

VACUNACION DE MUJERES ADOLESCENTES Y ADULTAS CON VACUNA VIVA ATENUADA PARA RUBEOLA RA27/3

Asdrúbal Valles Inciarte* y Hugo Machado Paz**

** Cátedras de Microbiología y ** Virología, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado Postal 526. Maracaibo, Venezuela.*

RESUMEN

Con el propósito de determinar la efectividad de la vacunación contra rubeola se inmunizaron setenta y siete mujeres adolescentes y adultas con la vacuna viva atenuada contra rubeola RA27/3.

Cincuenta y cinco mujeres sin inmunidad previa a la vacunación, desarrollaron anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en 100%, a las cuatro y ocho semanas después de la vacunación. Dos de ellas demostraron anticuerpos a las dos semanas.

Solo 2 mujeres de un grupo de 22 con inmunidad previa a rubeola, aumentaron su título de anticuerpos.

De las 77 vacunadas, solo dos (2,6%) mostraron efectos adversos, que consistían en adenomegalia post-auricular en ambos casos. Estas personas no tenían inmunidad natural previa a la vacunación.

INTRODUCCION

La atenuación de la infectividad del virus de la rubeola por pases sucesivos en cultivos celulares ha conducido al desarrollo de vacunas a virus vivo atenuado para la prevención de la enfermedad y de esa manera tratar de alcanzar un control adecuado de la misma.

En 1966 Parkman, Mayer y cols. describen la atenuación de la cepa M-33 de virus de rubeola por pasajes seriados en células de riñón de mono verde africano; logrando en el pasaje setenta y siete una modificación de las características biológicas de dicha cepa, demostrada por ensayos experimentales en monos rhesus y luego en estudios clínicos en niños, obteniéndose así la vacuna HPV-77 (20, 21, 25). Sub-pasajes de esta cepa en cultivos de células de embrión de pato por Weibel, Hilleman y cols. (10, 38) dieron origen a la vacuna HPV-77, DE-5 y la HPV-77, DK-12 que resultó de pasajes en cultivo de células de riñón de perro (32).

En 1963 es aislada en Bélgica la cepa Cendehill de virus de rubeola en células de riñón de mono; 51 pasajes seriados de esta cepa en cultivo primario de riñón de conejo constituyen la actual vacuna "Cendehill" (12, 18, 19, 26).

Plotkin (28) en 1965 obtiene virus de rubeola de varios órganos de un feto infectado por vía trasplacentaria; el virus fué inoculado en cultivo de células diploides WI-38 (fibroblasto de pulmón embrionario). Subsecuentes pasajes del virus, dieron lugar a su atenuación obteniéndose la vacuna Wistar RA27/3 (29).

Muchos trabajos realizados muestran que estas vacunas a virus vivo atenuado de rubeola, producen una buena respuesta de anticuerpos en un 95% a 100% de las personas vacunadas (3, 6, 37).

Efectos colaterales adversos parecer ser más comunes con las vacunas Cendehill y HPV-77 y sus derivados HPV-77, DE-5 y HPV-77, DK-12; éstos consisten principalmente de adenopatías, reacciones articulares (artritis y artralgias), musculares y neuríticas leves, principalmente con la última de las vacunas mencionadas (9, 16); el comportamiento articular parece estar relacionado con la edad y el sexo (39), tal como sucede en la rubeola natural, donde es más frecuente en la mujer adolescente o adulta. Por otra parte, la vacuna RA27/3 ofrece una mejor respuesta inmunológica, ya sea administrada por vía subcutánea como por vía intranasal, dando lugar a la formación de anticuerpos fijadores de complemento, inhibidores de la hemaglutinación, neutralizantes, de una manera muy semejante a lo que sucede en la rubeola natural (7, 8, 13, 15, 30).

Algunos investigadores han sugerido sobre bases epidemiológicas y experimentales que estas vacunas quizás no tengan éxito en neutralizar la diseminación del virus salvaje en la comunidad, debido a la frecuencia con la cual los vacunados son re infectados al exponerse al virus de la rubeola natural, ello demostrado por el aumento de anticuerpos y la excreción de virus por la nasofaringe (37).

