

# EVALUACION CLINICO-SEROLOGICA DE UNA VACUNA CONTRA LA RUBEOLA

Manuel Figueroa S.<sup>1</sup> y Dolores Núñez<sup>2</sup>

*Este trabajo presenta la respuesta clínica y serológica de un grupo de niñas vacunadas con un virus atenuado de rubéola, la vacuna RA 27/3 del Dr. Stanley Plotkin, y se concluye que este virus no se transmite o lo hace con poca frecuencia.*

## Introducción

Recientemente se han desarrollado tres tipos de vacuna contra la rubéola, a base de virus vivo atenuado. La primera, llamada vacuna Cedenhill (1) consiste en una suspensión de virus aislado de un enfermo con rubéola y atenuado mediante 54 pases en células de riñón de conejo. La segunda, preparada por Parkman y Meyer (2) y mejorada por Hilleman (3) es un virus atenuado por pases en células de riñón de mono, seguidos de varios pases en embrión de pato. La tercera, de Plotkin (4), se ha preparado con un virus de rubéola atenuado por pases en células diploides de embrión humano (Wi-38).

Este estudio se emprendió dada la importancia que tiene la prevención de los defectos congénitos debidos a la rubéola y por la necesidad de evaluar debidamente las vacunas en la población a la cual se van a aplicar.

El objeto del estudio fue: a) determinar el porcentaje de la población femenina de Honduras susceptible a la rubéola, b) probar la capacidad de la vacuna Plotkin para estimular la producción de anticuerpos en título adecuado contra la rubéola, c) determinar si las niñas vacunadas daban una respuesta clínica semejante a la que da la rubéola, y

d) probar la transmisibilidad de este virus atenuado.

## Materiales y métodos

La vacuna de virus atenuado de rubéola (RA 27/3) fue preparada por el Instituto Merieux, de Lyon, Francia. Dicho Instituto envió la vacuna liofilizada y empacada en hielo seco a Tegucigalpa, Honduras. Cada ampolla se diluyó antes de usarse en 0.6 ml del diluyente provisto por el mismo Instituto; luego se separaron tres dosis de 0.2 ml cada una en jeringas de tuberculina. La vacuna se aplicó por vía subcutánea en la región deltoidea del brazo izquierdo.

Se seleccionaron para estos experimentos tres grupos de niñas de sexto grado de escuela primaria y de primer año de secundaria, entre 11 y 16 años de edad sin conocer previamente su estado inmunitario en relación con la rubéola. El primer grupo llamado "vacunadas," compuesto de 197 niñas de la Escuela Normal de Señoritas, recibió la vacuna contra la rubéola. El segundo grupo denominado "contactos," compuesto de 51 niñas compañeras de las anteriores, no fue vacunado. El tercer grupo, "control," eran 49 niñas de otra escuela, la "República de Honduras," localizada en otro sector de la ciudad, tampoco fue vacunado.

A todas las niñas de los grupos mencionados se les tomó una primera muestra de sangre el día 18 de agosto de 1970. El mismo día el grupo "vacunadas" recibió la

<sup>1</sup> Ph.D., Jefe del Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

<sup>2</sup> B.S.N., Subdirectora, Escuela de Enfermeras, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

dosis de la vacuna contra la rubéola. Ocho semanas después, el 13 de octubre de 1970, se tomó una segunda muestra de sangre. De las niñas vacunadas solamente se pudieron sangrar 185 por segunda vez. También se sangraron por segunda vez 48 de las 51 "contactos," y nueve de las "control," que habían resultado negativas por anticuerpos en la primera muestra.

Un grupo de estudiantes de enfermería y su instructora visitaron la Escuela Normal de Señoritas tres veces por semana durante cuatro semanas, para hacer el examen físico de las "vacunadas" y "contactos" y se registró si tenían fiebre, síntomas respiratorios, adenopatía postauricular, erupción u otros síntomas. Las ausentes se visitaron cuando fue posible. Cuando no se pudo hacer la visita domiciliaria en algunos casos, se les preguntó la razón de su ausencia al regresar a la escuela.

