

## ESTUDIO DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA LA RUBEOLA

Dres. Víctor M. Villarejos,<sup>1</sup> Jorge A. Arguedas-Gamboa,<sup>1</sup> Oscar Vargas-Naar<sup>1</sup> y Manuel A. Cortés-Vargas<sup>2</sup>

*Las tasas ínfimas de síntomas secundarios atribuibles a la vacuna encontradas en este estudio, evidencian su inocuidad y la seguridad de su uso en los niños.*

Con el advenimiento de las técnicas serológicas para la detección de anticuerpos contra la rubéola, se han realizado varios estudios seroepidemiológicos, principalmente para determinar el grado de inmunidad de grupos vulnerables especiales como el de mujeres en edad de reproducción. De entre las pruebas descritas la de inhibición de la hemaglutinación (IH) (1) es la que se usa de preferencia en la actualidad para obtener información fidedigna sobre la inmunidad de una población. Los anticuerpos IH contra la rubéola comienzan a aparecer a las dos o tres semanas después de la infección natural y alcanzan su nivel máximo en seis a ocho semanas; se producen más o menos en el mismo tiempo en respuesta a la vacuna de virus vivo atenuado y parece que persisten por muchos años, si no de por vida. En contraste, los anticuerpos fijadores de complemento aparecen más tardíamente en la infección natural, casi no se producen en respuesta al estímulo del virus atenuado de la vacuna y tienden a bajar hasta niveles que no se descubren en el curso de algunos años. Se tiene así, en ambas técnicas combinadas, un medio para diferenciar el origen de una infección rubeólica, en ciertas circunstancias.

Los estudios realizados hasta el presente en diversas partes del mundo muestran apreciables diferencias en la proporción de per-

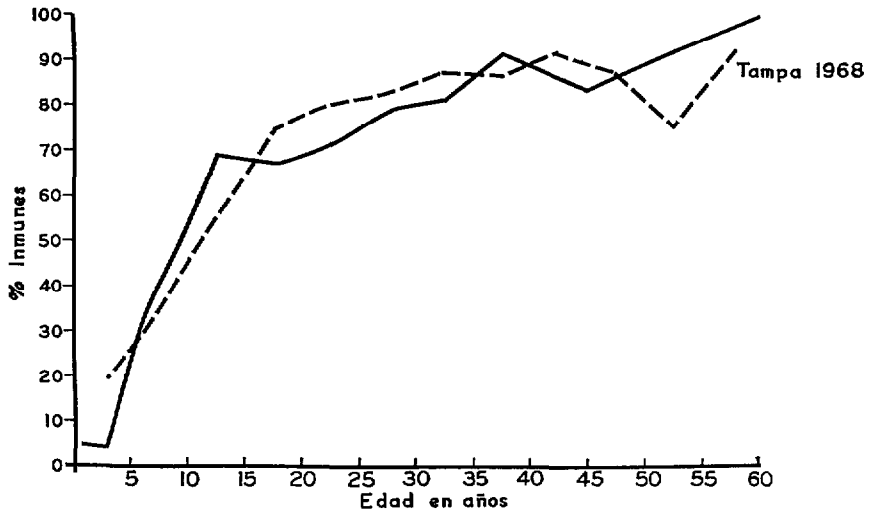
sonas adultas que poseen anticuerpos contra la rubéola (2). Los porcentajes más altos de inmunes a esa edad se observan en poblaciones europeas y norteamericanas (80-89%), mientras que en el norte del Japón y en Hawai (3) se ha encontrado anticuerpos contra esa infección en sólo un 35 a 55% de personas mayores de 21 años.