Es indudable que en la actualidad persisten algunos problemas por resolver en relación a las vacunas a virus vivo atenuado para rubeola como son: la posibilidad de transmisión del virus a mujeres embarazadas, la re infección en una mujer embarazada previamente vacunada y el vacunar en forma casual o inadvertida a una mujer en el período inicial de su embarazo (34). Con relación al primer problema, los estudios realizados han demostrado que el período de eliminación y la cantidad de partículas virales excretadas a través de la orofaringe son considerablemente menores en comparación con la enfermedad natural; estos factores son probablemente responsables de la relativa no contagiosidad de las vacunas a virus vivo atenuado (24). Con respecto a la re infección se ha demostrado que ocurre en personas con inmunidad natural como también en aquellas con inmunidad inducida por la vacunación (4, 11). En el caso de mujeres embarazadas se ha descrito re infecciones, aunque el número de casos ha sido muy pequeño y el diagnóstico de re infección por virus de rubeola sujeto a dudas bien razonadas; la infección placentaria fué sugerida en tres casos, sin embargo ninguna de las mujeres había recibido vacuna contra rubeola (1). Con relación a la vacunación casual de la mujer en el período inicial de su embarazo (5, 14, 22, 27), los datos de que se disponen no permiten sacar conclusiones definitivas referentes al riesgo que pueda correr el producto de la concepción, aunque parece ser apreciablemente menor que el estimado por la infección en los cuatro primeros meses del embarazo (23).

En estudios serológicos que hemos realizado (35, 36) utilizando la prueba de inhibición de la hemaglutinación, el análisis de los resultados obtenidos demuestran la presencia de porcentajes muy altos de mujeres susceptibles, lo cual nos llevó a planificar un programa de inmunización con la vacuna a virus vivo atenuado Wistar RA27/3 (cepa WI-38) de los laboratorios Wellcome (Inglaterra), la cual fué donada por la Fundación Wellcome. Elegimos esta vacuna por las propiedades inmunológicas que posee y por otra parte a que sus efectos indeseables son mínimos (13, 17, 30).

Los objetivos del presente estudio son: determinar el porcentaje de seroconversión en las mujeres vacunadas, el tiempo de aparición de los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y la aparición o nó de efectos colaterales indeseables debidos a la vacuna.

MATERIAL Y METODOS

Población estudiada

Se vacunaron 119 personas, pero de ellas solo 77 (64,7%) acudieron a las citas de control post-vacunación. Este número comprende 14 estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, en edades comprendidas entre 20 y 25 años y 36 estudiantes de secundaria de 15 a 19 años, a quienes ya se les había determinado su estado inmune en trabajos previos (35, 36). Para el presente estudio se les dividió en 3 grupos.

Grupo I. Dieciocho personas no inmunes, a las cuales se les tomó muestra de sangre a las 4 semanas post-vacunación, para determinar el tiempo de aparición de anticuerpos y seroconversión.

Grupo II. Treinta y siete personas no inmunes, a las cuales se les tomó una muestra de sangre a las 8 semanas post-vacunación, para determinar seroconversión.

Grupo III. Veintidos personas con inmunidad previa. A 11 de ellas se les tomó muestra de sangre a las 4 semanas y las otras 11 a las 8 semanas post-vacunación, para determinar efectos "booster" de la vacuna.

A todas las voluntarias se les tomó una muestra de sangre antes de ser vacunadas. Previamente fueron informadas acerca de los posibles efectos colaterales de la vacuna y especialmente el de evitar salir embarazadas en los 2 meses siguientes a la vacunación. El consentimiento para la vacunación fué avalado por la firma de la paciente o sus padres en caso de menores de edad. Las pacientes fueron instruídas para que informaran inmediatamente la aparición de algún efecto indeseable.

Vacuna.