Para determinar la frecuencia de anticuerpos contra la rubéola en mujeres de edad diferente se complementaron con otras tomadas a mujeres de más edad y embarazadas escogidas al azar.

Los sueros se mantuvieron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el día en que se hizo la prueba serológica. Se determinó el título de anticuerpos inhibidores de hemaglutinación (IH) en los sueros pareados siguiendo la técnica de "microtiter" de Steward y colaboradores (5). Los inhibidores no específicos se absorbieron por tratamiento con caolín seguido de eritrocitos de pollo al 50 por ciento. Los reactivos para la prueba IH se obtuvieron de los Laboratorios Flow, Rockville, Md., E.U.A.

## Resultados

### *Frecuencia de anticuerpos en las mujeres*

El porcentaje de mujeres sin anticuerpos IH en los distintos grupos de edad (cuadro 1) osciló entre 19 y 32% con un promedio de 20%, o sea que entre las 445 mujeres examinadas había 88 sin protección contra la rubéola. No se demostró ningún aumento

CUADRO 1—Anticuerpos contra rubéola en hondureñas de diferentes grupos de edad.

Grupos de edad (años)	Positivos/Total	Sin anticuerpos <sup>a</sup> %
10-15	245/301	21
16-20	35/44	20
21-25	47/58	19
26-30	15/22	32
31	15/20	25
Total	357/445	20
Embarazadas (16-44 años)	84/104	19

<sup>a</sup> Título < 1:20.

en la frecuencia de mujeres con anticuerpos con relación a la edad; al contrario, parecía que entre las personas de más edad (mayores de 26 años) había más susceptibles a la rubéola dado que entre ellas el porcentaje sin anticuerpos era mayor. Entre las 104 embarazadas cuyos sueros se probaron había 20 sin anticuerpos IH contra la rubéola.

### *Respuestas serológicas a la vacuna*

En el grupo de "vacunadas" había 27 niñas susceptibles a la rubéola (cuadro 2) evidenciado por un título de anticuerpos menor de 1:10 en la primera muestra de sangre. A dos de ellas no se les pudo tomar una segunda muestra; 24 mostraron un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos ocho semanas después de la vacunación y una (NH-18) no respondió serológicamente a la vacuna. En este grupo hubo, pues, conversiones serológicas de negativas a positivas en un 96% de los casos (cuadro 3).

Los títulos de anticuerpos IH alcanzados a las ocho semanas de vacunadas oscilaban entre 1:40 y 1:320. En las niñas que ya tenían anticuerpos al tiempo de la vacunación, los títulos se mantuvieron iguales después de ocho semanas, excepto en un caso en que se produjo un aumento de 1:80 a 1:320.

CUADRO 2—Respuesta clínica y serológica de 27 niñas vacunadas con un virus atenuado de rubéola.

Caso	Edad	Recíproca del título IH <sup>a</sup>		Hallazgos clínicos de 8 a 20 días después de la vacunación			
		Antes de la vacuna	8 semanas después	Síntomas respiratorios	Adenopatía subauricular	Erupción	Fiebre
DM-9	14	< 10	NSH <sup>b</sup>	+	+	—	—
DM-19	14	< 10	160	—	—	—	—
DM-20	16	< 10	NSH	—	+	—	—
GC-18	13	< 10	320	—	—	—	—
GC-16	14	< 10	160	—	—	—	—
LC-2	14	< 10	320	—	—	—	—
LC-3	15	< 10	160	+	—	—	—
LC-10	16	< 10	160	+	—	—	—
LC-16	14	< 10	80	—	—	—	—
AM-11	16	< 10	40	+	—	—	—
NH-18	14	< 10	< 10	+	—	—	+
AM-6	13	< 10	160	—	—	—	—
NH-13	12	< 10	160	—	—	—	—
MM-3	13	< 10	80	—	—	—	—
MM-8	14	< 10	160	+	—	—	—
MM-10	15	< 10	80	—	—	—	—
MM-11	14	< 10	80	+	+	—	—
MM-20	13	< 10	160	+	+	—	—
MR-17	12	< 10	160	—	—	—	—
EL-13	15	< 10	40	—	—	—	—
EL-18	14	< 10	80	—	—	—	—
EL-23	13	< 10	40	—	—	—	—
RC-5	13	< 10	40	+	—	—	—
RC-9	13	< 10	160	—	—	—	—
RC-12	14	< 10	160	—	+	—	—
RC-17	13	< 10	160	+	—	—	—
TH-5	13	< 10	80	—	—	—	—

<sup>a</sup> Inhibición de hemaglutinación.<sup>b</sup> NSH = No se hizo la prueba.

