

# LA PROFILAXIS DE LA RUBEOLA CON GLOBULINA GAMMA <sup>1</sup>

Dr. J. C. McDonald <sup>2</sup>

*Los resultados de este estudio sugieren que a la globulina gamma se puede atribuir una considerable reducción en la tasa de ataque de la enfermedad clínica en condiciones naturales de exposición a la rubéola.*

Puesto que la rubéola es una infección humana muy extendida a la que son inmunes la mayoría de los adultos (6, 10, 20, 22) no es ilógico suponer que la globulina gamma de numerosas mezclas de donadores pueda contener anticuerpos a una concentración suficiente para producir un efecto profiláctico. Además, existen ciertas pruebas de que los niños, en sus primeros seis meses de vida, son resistentes a la infección (22), seguramente como resultado de los anticuerpos maternos adquiridos en forma pasiva (4). La presencia de anticuerpos neutralizantes en la globulina gamma fue demostrada por primera vez por Krugman y Ward en 1958 (12) y, desde que se aisló el virus de rubéola en cultivo tisular, los estudios posteriores de Schiff, Sever y Huebner (19) han confirmado más directamente esta demostración. Schiff y sus colaboradores examinaron 19 lotes comerciales de siete fabricantes y hallaron títulos de anticuerpos neutralizantes que oscilaban de 256 a 2,048 en el caso de globulina gamma procedente de una mezcla y de 512 a 4,096 en el de globulina gamma de convaleciente. Estos títulos eran unas 20 veces mayores que los de especímenes de suero de enfermos convalecientes de infec-

ciones naturales o adquiridas. Un pequeño grupo de hombres que habían padecido rubéola unos 10 ó 15 años antes presentaron títulos similares. Ahora bien, la cuestión no estriba en si la globulina gamma debería prevenir la rubéola sino en determinar si efectivamente lo hace, y más especialmente, si un efecto de esta naturaleza en mujeres embarazadas reduce el riesgo de defectos fetales.

## Ensayos controlados

Han sido pocos los ensayos realizados con globulina gamma, debidamente controlados con respecto a la rubéola, y ninguno en mujeres embarazadas. Las características más destacadas de los que conocemos (1, 3, 8, 9, 11, 13, 17) figuran en el cuadro 1, por orden cronológico. En nueve ensayos se utilizó globulina gamma de una mezcla en dosis que oscilaban entre aproximadamente 0.03 y 0.25 ml por libra de peso corporal y en todos menos uno de ellos se redujo la tasa de ataque. La mayoría de los ensayos eran limitados y el significado estadístico de sus resultados variaba pero, en conjunto, es difícil soslayar la conclusión de que la globulina gamma parecía ejercer un efecto considerable. La globulina gamma de convaleciente se ensayó en tres experimentos: uno, en adolescentes australianos, mostró protección (1), mientras que dos, en escolares de Taiwán, no revelaron ninguna (8). Tal vez sea pertinente indicar que la globulina gamma que no confirió protección en el ensayo de que informa Korn (11) tenía cua-

<sup>1</sup> Trabajo presentado en la Primera Conferencia Internacional sobre Vacunas contra las Enfermedades Producidas en el Hombre por Virus y Rickettsias, organizada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, y celebrada en Washington, D.C., del 7 al 11 de noviembre de 1966.

El texto original en inglés se ha incluido en la colección de trabajos de la Conferencia, titulada *Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases* (Publicación Científica de la OPS 147, págs. 371-377, 1967).

<sup>2</sup> Departamento de Epidemiología y Salud, Universidad de McGill, Montreal, Provincia de Quebec, Canadá.

CUADRO 1—Ensayos controlados.