Se utilizó la vacuna liofilizada a virus vivo atenuado Wistar RA27/3 (cepa WI-38), elaborada por los laboratorios Wellcome (Inglaterra), la cual contiene no menos de 1000 TCID 50 (dosis infectiva 50 en cultivo de tejido) según indicaciones del laboratorio fabricante.

La vacuna luego de reconstituída con su diluyente especial estéril, se administró en una sola dosis de 0,5 ml por vía subcutánea en la región deltoidea.

Prueba serológica.

Se detectó la presencia pre y post-vacunación de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (IH) mediante el sistema de microtitula-

ción (3, 31), siguiendo las normas establecidas por el Centro de Control de Enfermedades (2), excepto que se utilizaron placas plásticas con hoyos en "U".

RESULTADOS

La tabla I, expresa los resultados obtenidos con los grupos I y II. Se puede apreciar que ambos grupos de personas estudiadas a las 4 y 8 semanas post-vacunación presentaron un 100% de seroconversión. A 6 de las personas del Grupo I se les tomó una muestra de sangre a las 2 semanas y 2 de ellas tenían títulos de anticuerpos, los cuales aumentaron posteriormente.

TABLA I

RESULTADOS DE LA VACUNACION ANTI-RUBEOLA RA27/3
MARACAIBO-VENEZUELA 1976-77

Grupo	Seroconversión				Total
	4 semanas	%	8 semanas	%	
I	18	100,0	—	—	18
II	—	—	37	100,0	37
Total	18	100,0	37	100,0	55

La tabla II, muestra los títulos (IH) obtenidos en los grupos I y II a las 4 y 8 semanas post-vacunación, observándose que los títulos 64 y 128 representan el 58,2% de los resultados obtenidos.

Las figuras 1 y 2, representan la distribución de los títulos obtenidos a las 4 y 8 semanas post-vacunación.

De las 22 personas con inmunidad previa (Grupo III), solo 2 de ellas presentaron una respuesta anamnésica; ambas personas tenían un título previo de 32.

De las 77 personas inmunizadas y controladas posteriormente solo 2 (2,6%) informaron de la ocurrencia de efectos indeseables debido a la vacuna. En ambos casos se observó la presencia de adenomegalia post-auricular; dichas personas no tenían inmunidad natural previa a la vacunación.

TABLA II

**TITULOS DE ANTICUERPOS INHIBIDORES
DE LA HEMAGLUTINACION PARA RUBEOLA
A LAS 4 Y 8 SEMANAS, POST VACUNACION CON VACUNA RA27/3.
MARACAIBO - VENEZUELA 1976-77**

Titulos	Seroconversión				Total	
	4 semanas	%	8 semanas	%		
1:8	—	—	—	—	—	—
1:16	2	11,1	4	10,8	6	10,9
1:32	8	44,4	9	24,3	17	30,9
1:64	3	16,7	20	54,1	23	41,8
1:128	5	27,8	4	10,8	9	16,4
Total	18	100,0	37	100,0	55	100,0

DISCUSION

En 1967 Plotkin y cols.⁽³⁰⁾ en Estados Unidos de Norteamérica hallan que la vacuna RA27/3 es inmunogénica tanto administrada por vía subcutánea como por la vía intranasal, que es la ruta natural de penetración del virus. Ellos consiguen un 100% de seroconversión en 17 enfermeras seronegativas, 8 inoculadas por vía subcutánea y 9 por vía intranasal, y lo que es más importante, demuestran la producción de anticuerpos secretorios (IgA) a nivel de la mucosa nasal, aunque en mayor cantidad cuando la vacuna es administrada tópicamente.

Posteriormente diversos investigadores han encontrado porcentajes significativos de seroconversión en diferentes países del mundo. Wallace e Isacson⁽³⁷⁾ en un grupo de 27 niños norteamericanos de 5 y 6 años de edad inoculados por la vía subcutánea consiguen un 100% de seroconversión y un 95,7% en 23 niños inoculados por la vía intranasal.