### Respuesta clínica a la vacuna

Entre las 27 niñas susceptibles a la rubéola (cuadro 2) hubo, después de la vacunación, 11 con síntomas respiratorios, cinco con adenopatía postauricular, una con fiebre y ninguna con erupción. Los síntomas respiratorios no pueden atribuirse todos a la vacuna, ya que en esas semanas hubo una epidemia de influenza en la comunidad. No se notifi-

caron casos de artralgia en las vacunadas y en ningún caso se observó una rubéola típica.

Al comparar la frecuencia de los síntomas entre las niñas susceptibles a la rubéola (sin anticuerpos antes de la vacunación) y las niñas resistentes (con anticuerpos antes de la vacunación) puede notarse (cuadro 4) que no hay diferencias significativas entre los dos grupos. El único dato ligeramente superior

CUADRO 3—Respuesta inmunológica de un grupo de niñas vacunadas contra la rubéola, sus compañeras no vacunadas y otro grupo control.

Grupo	Número de niñas	Niñas sin anticuerpos IH		Conversiones serológicas	
		Primer suero 18/VIII/70	Segundo suero 13/X/70	No.	%
Vacunadas	185	25	1	24	96
Contactos <sup>a</sup>	48	9	8	1	11
Controles <sup>b</sup>	49	9	8	1	11

<sup>a</sup> Compañeras de las vacunadas.<sup>b</sup> Niñas no vacunadas de otra escuela.

CUADRO 4—Respuesta clínica de 197 niñas vacunadas con un virus atenuado de rubéola.

	Número de niñas	Hallazgos clínicos de 8 a 20 días después de la vacunación			
		Síntomas respiratorios	Adenopatía	Erupción	Fiebre
Susceptibles a la rubéola <sup>a</sup>	27	34.0%	18.5%	0.0%	3.7%
Resistentes a la rubéola <sup>b</sup>	170	36.0%	15.6%	0.6%	4.6%

<sup>a</sup> Título de anticuerpos antes de la vacunación  $< 1:10$ .

<sup>b</sup> Título de anticuerpos antes de la vacunación  $> 1:10$ .

en las susceptibles vacunadas es el de la adenopatía postauricular (18.5% en las susceptibles y 15.6% en las resistentes).

#### *Transmisión del virus de la vacuna*

En el grupo de 48 niñas en contacto con las vacunadas había nueve susceptibles a la rubéola (cuadro 3), de estas una se volvió positiva por anticuerpos a la rubéola a las ocho semanas cuando se tomó la segunda muestra de sangre.

También en el grupo "control" de otra escuela, en otro sector de la ciudad, hubo una conversión a la positividad en nueve niñas susceptibles.

#### **Discusión**

La frecuencia de anticuerpos contra la rubéola en la población femenina hondureña alcanza a un 80% en la pubertad (cuadro 1). Queda un 20% de mujeres en edad fértil sin protección contra la rubéola. Lo mismo se encontró en las encuestas llevadas a cabo bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud en otros países de Sudamérica (6). En Honduras eso significa que hay por lo menos 100,000 mujeres expuestas a contraer la rubéola durante el embarazo.

La vacuna de virus atenuado de Plotkin (RA 27/3) dio una respuesta inmunológica adecuada. De 25 niñas susceptibles a la rubéola, 24 desarrollaron anticuerpos en título  $\geq 1:40$  después de ocho semanas de vacunadas. No se presentaron reacciones graves a la vacuna, y los síntomas más frecuentemente observados fueron los respiratorios (34%) y las adenopatías (18%).