Referencia	Lugar	Grupo de edad	Dosis (ml/lb)	Grupo testigo			Grupo tratado			Reducción de la tasa de ataque (%)	
				No.	Ataca-dos	%	No.	Ataca-dos	%		
<i>Globulina gamma de una mezcla</i>											
Landon <i>et al.</i> 1949 (13)	Institución, E.U.A.	Niños	0.1*	129	24	(18.6)	133	8	(6.0)	68	
Korns 1952 (11)	Institución, E.U.A.	Niños	0.1	(a)	199	26	(13.1)	201	26	(13.0)	0
				(b)	80	35	(58.3)	45	9	(20.0)	66
				(c)	46	18	(39.1)	38	11	(28.9)	24
Houser y Schalet 1958 (9)	Base militar, E.U.A.	Adultos	0.03*	300	7	(2.3)	300	2	(0.7)	70	
			0.1*				300	0	(0)	100	
Grayston y Watten 1959 (8)	Escuelas primarias, Taiwán	Varones 7-10	0.1*	(a)	96	12	(12.5)	92	6	(6.5)	48
				(b)	107	21	(19.6)	105	11	(10.5)	46
McDonald 1963 (17)	Institución, Inglaterra	Niños	0.03*	89	11	(12.4)	94	5	(5.3)	57	
Brody <i>et al.</i> 1965 (3)	Escuela primaria, Alaska	Niños 7-10	0.25	69	60	(86.9)	49	9	(18.4)	79	
<i>Globulina gamma de convalesciente</i>											
Anderson y McLorinan 1953 (1)	Comunidad sub-urbana, Australia	Varones 15-18	0.03*	46	8	(17.4)	45	3	(6.7)	61	
Grayston y Watten 1959 (8)	Escuelas primarias, Taiwán	Varones 7-10	0.04*	(a)	96	12	(12.5)	93	15	(16.1)	0
				(b)	107	21	(19.6)	103	23	(22.3)	0

\* Se utilizó una tasa fija de dosificación sin guardar relación con el peso corporal y la cifra que se presenta es sólo aproximada.

tro años y ya hacía tres que había perdido su validez; la de convalesciente empleada por Grayston y Watten (8) también había caducado además de haber estado almacenada seis años antes de usarse.

En el ensayo de Houser y Schalet (9), las inyecciones fueron administradas a reclutas antes de la exposición, pero los estudios restantes se efectuaron durante períodos de epidemias y, por consiguiente, algunos individuos debieron de recibir la globulina gamma antes del contacto y otros después. Brody *et al.* (3) sugirieron que las elevadas tasas de protección obtenidas posiblemente se debieron a que la globulina gamma fue administrada antes de la exposición, pero ni en sus estudios ni en ninguno de los demás fue la protección significativamente menor, sobre la base de los casos ocurridos a los 16 días de la inyección. Por otro lado, la exclusión de casos ocurridos a los dos o tres días de la inyección tendía a aumentar la diferencia entre el grupo inoculado y el testigo.

El estudio de Brody *et al.* (3) tuvo un valor especial por cuanto fue acompañado

de pruebas serológicas en los niños, inmediatamente antes de la administración de la globulina gamma y al cabo de un mes. Estas pruebas indicaron que la enfermedad se prevenía con mayor eficacia que la infección. Si bien la tasa de ataque clínico disminuyó en aproximadamente un 80%, la tasa de infección, serológicamente considerada, sólo se redujo a la mitad.

Aunque la posología en estos estudios varió considerablemente (de 0.03 a 0.25 ml por libra), apenas guardó relación con la reducción del porcentaje en la tasa de ataque, lo que puede haber ocurrido por mera coincidencia o por el reducido volumen de los ensayos, aunque la variación del título de anticuerpos según el lote puede también haber contribuido. Para aclarar esta cuestión se requieren otros ensayos en los que se utilicen lotes de actividad conocida; por el momento, parecería lógico y económico emplear una dosificación modesta pero exigiendo que la globulina gamma para la profilaxis de la rubéola sea de alta calidad en cuanto al contenido de anticuerpos.

## Encuestas sistemáticas

A pesar del valor dudoso de la globulina gamma, en muchos países se ha administrado a mujeres expuestas a la infección en los primeros tiempos del embarazo. Se han publicado varios análisis de los resultados obtenidos (1, 14, 17, 18, 21) pero algunas de las cifras son difíciles de interpretar debido a la falta de un cálculo de lo que hubiera ocurrido de no administrarse la globulina gamma. En el cuadro 2 se presentan los resultados de dos grandes estudios que se prestan menos a esa crítica, basados en la experiencia obtenida en Inglaterra y País de Gales de 1954 a 1962 (17, 18) y en los Estados Unidos de América en 1964 (21).

En el estudio británico se recogieron sistemáticamente de todas las mujeres que recibieron globulina gamma datos referentes a la dosis, tipo de contacto y otros detalles. Durante los años no epidémicos, 1954-1961, la tasa de ataque en unas 6,000 mujeres expuestas dentro de la familia fue de 1.3%—notablemente menor que la de 3.7%—la cifra más baja registrada en mujeres no tratadas y de edad similar, incluidas en una encuesta llevada a cabo durante el mismo período. Durante la grave epidemia de rubéola de 1962 (5), la tasa de ataque

en casi 9,000 contactos familiares se elevó al 2.5%, pero la cifra comparable correspondiente a las mujeres no tratadas fue, al parecer, mucho mayor (J. Fry, comunicación personal).