Al igual que en otras latitudes, en Costa Rica la rubéola acaece en forma endémica, aumentando su incidencia periódicamente para constituir epidemias a intervalos de cuatro años, más o menos. Debido a su inocuidad en los niños, la declaración de esta enfermedad es sumamente defectuosa y los datos estadísticos existentes no permiten apreciar en su totalidad las tasas de infección por edad en la población. En el curso de los experimentos en inmunización contra la rubéola, se han reunido datos serológicos que permiten trazar una curva de inmunes por edad que se presentan en la figura 1 en comparación con la de una población norteamericana (Tampa, 1968) (4). De esa figura y de los datos que se acompañan en el cuadro 1, resumidos por grupos de edad, se colige que en Costa Rica, más del 30% de las mujeres no tienen inmunidad contra la rubéola al comenzar la edad conceptiva y se encuentran expuestas al grave riesgo de contraerla durante un embarazo. No se observó diferencia significativa en las tasas de inmunidad entre poblaciones rurales y urbanas (cuadro 2). Estos

<sup>1</sup> Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico de la Universidad del Estado de Luisiana (LSU-ICMRT) San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Ministerio de Salubridad Pública de Costa Rica.

FIGURA 1—Porcentaje de la población inmune a la rubéola, en Costa Rica, en 1969.



datos también muestran que casi la totalidad de las mujeres adultas adquieren la infección en el curso de los siguientes dos o tres decenios de vida.

La existencia de un porcentaje relativamente alto de mujeres adultas no-inmunes en Costa Rica podría explicarse por la benignidad del clima que no favorece el hacinamiento, factor principal para la propagación del virus y para la infección temprana en las latitudes con estación fría marcada. La experiencia de Costa Rica puede probablemente aplicarse a los demás países de la América Central, que tienen condiciones

climáticas similares. Así se podría decir que en Centro América el 30% de las mujeres que llegan a su plenitud corren el riesgo de contraer rubéola durante un embarazo.

Si bien el nivel de transmisión de la rubéola es bajo en períodos de quiescencia, se eleva notablemente en tiempos de epidemia, en los cuales una elevada proporción de mujeres susceptibles en edad de procrear, contraen la enfermedad. Aun cuando en los Estados Unidos los niveles de susceptibilidad son relativamente bajos, no sobrepasando el 15% de la población reproductiva, la última epidemia de rubéola de 1964

CUADRO 1—Distribución por edad de la población examinada según inmunidad a la rubéola en Costa Rica.<sup>a</sup>

Grupos de edad (en años)	Número de personas examinadas <sup>b</sup>			Porcentajes Inmunes
	Total	Positivos	Negativos	
< 1	20	1	19	5.0
1-3	805	40	765	5.0
4-6	650	161	489	24.8
6-9				
10-14	206	141	65	68.4
15-19	235	159	76	67.7
20-29	258	197	61	76.4
30-39	214	183	31	85.5
40-49	73	61	12	83.6
50 >	9	9	0	100

<sup>a</sup> Resumen de encuestas realizadas en 1969 en varias localidades de la Meseta Central. Los grupos de edad de más de 10 años son de población femenina exclusivamente.

<sup>b</sup> Prueba de inhibición de hemaglutinación.

CUADRO 2—Distribución por edad de la población examinada según inmunidad a la rubéola, en ambientes urbano y rural, en Costa Rica.

Grupos de edad (en años)	Personas examinadas					
	Urbano			Rural		
	Número	Inmunes	% de inmunes	Número	Inmunes	% de inmunes
< 1	3	—	0.0	17	1	5.9
1-3	242	6	2.5	563	34	6.0
4-6	192	40	20.8	458	121	26.4
10-14	206	141	68.4			
15-19	235	159	67.7			
20-29	88	64	72.7	169	132	78.1
30-39	59	53	89.8	155	130	83.9
40-49	15	12	80.0	58	49	84.5
50 >	5	5	100	4	4	100

causó una cifra de malformaciones congénitas estimada en 20,000 y probablemente otro tanto de abortos y natimueertos. No existe información fidedigna sobre la incidencia de malformaciones rubeólicas en Centro América, pero todo hace suponer que sea igualmente elevada. Basta ver los cuantiosos esfuerzos de rehabilitación y educación especial de niños con defectos congénitos atribuibles a la rubéola que realizan la mayoría de los países, para apreciar la magnitud creciente del problema en esta área.