Durante las semanas en que se hizo este estudio hubo una epidemia de influenza en la comunidad, de manera que no todos los casos de síntomas respiratorios son atribuibles a la vacuna. De hecho, la frecuencia de síntomas respiratorios fue igual en el grupo susceptible que en el resistente a la rubéola. No se informaron artralgias, como con la vacuna contra la rubéola HPV 77-D preparada en embrión de pato (7).

El virus de la vacuna no pareció diseminarse por contacto. El caso de una niña no vacunada en contacto con las vacunadas, que desarrolló anticuerpos, puede explicarse por una infección natural con el virus "salvaje" de la rubéola, ya que lo mismo sucedió con otra niña, de la otra escuela, que no tuvo contacto con las vacunadas. Se demostró, pues, que el virus circulaba en la comunidad cuando se realizaba el estudio.

Los resultados aquí informados con la vacuna RA 27/3 son compatibles con los resultados de estudios previos de esta vacuna hechos en los Estados Unidos (4, 8). El porcentaje de seroconversiones (96%), la ausencia de reacciones severas y la baja o negativa transmisibilidad del virus son idénticas en este como en aquellos estudios. La vacuna RA 27/3 tiene la ventaja de poder administrarse con efectividad por vía nasal (8) lo cual facilitaría su aplicación masiva en varios países.

Por razones económicas los autores estiman que la vacunación contra la rubéola, en los países latinoamericanos, debe limitarse a la población femenina, con preferencia a las jóvenes antes de terminar la escuela primaria. A la mujer adulta, sin anticuerpos, se le debe

vacunar pero siempre asegurándose que no está embarazada y que no va a resultar embarazada dentro de los tres meses después de la vacunación (9), para evitar un posible efecto teratogénico producido por el virus de la vacuna (10).

### Resumen

Se hizo un estudio experimental para evaluar clínica y serológicamente la vacuna RA 27/3 contra la rubéola; para ello se vacunaron 197 niñas de 12 a 16 años de edad. Al mismo tiempo se estudió un grupo de 48 niñas en contacto con las anteriores y otro grupo control que consistía en 49 niñas de otra escuela. Entre las vacunadas había 25 niñas susceptibles a la rubéola de las cuales todas menos una desarrollaron anticuerpos contra la rubéola en título adecuado.

Entre las niñas en contacto con las va-

cunadas hubo una que produjo anticuerpos durante las ocho semanas del estudio. Lo mismo sucedió en el grupo control de otra escuela. Se concluye que el virus de la vacuna no se transmite o lo hace con poca frecuencia. La respuesta clínica a la vacuna fue muy leve presentándose síntomas respiratorios en un 34% y adenopatía postauricular en un 18% de las vacunadas susceptibles. □

### Agradecimiento

Se agradece al Dr. Stanley Plotkin, del Instituto Wistar, Filadelfia, Pa., las dosis de vacuna RA27/3 usadas en este estudio. Se reconoce la labor eficiente de la señora Cordelia Ortiz M. quien hizo las pruebas serológicas y obtuvo la colaboración entusiasta de las alumnas del tercer y cuarto año de enfermería en la toma de muestras y visitas a las alumnas. También se agradece a la Directora y alumnas de la Escuela Normal de Señoritas su colaboración en este estudio.

### Clinical and serological evaluation of a vaccine against rubella (Summary)

A study was set up to evaluate clinically and serologically the response of 197 girls, ages 12 to 16, to the rubella vaccine RA 27/3. Another group of 48 girls in contact with the vaccinees and a control group of 49 girls from another school were included to test the transmissibility of the attenuated virus. Among the vaccinees there were 25 girls susceptible to rubella all of which produced antibodies in adequate titer. In the group of girls in contact with the vaccinees there was one which

developed antibodies, during the eight weeks after the administration of the vaccine. In the control group, without contact with the vaccinees, a girl developed antibodies also during the study period. It is concluded that the vaccine virus is not transmitted or it does so in a low frequency. The clinical response to the vaccine was mild, with 34% of the susceptible vaccinees presenting respiratory symptoms and 18% with postauricular adenopathy.