El estudio estadounidense del que dieron cuenta Sever *et al.* (21) se basó en observaciones efectuadas durante 1964 en unas 6,000 mujeres embarazadas incluidas en el Estudio de la Parálisis Cerebral realizado en colaboración. Durante el primer trimestre, una décima parte de las mujeres (669) estuvieron expuestas a la infección; se administró globulina gamma a 145 de ellas, pero no a las 524 restantes. Las tasas de ataque de rubéola en el plazo de un mes en los dos grupos—1.4% y 11.1%, respectivamente—difieron de manera significativa ( $p < 0.01$ ). Los estudios de esta naturaleza no pueden ser decisivos pero los resultados obtenidos sugieren que sin la globulina gamma las tasas de ataque hubieran sido más elevadas.

## Estudios experimentales

Los escasos estudios en que deliberadamente se han expuesto individuos a la infección, de diversas maneras, son también difíciles de interpretar (cuadro 3). Induda-

CUADRO 2—La globulina gamma de mezcla en la protección de mujeres embarazadas.

Referencia	Lugar	Dosis (ml)	No. tratadas	Tasa de ataque (a los 28 días) (%)	Tasas de ataque en mujeres no tratadas expuestas a la rubéola durante el mismo período
McDonald 1963 (17)...	Gran Bretaña 1956-1961 (contactos familiares)	5	2,700	1.5	3.7% de 461 mujeres adultas, contactos familiares
McDonald y Peckham 1966 (18).	Gran Bretaña 1962 (contactos familiares)	10	3,278	1.1	15.6% de 250 mujeres adultas, contactos familiares*
Sever <i>et al.</i> 1965 (21).....	E.U.A. 1964 (toda clase de contactos)	15-20	145	1.4	11.1% de 524 mujeres embarazadas con la misma epidemia que no recibieron globulina gamma

\* Dr. John Fry, comunicación personal.

blemente, no han logrado aportar pruebas de que, en esas circunstancias, la globulina gamma ejerció un efecto protector. Anderson y McLorinan (1), en Australia, casi llegaron a simular la situación clínica: seleccionaron mujeres en edad de procrear que tenían antecedentes de rubéola, las infectaron por instilación nasofaríngea y, a las 72 horas, les administraron 4 ml de globulina gamma de convaleciente. La proporción de mujeres que contrajeron la enfermedad fue mayor en el grupo tratado que en el testigo, de manera que, posiblemente, los grupos no eran comparables, aunque el experimento resultaba demasiado reducido para tener significado estadístico.

Más recientemente, Green y sus colaboradores (7) efectuaron ensayos de considerable extensión y con minuciosas pruebas virológicas, en una institución de niños retardados mentales del Estado de Nueva York. Estos estudios sirven para ilustrar lo difícil que es obtener resultados estadísticamente significativos cuando el total de individuos que se puede estudiar es relativa-

mente reducido y las correspondientes variables—susceptibilidad, dosis y actividad de la globulina gamma, clase de exposición, determinación cronológica de los signos de infección, etc.—son numerosas. Las escasas cifras seleccionadas para su presentación en el cuadro 3 no representan plenamente los resultados de estos estudios, que deberían examinarse en detalle. No obstante, como se observará, la globulina gamma no pareció ejercer un gran efecto en la tasa de infección clínica o subclínica, cuando el virus se administró por vía parentérica o por aspersión, aunque es posible que confiriera cierta protección contra la infección por contacto.

Un descubrimiento interesante consistió en que la viremia entre los pacientes de rubéola fue tan frecuente, aunque de menor duración, en los que recibieron la globulina gamma como en los que no la recibieron. Sigue siendo difícil determinar el papel que juegan el azar y los factores selectivos conocidos o desconocidos en los resultados de estos experimentos. Queda también en duda, hasta cierto punto, si la globulina gamma

CUADRO 3—Estudios experimentales.