### Vacuna antirubeólica

Ante la calculada posibilidad de la aparición de una nueva epidemia de rubéola de grandes proporciones en Norte América y Europa en 1970 ó 1971 (4) se ha venido desarrollando una intensa actividad en los principales laboratorios del mundo para producir una vacuna antirubeólica segura y eficaz. Este trabajo se ha concentrado en torno de algunas cepas de virus, principalmente la Cendehill, la Benoit y la HPV-77, original de Parkman. La mayor parte de los esfuerzos de atenuación y producción de vacuna se han realizado con la cepa HPV-77, que ha sido cultivada en células diploides humanas, células de riñón de perro y células de embrión de pato, mientras que la cepa Cendehill ha sido atenuada principalmente en células de riñón de conejo. Todas las va-

cunas así producidas han experimentado un amplio período de prueba y detenido estudio en cuanto a su eficacia y a su inocuidad.

La vacuna ideal contra la rubéola debe reunir ciertos requisitos, entre ellos: a) que otorgue un alto grado de inmunidad a la población vacunada, produciendo niveles de anticuerpos que persistan por varios años, si no de por vida; b) que no tenga efectos secundarios severos, y c) que no favorezca la diseminación del virus de la vacuna por vías naturales.

### Estudios de evaluación

A fines de 1968, con una partida de cinco lotes de vacuna contra la rubéola, debidamente analizada y certificada para su uso en humanos, se realizaron las pruebas que se informan a continuación.

### Material y métodos

Se usó la vacuna Merck \* de cepa HPV-77 atenuada en células de embrión de pato (5), administrada a dosis de 0.5 ml y que contenían 1,000 unidades infectivas, por vía subcutánea.

El estudio se realizó en zonas semirurales adyacentes a San José, Heredia y Cartago. Se inició con una encuesta de susceptibles, por antecedente de enfermedad clínica, entre niños menores de seis años. La población

\* Meruvax MSD.

seleccionada así, compuesta de 1,484 niños aparentemente susceptibles, se dividió en dos, un grupo de 839 niños que recibieron la vacuna y otro de 645, a los que se les administró un placebo. Estos últimos, junto con 598 madres de niños vacunados, formaron el grupo testigo y actuaron al mismo tiempo como contactos familiares para la evaluación de la transmisión natural del virus de vacuna. A todas estas personas se les extrajo sangre al iniciarse el estudio y 45 días después de la vacunación. En visitas diarias a domicilio durante todo ese lapso, se anotó individualmente las temperaturas orales diarias (rectales en niños menores de dos años), así como todo síntoma relacionado con la enfermedad. Un médico revisó a todo niño que presentaba cualquier tipo de reacción o enfermedad intercurrente, notificada por las enfermeras y visitadoras. Se vacunó además a 4,971 niños, a los que no se les extrajo sangre y a quienes se observó sólo a través de la unidad sanitaria correspondiente.

Todos los niños del grupo que recibió el placebo fueron vacunados al finalizar el estudio.

La detección de anticuerpos de rubéola se realizó por el método de inhibición de la hemaglutinación. Se tomó como evidencia

de seroconversión la formación de anticuerpos a un título recíproco de ocho o mayor, en individuos anteriormente negativos.

### Resultados

Los resultados obtenidos en la investigación serológica de los especímenes obtenidos antes y después de la vacunación se presentan en el cuadro 3. Como puede verse, la vacuna produjo seroconversión en más del 97% de los niños vacunados, porcentaje que se considera altamente satisfactorio para los fines de protección inmunitaria. El título promedio de anticuerpos formados fue de 58.7 (promedio geométrico), variando entre 8 y 256.