### Avaliação clínica-serológica de uma vacina contra a rubéola (Resumo)

Fêz-se um estudo experimental para avaliar clínica e sorológicamente a vacina RA 27/3 contra a rubéola, e para tal fim foram vacunadas 197 crianças de 12 a 16 anos de idade. Ao mesmo tempo se pesquisou um grupo de 48 crianças em contacto com outras já vacunadas, e, um outro grupo controle que consistia de 49 crianças de outra escola foi incluído para testar a transmissibilidade do vírus. Entre as já vacinas haviam 25 crianças suscetíveis à rubéola das quais todas, menos uma, desenvolveram anticorpos satisfatórios

contra a enfermidade. Entre as crianças em contacto com as vacinadas houve uma que produziu anticorpos durante as oito semanas do estudo. O mesmo sucedeu em um grupo controle de outra escola. Conclui-se que não se transmite o vírus de vacina, ou se transmite com muita pouca frequência. A resposta clínica à vacina foi muito fraca, entre as vacinadas suscetíveis 34% apresentando sintomas respiratórios e 18% adenopatia pós-auricular.

### Evaluation clinique et sérologique d'un vaccin antirubéolique (Résumé)

Une étude expérimentale a été effectuée pour évaluer, du point de vue clinique et sérologique, le vaccin antirubéolique RA 27/3 administré à 197 filles âgées de 12 à 16 ans. L'étude a porté en même temps sur un groupe de 48 filles qui étaient en contact avec les premières, ainsi que sur un autre groupe de contrôle de 49 filles d'une autre école pour déterminer la transmissibilité du virus atténué. Parmi les vaccinées, 25 filles se sont révélées susceptibles à la rubéole; sur ce nombre, toutes sauf une avaient produit des anticorps d'un titre suffisant.

Chez une des filles du groupe qui était en contact avec celles qui avaient été vaccinées on a constaté la formation d'anticorps au cours des huit semaines écoulées après l'administration du vaccin. L'auteur conclut que le virus du vaccin n'est pas transmis ou qu'il n'est transmis qu'assez rarement. La réponse clinique au vaccin a été très légère, 34% des vaccinées susceptibles présentant des symptômes respiratoires et 18% de l'adénopathie post-auriculaire.

### REFERENCIAS

- (1) du Martin, P. R., Huygelin C. y Peeterman J. "Attenuation of rubella virus by serial passage in rabbit kidney cell cultures: III Clinical trial in infants". *Pediat Res* 2:38-42, 1968.
- (2) Meyer, H. M. Jr., Parkman, P. D. y Panos, J. C. "Attenuated rubella virus. II Production of an experimental live-virus vaccine and clinical trial". *New Eng J Med* 275:575-580, 1966.
- (3) Buynak E. B. *et al.* "Live attenuated rubella virus vaccines prepared in duck embryo culture. I. Development and clinical testing". *JAMA* 204:195-200, 1968.
- (4) Plotkin, S. A. *et al.* "A new attenuated rubella virus grown in human fibroblasts: evidence for reduced nasopharyngeal excretion". *Amer J Epidem* 86:468-477, 1967.
- (5) Steward, G. L. *et al.* "Rubella-virus hemagglutination inhibition test". *New Eng J Med* 276:554-557, 1967.
- (6) Dowdle, W. R. *et al.* "WHO collaborative study on the sero-epidemiology of rubella in Caribbean and South American populations in 1968". *Bull WHO* 42:410-422, 1970.
- (7) Weibel, R. E. *et al.* "Rubella vaccination in adult females". *New Eng J Med* 280:682-685, 1969.
- (8) Ingalls, T. H. *et al.* "Immunisation of school children with rubella (RA 27/3) vaccine". *Lancet* 99:101, 1970.
- (9) Stephenson, J. R. "Rubella vaccine for adolescents and young adults". *JAMA* 213:1040, 1970.
- (10) Phillips, C. A. *et al.* "Intrauterine rubella infection following immunization with rubella vaccine". *JAMA* 213:624-625, 1970.

\* \* \*

Le 7 avril

### JOUR MONDIAL DE LA SANTE

Thème pour l'année 1972:

**Le coeur, au coeur de la santé**

\* \* \*