Referencia	Sujetos	Tipo de exposición	Dosis (ml/lb)	Grupo testigo			Grupo tratado		
				No.	No. de atacados*		No.	No. de atacados*	
					Clín.	Subclín.		Clín.	Subclín.
<i>Globulina gamma de convaleciente</i>									
Anderson y McLorinan, 1953 (1)	Estudiantes (mujeres) (18-22 años) Australia, 1951	Instilación nasofaríngea	aproxim. 0.03	9	3	Desconocido	15	8	Desconocido
<i>Globulina gamma de mezcla</i>									
Green et al. 1965 (?)	Niños retardados (1-10 años) Nueva York 1961-1964	a) Inyección intramuscular b) Aspersión faríngea	0.12 0.12	5 10	0 4	2 2	5 6	2 2	0 2
		Inyección o aspersión		15	4	4	11	4	2
		a) Contacto prolongado b) Contacto breve	0.15 -0.2 0.2	12 5	6 1	0 0	11 6	4 0	1 0
		Contacto		17	7	0	17	4	1

\* De 12 a 24 días después de la primera exposición.

utilizada, gran parte de la cual había excedido la fecha de caducidad y era de titulación baja, poseía una actividad óptima.

### Efecto en el feto

Aun en el caso de que la globulina gamma reduzca la tasa de ataque de rubéola clínica en las mujeres expuestas a la infección durante los primeros tiempos del embarazo, no cabe suponer que el riesgo de un defecto fetal sea también menor. La inmunización pasiva puede simplemente cambiar la enfermedad clínica aparente en una infección subclínica, que puede no ser menos peligrosa para el niño. Los trabajos de Brody *et al.* (3) y de Green *et al.* (7) sugieren que la infección subclínica es común después de la globulina gamma, pero no se sabe con seguridad si lo es más que habitualmente, ya que quizás la mitad de las infecciones de rubéola, por lo general, pasan inadvertidas. No se ha determinado aún con claridad el riesgo de daños fetales por causa de una infección inaparente, pero no cabe duda de que muchos defectos del tipo de la rubéola se han producido de esta manera (2, 16). La rubéola no identificada plantea, en cierto modo, un problema más grave que la propia enfermedad ya que no ofrece oportunidad

de adoptar medidas en relación con la terminación del embarazo.

Sin un estudio bien controlado de la globulina gamma en mujeres embarazadas expuestas a la rubéola, lo que es casi imposible, no se puede obtener una respuesta cierta a esta cuestión. Por eso, los resultados de un amplio estudio recientemente completado en Gran Bretaña (18) poseen cierto valor. Este estudio incluyó la observación de unos 30,000 embarazos en los que se utilizó la profilaxis de globulina gamma, en una tentativa por determinar el resultado y los defectos congénitos en los niños. Los cuadros 4, 5 y 6 contienen los principales resultados de esta investigación.

Como puede verse en el cuadro 4, los niños expuestos a la rubéola materna sufrieron casi las mismas consecuencias que las indicadas en otros informes publicados (15). La ausencia de cataratas se debía probablemente al hecho de que sólo en el 13% de las mujeres la rubéola se presentó en las ocho primeras semanas de la gestación. Conviene señalar que las tasas de mortinatos y de defectos fueron menores en las mujeres que contrajeron la rubéola a pesar de la profilaxis que en las que recibieron globulina gamma después del comienzo de la enfermedad. Esto sugiere que

CUADRO 4—Supervivencia fetal y defectos después de la rubéola, durante el embarazo, en mujeres que recibieron globulina gamma.\*

	No. de casos de rubéola	Total nacimientos (vivos y muertos)	Tasa de nacidos muertos (%)	Niños con defectos de tipo rubéola				Otros niños con defectos (%)	Tasa total de niños con defectos (%)
				Sordera (%)	Afecciones cardíacas (%)	Cataratas (%)	Otros (%)		
Fracasos de la profilaxis. . . . .	467	319	2.2	6.0	2.8	0	8.2	4.1	12.2
Casos en que la madre recibió globulina gamma después del comienzo de la rubéola. . . . .	143	105	4.8	9.5	3.8	0	12.4	3.8	16.2
Total. . . . .	610	424	2.8	6.8	3.1	0	9.2	4.0	13.2

*Nota:* Las tasas se expresan como proporción del total de nacimientos—vivos y muertos—y se basan en la información obtenida de dos encuestas por correo, una poco después del nacimiento y otra cuando el niño había llegado, por lo menos, a los dos años de edad. Se examinó después con más detalle una muestra muy numerosa de niños y de ella se dedujo que probablemente un 12.5% sufría de defectos del oído.

\* A base de la información de McDonald y Peckham, 1966 (18).