No se observó ninguna diferencia significativa en el nivel de seroconversiones por edad entre los niños de 10 meses a 6 años (cuadro 4).

Entre 85 niños seropositivos vacunados, de los cuales se obtuvieron dos muestras de sangre, la vacuna produjo un efecto de refuerzo bien definido, elevando el promedio geométrico del título de anticuerpos de 14.6, previo a la vacunación, a 85.9, cinco semanas más tarde.

En el grupo testigo compuesto de 667 niños de la misma edad que vivían en íntimo

CUADRO 3—Porcentajes de seroconversión a la vacuna contra la rubéola obtenidos con 5 lotes de vacuna.<sup>a</sup>

Lote de vacuna	Localidades	Niños vacunados	Con examen serológico	Seronegativos con examen pre y posvacunación	Seroconversiones	% de seroconversión
1	Tejar (C) Río Azul (C) Sta. Lucía (H)	1,840	166	100	97	97.0
2	Guadalupe (C) Bo. El Molino (C) Poás de Aserrí (S.J.)	1,167	190	123	121	98.4
3	Santa Ana (S.J.) Concepción (S.J.) Dulce Nombre (C)	1,014	146	98	94	95.9
4	Santa Ana (S.J.) El Bosque (S.J.) Agua Caliente (C)	1,092	164	99	98	99.0
5	Loyola (C) Desamparados (S.J.)	689	165	104	101	97.1
	Total	5,802	831	524	511	97.5

<sup>a</sup> Meruvax, MSD C = Cartago H = Heredia S.J. = San José

CUADRO 4—Porcentajes de niños que hicieron seroconversión a la vacuna contra la rubéola, por edad.

Edad en años	Niños vacunados con examen serológico (IH)	Seronegativos con examen (IH) pre y posvacunación	Seroconversiones observadas	Porcentaje de seroconversiones
< 1	12	9	9	100.0
1	153	106	104	98.1
2	188	123	120	97.6
3	134	94	92	97.9
4	169	103	99	96.1
5	158	80	78	97.5
6	17	9	9	100.0
Total	831	524	511	97.5

contacto con los vacunados, de los cuales 548 eran susceptibles, solamente tres presentaron evidencia serológica, aunque no clínica, de haber contraído la enfermedad (cuadro 5). Entre las 608 madres en contacto con vacunados, una sola de 114 susceptibles hizo una seroconversión. Estos cuatro casos podrían ser infecciones con virus natural, prevalente a bajo nivel en la comunidad, posibilidad que parece muy cercana ya que se descubrieron anticuerpos fijadores de complemento en tres niños que hicieron seroconversión.

En el cuadro 6 se da la frecuencia de aparición de síntomas relacionados con la enfermedad en individuos vacunados y en controles. Como puede verse, la vacuna no produjo manifestaciones de consideración y la frecuencia de síntomas observados en el grupo de vacunados fue muy similar a la de los controles; la tasa de síntomas atribuibles a la vacuna es notablemente baja. En algunos casos se produjeron tempranamente manifestaciones sugestivas de enfermedad leve, quizá debidas a infección con el virus natural antes de la vacunación.

### Comentario

Existen varias interrogantes que es necesario contestar en la evaluación de una vacuna contra la rubéola. Debido a su efecto teratológico, es importante determinar si el virus atenuado es transmitido de persona a persona en la misma forma que el virus natural, ya que de serlo así, cualquier campaña de inmunización representaría, para las madres embarazadas, el mismo peligro que una epidemia de rubéola. Esta interrogante se contesta favorablemente en este estudio, al observarse sólo un caso de seroconversión entre 114 mujeres susceptibles, lo cual significa que el virus de la vacuna no se transmitió a las madres de los niños vacunados, aun cuando hubo amplia oportunidad para ello en el ambiente familiar durante un período de observación suficiente para la infección por contagio.