Tattersall y Freestone⁽³³⁾ en Inglaterra, inoculan la RA 27/3 a 23 mujeres sero-negativas asistentes a una Clínica de Planificación Familiar y obtienen un porcentaje de seroconversión de 86%.

Fogel y cols.⁽⁶⁾ en un programa de vacunación realizado en mujeres adolescentes y adultas israelíes, obtienen un 100% de seroconversión en 16 vacunadas por la vía subcutánea y 98,5% en 64 vacunadas por la vía intranasal.

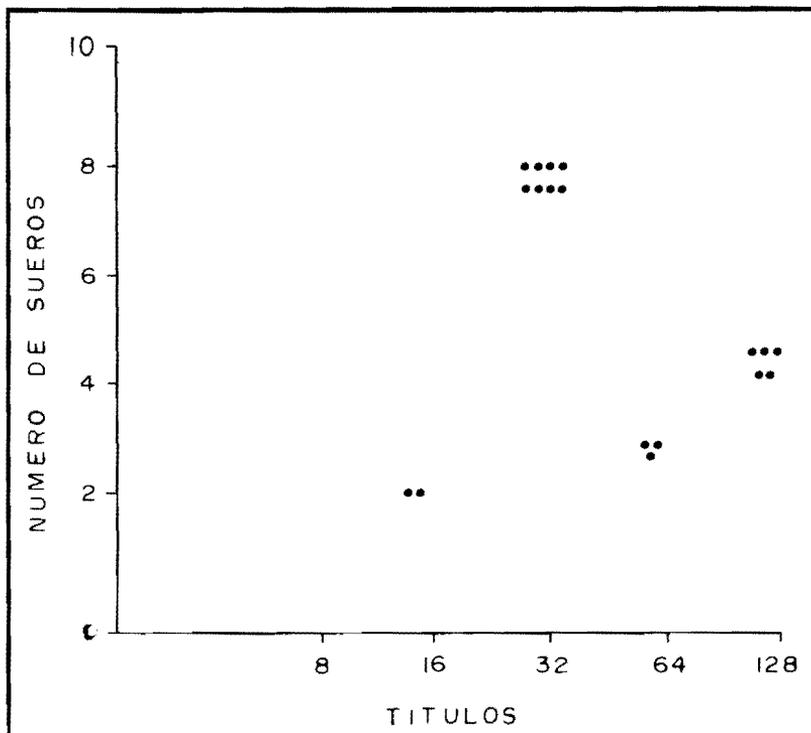


Fig. 1.— Distribución de los títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación para rubeola a las 4 semanas post-vacunación con vacuna viva atenuada RA27/3. Maracaibo-Venezuela 1976-1977.

Los resultados obtenidos por nosotros con la vacuna RA27/3 (100% de seroconversión), indican una buena correlación con los obtenidos por los mencionados autores, lo que corrobora la antigenicidad de la vacuna RA27/3. Es de destacar que las 55 mujeres sin inmunidad previa vacunadas (grupos I y II) y que demostraron seroconversión, 32 de ellas (58,2%) respondieron con títulos de 64 y 128. Por otra parte es significativa la ocurrencia mínima de efectos indeseables en las 77 personas vacunadas que pudieron ser controladas post-vacunación; solo 2 de ellas (2,6%) de 22 y 24 años respectivamente manifestaron la aparición de adenomegalia post-auricular. Los autores antes mencionados informan una mayor frecuencia de adenopatías y también de dolores articulares leves especialmente en mujeres adultas.

El resultado obtenido en las personas con inmunidad previa (grupo III) guarda relación con el de otros autores⁽¹¹⁾, que han demostrado que puede ocurrir una respuesta tipo "booster" cuando el título inicial de anticuerpos es bajo.