CUADRO 5—Supervivencia fetal y defectos notificados poco después del nacimiento, en hijos de mujeres expuestas a la rubéola durante el embarazo, a las que se les administró globulina gamma y se libraron de la enfermedad.\*

	No. de mujeres inoculadas	Total nacimientos (vivos y muertos)	Tasa de nacidos muertos (%)	Niños con defectos tipo rubéola				Otros niños con defectos (%)	Tasa total de niños con defectos (%)
				Sordera (%)	Afecciones cardíacas (%)	Cataratas (%)	Otros (%)		
Contactos familiares.....	14,840	11,678	1.7	0.03	0.33	0	0.36	2.1	2.4
Otros contactos.....	15,457	12,253	1.5	0.04	0.41	0.01	0.46	2.3	2.7
Todos los contactos.....	30,297	23,931	1.6	0.04	0.37	0.004	0.41	2.2	2.6

\* A base de la información de McDonald y Peckham, 1966 (18).

la rubéola en mujeres recién inyectadas con globulina gamma puede ser ligeramente menos peligrosa que la enfermedad normal. En contraste, el resultado del embarazo observado en el parto o después del parto en mujeres que no contrajeron la rubéola (cuadro 5) fue mucho más favorable. La ausencia de sordera no tiene ningún significado en esta fase temprana, pero la tasa de cardiopatías congénitas (0.37%) estaba dentro de los límites normales y no había exceso de ductus arteriosus manifiesto. En casi 24,000 nacimientos sólo se registró un caso de cataratas. Si bien la tasa de ataque de rubéola en contactos familiares fue cuatro veces mayor que la de las personas expuestas fuera del seno familiar, no se observaron

diferencias en el resultado entre estos dos grupos.

Los niños cuyas madres estuvieron en contacto con la rubéola en el ambiente familiar durante las doce primeras semanas del embarazo y que, por consiguiente, corrieron el riesgo máximo, fueron observados hasta que llegaron, por lo menos, a los dos años de edad y luego fueron objeto de una investigación para determinar la presencia de sordera, cataratas y defectos cardíacos. En el cuadro 6 se comparan los resultados obtenidos en este grupo con los de otro estudio prospectivo de embarazos normales, llevado a cabo durante el mismo período, en el que se utilizaron métodos bastante similares (J. C. McDonald, datos inéditos). La sordera

CUADRO 6—Tasa de defectos en niños nacidos muertos y en los nacidos vivos observados hasta la edad de dos años. Comparación de dos series.\*

Madres	Total nacimientos (vivos y muertos)	Tasa de nacidos muertos (%)	Niños con defectos tipo rubéola				Otros niños con defectos (%)	Tasa total de niños con defectos (%)
			Sordera (%)	Afecciones cardíacas (%)	Cataratas (%)	Otros (%)		
Expuestas a la rubéola en el ambiente familiar durante las 12 primeras semanas del embarazo; recibieron globulina gamma y se libraron de la enfermedad (1956-1962)...	7,505	1.7	0.30	0.38	0	0.67	2.9	3.6
Mujeres normales incluidas en un estudio prospectivo del embarazo (1959-1960).....	11,192	2.0	0.12	0.45	0.01	0.58	4.5	5.1

\* A base de la información de McDonald y Peckham, 1966 (18).

era ligeramente más común en los contactos de rubéola—3 en comparación con 1.2 por 1,000—pero otras clases de defectos resultaron menos frecuentes, debido principalmente a una deficiencia en el número de defectos menores que, probablemente, se registraron de manera incompleta en la serie de la rubéola. Los resultados de este estudio sugieren, aunque no lo demuestran, que la globulina gamma previno defectos congénitos debidos a la rubéola; por lo menos ponen en evidencia que no se le puede acusar de ofrecer una falsa sensación de seguridad.

### Conclusión

Los estudios bajo control de la globulina gamma preparada de un fondo de plasma, aunque limitados y referentes principalmente a niños, han mostrado casi todos ellos una considerable reducción en la tasa de ataque de la enfermedad clínica en condiciones naturales de exposición a la rubéola. El lote de esa sustancia al que se debió el único fracaso notable seguramente era de una calidad inferior a la normal. Los estudios en Gran Bretaña y en los Estados Unidos de América, de los resultados obtenidos en el empleo de globulina gamma en mujeres embarazadas, sugieren también que esta sustancia confiere protección. En estudios en que se emplearon métodos experimentales de infección, la globulina gamma ejerció poco o ningún efecto. Aun después de la exposición natural, las pruebas serológicas han demostrado que una proporción de esas personas aparentemente protegidas de la enfermedad clínica padecieron de infección asintomática. Por consiguiente, no puede garantizarse que la prevención de la rubéola en mujeres embarazadas proteja, necesariamente, al feto; pero los resultados de unas observaciones recién completadas en Gran Bretaña, de 30,000 mujeres que recibieron globulina gamma en los primeros tiempos de la gestación, son prometedores. Una cuarta parte de los niños cuyas madres padecieron