Una observación similar se hizo en los niños control, hermanos de los vacunados, que se infectaron en un porcentaje ínfimo durante el período de observación correspondiente al tiempo de incubación de la enfermedad. Teniendo en cuenta el gran nú-

CUADRO 5—Porcentajes de seroconversión en contactos familiares de niños vacunados contra la rubéola.

Población control	Personas examinadas	Personas susceptibles	Seroconversiones observadas	Porcentaje de seroconversiones
Niños 1-6 años	667	548	3	0.5
Mujeres 15-49 años	608	114	1	0.9

CUADRO 6—Porcentajes de síntomas observados en un período de 28 días entre niños vacunados contra la rubéola y sus controles.

Síntomas	Seronegativos vacunados	Controles adultos	Controles niños
Respiratorios sup.	4.4	2.0	4.3
Conjuntivitis	3.8	1.4	3.4
Erupción	0.7	0.2	0.4
Linfadenopatía	1.0	0.2	0.6
Artritis	0.1	—	—
Cefalea	3.4	7.6	3.6
Irritabilidad	8.7	2.9	4.9
Malestar	6.0	3.9	2.2
Anorexia	8.5	2.5	3.9
Fiebre (38-39.5° C)	13.0	1.2	8.5
Número de personas	752	608	667

mero de niños susceptibles, seronegativos, que estaban en íntimo contacto con los vacunados, llama la atención la mínima frecuencia con que se descubre evidencia de adquisición de la infección. Esto tiende también a indicar que el virus de la vacuna no se transmite de persona a persona por vías naturales, o por lo menos no lo hace con facilidad, e induce a pensar que las infecciones observadas en estos niños control fueron probablemente adquiridas de casos normales de rubéola, con los cuales hubo contacto.

Entre las madres inmunes del grupo control no se observó efecto de refuerzo como resultado de una reinfección, lo que corrobora la conclusión de que el virus de la vacuna no se propagó de persona a persona. Esta observación tiene importancia, ya que la reinfección con el virus natural de la rubéola parece ser frecuente (6), produciendo un repunte de niveles de anticuerpos aunque sin manifestaciones clínicas.

El alto porcentaje de seroconversiones observado, así como los satisfactorios niveles

de anticuerpos producidos por la vacuna, indican su eficacia protectora. Resultados similares han sido informados por McCollum et al (7) y Weibel et al (8), entre otros. Stokes et al (9) expusieron un grupo de niños inmunizados a contacto íntimo con casos de rubéola durante epidemias 8 y 18 meses después de su vacunación. Ninguno de ellos contrajo la enfermedad en ambas ocasiones.

Aun cuando la vacuna es de muy reciente creación para juzgar definitivamente la duración de su protección, ya se ha demostrado la persistencia de niveles satisfactorios de anticuerpos tres años después de la vacunación (9) y todo hace suponer que subsistan por períodos mucho más largos, lo cual sólo se podrá comprobar a medida que pasa el tiempo.

Finalmente, las tasas ínfimas de síntomas secundarios atribuibles a la vacuna encontradas en este estudio, evidencian su inocuidad y la seguridad de su uso en los niños.

#### Resumen

La administración de vacuna de cepa HPV-77 de virus de rubéola atenuado en tejido celular de embrión de pato, indujo la formación de niveles satisfactorios de anticuerpos en más del 97% de 524 niños inicialmente seronegativos, con título promedio de 58.7.

La vacuna no tuvo ningún efecto secundario notable y produjo sólo síntomas leves en un reducido número de niños vacunados.