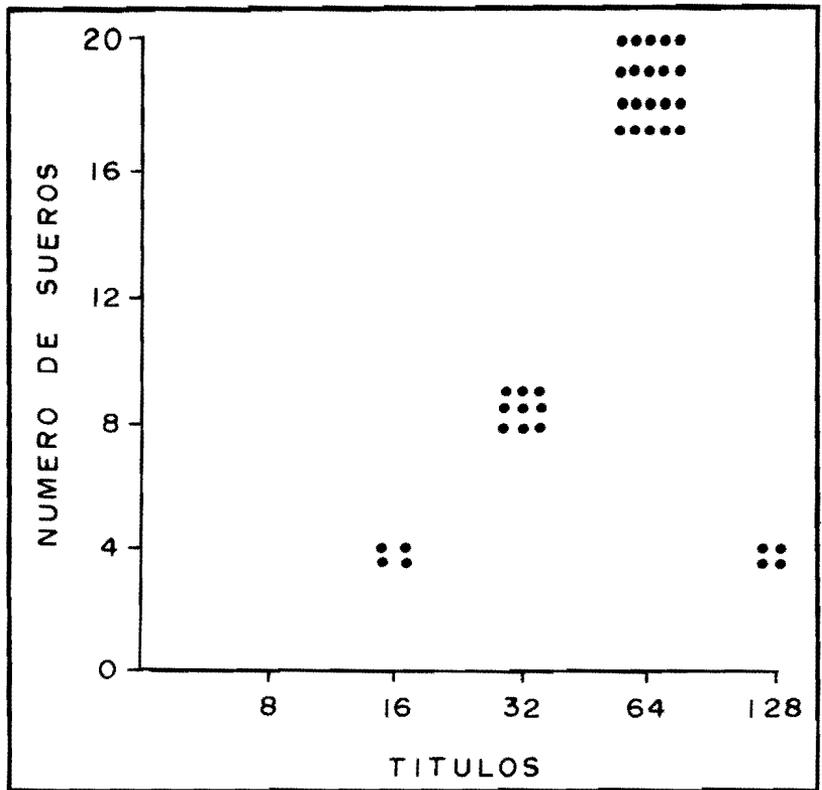


Fig. 2.— Distribución de los títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación para rubeola a las 8 semanas post-vacunación con vacuna viva atenuada RA27/3. Maracaibo-Venezuela 1976-1977.

Es importante mencionar la aparición de anticuerpos a las dos semanas post-vacunación en dos de las personas del Grupo I. En general podríamos concluir que todas las personas vacunadas tenían anticuerpos entre las 4 y 8 semanas después de la administración de la vacuna.

Agradecimientos

A la Fundación Wellcome de Inglaterra por la generosa donación de la vacuna para rubeola RA27/3. Al señor Carlos Márquez por su eficiente labor técnica. Y a VILVA S.A. por la gentil donación de los pollos utilizados en las pruebas.

ABSTRACT

Vaccination of adolescent and adult females with live attenuated rubella vaccine RA27/3. Valles-Inciarte A., Machado Paz H. (Cátedra de Micro-

biología, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado Postal 526. Maracaibo 4001-A. Venezuela). *Invest Clín* 22(2): 111-122, 1981. – Seventy seven adolescent and adult females were vaccinated with live attenuated rubella virus vaccine RA27/3, and followed up after vaccination. Fifty five females were found to be nonimmune before vaccination and all were able to develop a response of hemagglutination antibody, in four or eight weeks after vaccination, for 100% seroconversion. Two persons of this group showed antibodies at two weeks. The other group of twenty two females were found to have prior immunity against rubella and only two of them increased their antibody titer. Only two persons of all vaccinated showed adverse side-effect, in both cases lymph node enlargement in the post-auricular area.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1– BOUE A, NICOLAS A, MONTAGNON B: Reinfection with rubella in pregnant women. *Lancet* 1: 1251-1253, 1971.
- 2– CENTER FOR DISEASE CONTROL: A procedural guide to the performance of the standardized rubella hemagglutination inhibition test. Atlanta, Georgia. The Center. 1970 47+9p.
- 3– COOPER LZ, GILES JP, KRUGMAN S: Clinical trial of live attenuated rubella virus vaccine, HPV-77 strain. *Am J Dis Child* 115: 655-657, 1968.
- 4– FARQUHAR JD: Follow-up on rubella vaccination and experience with subclinical reinfection. *J Pediat* 81: 460-465, 1972.
- 5– FLEET WF Jr., BENZ EW Jr, KARZON DT, LEFKOWITZ LB, HERRMAN KL: Fetal consequences of maternal rubella immunization. *JAMA* 227: 621-627, 1974.
- 6– FOGEL A, MOSHKWOTZ A, RANNOM L, GERICHTER CHB: Comparative trials of RA-27/3 and Cendehill rubella vaccines in adult adolescent females. *Am J Epidemiol* 93: 392-398, 1971.
- 7– GANGULY R, OGRA PL, REGAS S, WALDMAN RH: Rubella immunization of volunteers via the respiratory tract. *Infect Immunity* 8: 497-502, 1973.
- 8– GANGULY R, DURRER B, WALDMAN RH: Rubella virus immunization of preschool children via the respiratory tract. *Am J Dis Child* 128: 821-823, 1974.