la rubéola en el primer trimestre del embarazo a pesar de la globulina gamma, manifestaron defectos del tipo de rubéola, pero la proporción de cataratas o lesiones cardíacas congénitas, y probablemente la de sordera, no resultó excesiva en los hijos de mujeres que no manifestaron la enfermedad. La infección subclínica representó un riesgo pequeño para el feto o no ocurrió con suficiente frecuencia para determinar cualquier efecto adverso. Por consiguiente, dentro de las limitaciones habituales de la inmunización pasiva, la globulina gamma parece conferir una protección útil a la madre y al niño. De todos modos, se requiere más información sobre la posología y, mientras tanto, las preparaciones para su empleo en relación con la rubéola necesitan poseer un contenido de anticuerpos de alta calidad.

### Resumen

Los ensayos controlados de globulina gamma preparada de una mezcla de plasma, si bien efectuados en pequeña escala y principalmente en niños, han indicado casi todos una reducción importante en la tasa de ataque de la enfermedad clínica, en condiciones naturales de exposición a la rubéola. El único caso que merece citarse de un lote que no dio buenos resultados, puede haberse debido a que la globulina era de calidad inferior a la normal. Extensas investigaciones no controladas, llevadas a cabo en Gran Bretaña y en los Estados Unidos de América acerca de los resultados obtenidos de la aplicación del procedimiento a mujeres embarazadas, revelan asimismo que ha existido protección.

En estudios en los que se han utilizado métodos experimentales de infección, el efecto de la globulina gamma ha sido escaso o nulo e incluso, después de la exposición natural, las pruebas serológicas indicaron que una determinada proporción de los casos aparentemente protegidos contra la enfermedad clínica, sufrían de infección asintomática. Por consiguiente, no cabe

suponer que la prevención de la rubéola en mujeres embarazadas significa necesariamente protección del feto.

Se analizan los principales hallazgos de un estudio ulterior, terminado recientemente en Gran Bretaña, de 30,000 mujeres a las que se administró globulina gamma al principio del embarazo. Una cuarta parte de los niños cuyas madres tuvieron rubéola en el primer trimestre, a pesar de la globulina gamma, acusaron defectos característicos de esta enfermedad, pero no se registró un exceso de cataratas o cardiopatías congénitas, ni, probablemente, tampoco de sordera, en

los niños cuyas madres no contrajeron la enfermedad. La infección subclínica o bien representó escaso riesgo para el feto, o no ocurrió con la frecuencia suficiente para que se pudiera advertir efecto adverso alguno.

Por consiguiente, dentro de las limitaciones normales de la inmunización pasiva, la globulina gamma ofrece, al parecer, un grado útil de protección a la madre y al niño. Se necesita más información acerca de la dosificación, y las preparaciones destinadas al tratamiento de la rubéola deberán satisfacer una determinada norma en cuanto al contenido de anticuerpos. □