La evidencia obtenida en este estudio indica que el virus de la vacuna no se diseminó por vía natural entre la población susceptible en íntimo contacto intrafamiliar con los vacunados. □

#### REFERENCIAS

- (1) Stewart, George L., Paul D. Parkman, Hope E. Hopps, Robert D. Douglas, Judith P. Hamilton, y Harry M. Meyer, Jr. "Rubella-virus hemagglutination-inhibition test". *New Eng J Med* 276: 554-557, 1967.
- (2) Rawls, W. E., et al. "WHO collaborative study on the seroepidemiology of rubella". *Bull WHO* 37: 79-88, 1967.
- (3) Halstead, Scott B., Arwin R. Diwan y Albert I. Oda. "Susceptibility to rubella among

- adolescents and adults in Hawaii". *JAMA*, 210 1881-1883, 1969.
- (4) Witte, John J., Adolf W. Karchmer, George Case, Kenneth L. Herrmann, Elias Abrutyn, Ira Kassanoff, y John S. Neil. "Epidemiology of rubella". *Amer J Dis Child* 118: 107-111, 1969.
- (5) Hilleman, M. R., E. B. Buynak, R. E. Weibel y J. Stokes, Jr. "Live, attenuated rubella-virus vaccine". *New Eng J Med* 279: 300-303, 1968.
- (6) Horstmann, Dorothy M., Therese Pajot, y Harvey Leibhaber. "Epidemiology of rubella". *Amer J Dis Child* 118: 133-145, 1969.
- (7) McCollum, R. W., M. F. Randolph, E. B. Byrne y M. R. Hilleman. "A field trial of HPV 77-DE 5 rubella virus vaccine". International Symposium on Rubella Vaccines, Londres 1968. Vol. 11, págs. 357-362 (Basilea/Nueva York: Karger) 1969.
- (8) Weibel, R. E., J. Stokes, Jr., E. B. Buynak, J. E. Whitman, M. B. Leagus y M. R. Hilleman. "Live attenuated rubella virus vaccines prepared in duck embryo cell culture. II. Clinical tests in families and in an institution". *JAMA*, 205: 554-558, 1969.
- (9) Stokes, Jr., J., R. E. Weibel, E. B. Buynak y M. R. Hilleman. "Protective efficacy of duck embryo rubella vaccines". *Pediatrics* 44: 217-224, 1969.

### Study of the efficiency and safety of the vaccine against German measles (Summary)

Inoculation of a vaccine of HPV-77 strain of an attenuated German measles virus in cellular tissue of a duck embryo brought about the appearance of satisfactory antibody levels in more than 97% of 524 children, who had been seronegative initially, with an average titer of 58.7.

The vaccine did not produce any appreciable

side effects and only caused benign symptoms in a reduced number of vaccinated children.

The evidence obtained in this study indicates that the vaccine virus did not spread naturally among the susceptible population which was subject to close intrafamily contact with the vaccinated children.

### Estudo da efetividade e segurança da vacina contra rubéola (Resumo)

A administração de vacina de raça HPV-77 de vírus de rubéola atenuado em tecido celular de embrião de pato induziu a formação de níveis satisfatórios de anticorpos em mais de 97% de 524 crianças inicialmente sôro-negativas, com título médio de 58,7.

A vacina não teve nenhum efeito secundário

notável e produziu apenas sintomas leves num reduzido número de crianças vacinadas.

A evidência conseguida neste estudo indica que o vírus da vacina não se disseminou por via natural entre a população suscetível em íntimo contacto intrafamiliar com os vacinados.

### Etude sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin antirubéolique (Résumé)

L'administration de vaccin de la souche HPV-77 du virus antirubéolique dans le tissu cellulaire de l'embryon de canard a provoqué la formation de niveaux satisfaisants d'anticorps chez plus de 97% des 524 enfants initialement séronégatifs, avec un titre moyen de 58,7.

L'administration du vaccin n'a été accompagnée d'aucune réaction secondaire apprécia-

ble et n'a produit que des symptômes légers chez un nombre limité des enfants vaccinés.

Les faits observés dans cette étude ont fait ressortir que le virus du vaccin ne s'est pas disseminé par voie naturelle parmi la population susceptible à la suite du contact direct des vaccinés avec leurs familles.