el presente se están vacunando niños con vista a indirectamente proteger a una tercera parte, el feto. Se desconoce el porcentaje de población que hay que vacunar para evitar la circulación y existe la posibilidad de que un inmune no sufra la enfermedad pero que pueda servir como fuente de infección.

- 8) Las complicaciones posvacunales no son de importancia y las mismas no han determinado ningún cambio en la política de vacunación.
- 9) Debe evitarse la administración de vacunas en mujeres embarazadas ya que **NO SE SABE HASTA QUE PUNTO EL VIRUS VACUNAL PUEDE AFECTAR AL FETO** y las vacunas existentes deben considerarse teratogénicas mientras no se demuestre lo contrario.
- 10) Es imprescindible probar que el virus vacunal no es teratogénico para lo cual sería necesario hacer experimentos que pueden resultar muy peligrosos. Creemos que tratando de establecer la etiopatogenia del síndrome rubeólico, conocido por qué este virus tiene esa acción selectiva sobre el feto, pudiéramos ganar claridad en cuanto a la definición de un virus vacunal no teratogénico que sería en este caso la vacuna ideal.
- 11) Lo más peligroso es que con la vacunación estamos sustituyendo la posibilidad de una inmunidad natural durante la infancia, que dura toda la vida, por una inmu-

nidad artificial que no sabemos cuánto dura. Por lo tanto pudiéramos estar llevando una gran masa de niñas a una pubertad sin protección contra el virus, en la época precisamente de mayor peligrosidad.

- 12) A pesar de los logros obtenidos en los últimos años, nos encontramos evidentemente en el inicio de una inmunización efectiva e inocua que determine el control adecuado de la enfermedad. Los problemas particulares que plantea la vacunación antirrubéolica, a pesar de contar con una vacuna que produce un alto porcentaje de seroconversión, hacen que la tarea del control resulte más compleja que la enfrentada con la poliomielitis o el sarampión.

Es necesario estudiar intensamente la epidemiología de la enfermedad, las características biológicas, inmunológicas y antigénicas del agente así como adentrar en el conocimiento del síndrome rubeólico y su etiopatogenia, para de esta forma alcanzar en un corto lapso el control eficaz de la rubéola.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Weller, T. H.; Neva, F. A.: Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with Rubella-like illness. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 111: 215-224, 1962.
- 2.—Parkman, P. D.; Buescher, E. L.; Arntstein, M. S.: Recovery of Rubella Virus from Army Recruits. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 111: 225-230, 1962.
- 3.—Meyer, H. M.; Parkman, P. D.: Rubella Vaccination. *J.A.M.A.* 25: 613-619, 1971.
- 4.—Plotkin, S. A.: Rubella in the distant past as a possible cause of congenital malformations. *Amer. J. Obst. Gynecol.* 108: 487-489, 1970.
- 5.—Peetermans, J.; Huygelen, C.: Attenuation of Rubella Virus by Serial Passage in Primary Rabbit Kidney Cell Cultures. *Arch. Ges. Virusforsch.* 217: 133-143, 1967.
- 6.—Meyer, H. M.; Parkman, P. D.; Panos, T. C.: Attenuated Rubella Virus: II Production of an Experimental Live-virus Vaccine and Clinical Trial. *New Eng. J. Med.* 275: 575-580, 1966.
- 7.—Plotkin, S. A.; Farquhar, J. D.; Katz, M.; Buser, F.: Attenuation of RA 27/3 Rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Amer. J. Dis. Child.* 118: 178-185, 1969.
- 8.—Ingalls, T. H.; Horne, H. W.: Immunisation of women with Rubella (RA 27/3) Vaccine Administered Intranasally. *The Lancet.* 830-832, 1971 (April 24).

- 9.—*Horstman, D. M.; Liebhaber, H.; Le Bouvier, G. L.; Rosenberg, D. A.; Halstead, S. B.*: Rubella: Reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. *New Engl. J. Med.* 283: 771-778, 1970.
- 10.—*Lehane, D. E.; Neuberg, N. R.; Beam, W. E.*: Evaluation of Rubella herd immunity during an epidemic. *J.A.M.A.* 213: 2236-2239, 1970.
- 11.—*Davis, W. J.; Larson, H. E.; Simsarian, J. P.; Parkman, P. D.; Meyer, H. M.*: A Study of Rubella Immunity and Resistance to Infection. *J.A.M.A.*, 215: 600-603, 1971.
- 12.—*Leedom, J. M.; Wilkins, J.; Portnoy, B.; Salvatore, M. A.*: Important Assumptions, Extrapolations and Established Facts which underlie the use of Live Rubella Virus Vaccine. *Amer. J. Epidemiol.* 92: 151-157, 1970.
- 13.—*Detels, R.; Grayston, V. T.; Kim, K. S. F.*: Prevention of Clinical and Sub-clinical Rubella Infection. *Amer. J. Dis. Child.* 118: 295-300, 1969.
- 14.—*Horstman, D. M.; Pajot, T. G.; Liebhaber, H.*: Epidemiology of Rubella; sub-clinical reinfection and occurrence of reinfection. *Amer. J. Dis. Child.* 118: 133-136, 1969.
- 15.—*Wyll, S. A.; Herrmann, K. L.; Abrutyn, E. Murphy, G. D.; Witte, J. J.*: Rubella Rooster Immunization. *J.A.M.A.* 216: 1451-1453, 1971.
- 16.—*Halstead, S. B.; Duncan, A. R.*: Failure to Transmit Rubella Virus Vaccine. *J.A.M.A.* 215: 634-636, 1971.
- 17.—*Scott, H. D.; Byrne, E. B.*: Exposure of susceptible Pregnant women to Rubella Vaccines. *J.A.M.A.* 215: 609-612, 1971.
- 18.—*Wilkins, J.; Leedom, J. M.; Portnoy, D.; Salvatore, M. A.*: Reinfection with Rubella Virus despite live vaccine induced immunity. *Amer. J. Dis. Child.* 118: 275, 294, 1969.
- 19.—*Manly, G. A.* (Australia). Comunicación personal.
- 20.—*Kilroy, A. W.; Schaffner, W.; Fleet, W. F.; Leskowitz, L. B.; Karzon, D. T.; Fenichel, G. M.*: Two Syndromes Following Rubella Immunization. *J.A.M.A.* 214: 2287-2292, 1970.