### REFERENCIAS

- (1) Anderson, S. G. y McLorinan, H. "Convalescent Rubella Gamma Globulin as a Possible Prophylactic against Rubella". *Med J Aust* 2:182-185, 1953.
- (2) Avery, G. B., Monif, G. G. R., Sever, J. L. y Leikin, S. L. "Rubella Syndrome after Inapparent Maternal Illness". *Amer J Dis Child* 110:444-446, 1965.
- (3) Brody, J. A., Sever, J. L. y Schiff, G. M. "Prevention of Rubella by Gamma Globulin during an Epidemic in Barrow, Alaska, in 1964". *New Eng J Med* 272:127-129, 1965.
- (4) Dudgeon, J. A., Butler, N. R. y Plotkin, S. A. "Further Serological Studies on the Rubella Syndrome". *Brit Med J* 5402:155-160, 1964.
- (5) Fry, J., Dillane, J. B. y Fry, L.. "Rubella, 1962". *Brit Med J* 5308:833-834, 1962.
- (6) Givan, K. F., Rozee, K. R. y Rhodes, A. J. "Incidence of Rubella Antibodies in Female Subjects". *Canad Med Ass J* 92:126-128, 1965.
- (7) Green, R. H., Balsamo, M. R., Giles, J. P., Krugman, S. y Mirick, G. S. "Studies of the Natural History and Prevention of Rubella". *Amer J Dis Child* 110:348-365, 1965.
- (8) Grayston, J. T. y Watten, R. H. "Epidemic Rubella in Taiwan, 1957-1958: III. Gamma Globulin in the Prevention of Rubella". *New Eng J Med* 261:1145-1150, 1959.
- (9) Houser, H. B. y Schalet, N. "Prevention of Rubella with Gamma Globulin". *Clin Res* 6:281-282, 1958.
- (10) Hutchinson, D. N. y Thompson, K. M. "Continuous Rabbit Kidney Cell Cultures in the Diagnosis of Rubella Infections". *Monthly Bull Minist Health (London)* 24:385-391, 1965.
- (11) Korns, R. F. "Prophylaxis of German Measles with Immune Serum Globulin". *J Infect Dis* 90:183-189, 1952.
- (12) Krugman, S. y Ward, R. "Rubella: Demonstration of Neutralizing Antibody in Gamma Globulin and Re-Evaluation of the Rubella Problem". *New Eng J Med* 259:16-19, 1958.
- (13) Landon, J. F., Bass, M., Davidson, H. B., Foote, F. y Muckenfuss, R. "Efficacy of Gamma Globulin in Prevention of German Measles". *New York J Med* 5:21-23, 1949.
- (14) Lundström, R., Thorén, C. y Blomquist, B. "Gamma Globulin against Rubella in Pregnancy: I. Prevention of Maternal Rubella by Gamma Globulin and Convalescent Gamma Globulin: A Follow-Up Study". *Acta Paediat* 50:444-452, 1961.
- (15) Manson, M. M., Logan, W. P. D. y Loy, R. M. "Rubella and Other Virus Infections during Pregnancy". Reports on Public Health and Medical Subjects No. 101, Ministry of Health, London, England.
- (16) McDonald, A. D. "Congenital Cataract". *Develop Med Child Neurol* 8:301-309, 1966.
- (17) McDonald, J. C. "Gamma Globulin for Prevention of Rubella in Pregnancy". *Brit Med J* 5354:416-418, 1963.
- (18) McDonald, J. C. y Peckham, C. S. "Gamma Globulin in the Prevention of Rubella and Congenital Defect: A Study of 30,000 Pregnancies". *Brit Med J* (En prensa).
- (19) Schiff, G. M., Sever, J. L. Huebner, R. J. "Rubella Virus: Neutralizing Antibody in Commercial Gamma Globulin". *Science* 142:58-60, 1963.
- (20) Sever, J. L., Schiff, G. M. y Huebner, R. J. "Frequency of Rubella Antibody among

Pregnant Women and Other Human and Animal Populations". *Obstet Gynec* 23: 153-159, 1964.

(21) Sever, J. L., Nelson, K. B. y Gilkeson, M. R. "Rubella Epidemic, 1964: Effect on 6,000

Pregnancies". *Amer J Dis Child* 110:395-407, 1965.

(22) Watson, G. I. y McDonald, J. C. "The Infectiousness of Rubella". *Brit Med J* 5354: 419-420, 1963.

### Gamma Globulin Prophylaxis of Rubella (Summary)

Controlled trials of gamma globulin prepared from pooled plasma, though small and mainly in children, have almost all shown a substantial reduction in the attack rate of clinical illness under natural conditions of exposure to rubella. The lot responsible for the only failure of note may have been below normal quality. Extensive uncontrolled inquiries in Britain and the United States into the results obtained from its use in pregnant women also suggest that there has been protection.

In studies using experimental methods of infection, gamma globulin had little or no effect and, even after natural exposure, serological tests showed that a proportion of those apparently protected from clinical illness had symptomless infection. It cannot be assumed therefore that prevention of rubella in pregnant women is necessarily synonymous with protection of the fetus.

The main findings from a recently completed follow-up in Britain of 30,000 women given gamma globulin in early pregnancy will be reviewed. A quarter of the children whose mothers had rubella in the first trimester despite gamma globulin had rubella-type defects, but there was no excess of cataract or congenital heart lesions and probably no excess of deafness in the children of women who did not develop the disease. Subclinical infection either carried little risk to the fetus or did not occur sufficiently often for any adverse effect to be detected.

Subject to the usual limitations of passive immunization, gamma globulin therefore appears to offer a useful degree of protection to mother and child. More information is needed on dosage, and preparations intended for use in rubella should be required to meet a standard for antibody content.

### Profilaxia da Rubéola por meio de Globulina Gama (Resumo)

Experiências controladas de globulina gama preparada com mistura de plasma, se bem que poucas e especialmente em crianças, revelaram, quase tôdas elas, substancial redução na taxa de ataque da doença clínica em condições naturais de exposição à rubéola. O lote responsável pela única falha digna de nota pode ter estado abaixo da qualidade normal. Pesquisas amplas, não controladas, levadas a efeito na Grã-Bretanha e nos Estados Unidos, sôbre os resultados conseguidos com sua aplicação a mulheres grávidas, também induzem a crer que se verificou proteção.

Em estudos nos quais foram empregados métodos experimentais de infecção, a globulina gama teve pequeno ou nenhum efeito e, mesmo após exposição natural, provas sorológicas demonstraram que uma proporção daqueles aparentemente protegidos contra a doença clínica tinham infecção assintomática. Não se pode, portanto, admitir como certo que a prevenção da rubéola em mulher grávida seja necessariamente sinônimo de proteção do feto.

As principais conclusões de uma observação,

recentemente concluída na Grã-Bretanha, de 30,000 mulheres às quais foi aplicada globulina gama na fase inicial da gravidez, serão revistas. Um quarto das crianças cujas mães tiveram rubéola no primeiro trimestre, apesar da globulina gama, apresentavam defeitos do tipo dos produzidos pela rubéola, mas não houve excesso de catarata nem de lesões cardíacas congênitas e, provavelmente, não houve excesso de surdez nos filhos das mulheres em que não se manifestou a doença. As infecções subclínicas ou encerravam pouco risco para o feto, ou não ocorreram com frequência suficiente para que se pudesse descobrir qualquer efeito adverso.

Dependendo das limitações ordinárias da imunização passiva, a globulina gama parece, portanto, proporcionar um grau útil de proteção à mãe e à criança. São necessárias mais informações sôbre a dosagem; e deve-se exigir que os preparados destinados a aplicação em caso de rubéola se conformem a determinado padrão no que diz respeito ao conteúdo de anticorpos.

### Prophylaxie de la rubéole par la gamma-globuline (Résumé)

Des essais dirigés de gamma-globuline préparée à partir de plasma mélangé, bien que sur une petite échelle et principalement chez des enfants, ont presque toutes indiqué une diminution sensible du taux d'attaque de la maladie clinique dans des conditions naturelles d'exposition à la rubéole. Le seul lot n'ayant pas donné satisfaction était peut-être inférieur à la qualité habituelle. Des enquêtes approfondies non vérifiées entreprises en Grande Bretagne et aux Etats-Unis et portant sur les résultats obtenues chez les femmes enceintes indiquent qu'il y a eu protection.

Au cours d'études où on a appliqué des méthodes d'infection expérimentales, la gamma-globuline n'a eu pratiquement aucun effet et, même après une exposition naturelle, les test sérologiques ont indiqué qu'une certaine proportion des personnes qui étaient apparemment protégées contre la maladie clinique avaient contracté une infection asymptomatique. On ne peut donc pas en inférer que la prévention de la rubéole chez les femmes enceintes est nécessairement synonyme avec la protection du fœtus.

Les principales constatations faites au cours

d'une enquête complémentaire qui vient de se terminer en Grande Bretagne, portant sur 30,000 femmes enceintes auxquelles on a administré de la gamma-globuline au début de leur grossesse, feront l'objet d'un nouvel examen. Un quart des enfants dont les mères avaient contracté la rubéole pendant le premier trimestre malgré la gamma-globuline présentaient des troubles du type rubéole; toutefois, il n'y avait pas un nombre excessif de cataractes ou de lésions cardiaques congénitales et probablement peu de cas de surdité chez les enfants de femmes qui ne présentaient pas de symptômes cliniques. L'infection sous-clinique ne comportait soit aucun risque pour le fœtus ou ne se produisait pas assez souvent pour que l'on puisse déceler un effet défavorable.

Sous réserve des limitations habituelles de l'immunisation passive, la gamma-globuline semble donc offrir un certain degré de protection utile à la mère et à l'enfant. De plus amples renseignements sont nécessaires en ce qui concerne les doses, et les préparations destinées à être employées dans les cas de rubéole devraient satisfaire à une norme pour la teneur en anticorps.