- 9- GILBERT GRAND M, WILL SA, GEHLBACH SH, LAMDRIGAN PJ, INDELSON RG, ZENDEL SA, WITTE JJ: Clinical reactions following rubella vaccination. A prospective analysis of joint, muscular and neuritic symptoms. *JAMA* 220: 1569-1572, 1972.
- 10- HILLEMANN MR, BUYNACK EB, WHITMAN JE Jr, WEIBEL RE, STOKES J Jr: Live attenuated rubella virus vaccines. Experiences with duck embryo cell preparations. *Am J Dis Child* 118: 166-171, 1969.
- 11- HORSTMANN DM, LIEBHABER H, LE BOUVIER GL, ROSENBERG DA, HALSTEAD SB: Rubella: Reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. *N Engl J Med* 283: 771-778, 1970.
- 12- HUYGELEN C, PEETERMANS J: Attenuation of rubella virus by serial passage in primary rabbit kidney cell cultures. II. Experiments in animals. *Arch Ges Virusforsch* 21: 357-365, 1967.
- 13- INGALLS TH, HORNE HW Jr: Immunization of women with rubella (RA27/3) vaccine administered intranasally. *Lancet* 1: 830-832, 1971.
- 14- LARSON E, PARKMAN PD, DAVIS WJ, HOPPS HE, MEYER HM Jr: Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy. *N Engl J Med* 284: 870-873, 1971.
- 15- LE BOUVIER GL, PLOTKIN SA: Precipitin responses to rubella vaccine RA27/3. *J Infect Dis* 123: 220-223, 1971.
- 16- LERMAN SJ, NANKERVIS GA, HEGGIE AD, GOLD E: Immunologic response, virus excretion and joint reaction with rubella vaccine. A study of adolescent girls and young women give live attenuated virus vaccine (HPV-77: DE-5). *Ann Intern Med* 74: 67-73, 1971.
- 17- LIEBHABER H, INGALLS TH, LE BOUVIER GL, HORSTMANN DM: Vaccination with RA27/3 rubella vaccine. Persistence of immunity and resistance to challenge after two years. *Am J Dis Child* 123: 133-136, 1972.
- 18- MARTIN DU PAN R, HUYGELEN C, PEETERMANS J, PRINZIE A: Attenuation of rubella virus by serial passage in primary rabbit kidney cells. III. Clinical trials in infants. *Pediat Res* 2: 38-42, 1968.
- 19- MARTIN DU PAN R, HUYGELEN C, PEETERMANS J, PRINZIE A: Clinical trials with a live attenuated rubella virus vaccine Cendehill 51 strain *Am J Dis Child* 115: 658-662, 1968.

- 20– MEYER HM Jr, PARKMAN PD, PANOS TC: Attenuated rubella virus. II. Production of an experimental live-virus vaccine and clinical trial. *N Engl J Med* 275: 575-580, 1966.
- 21– MEYER HM Jr, PARKMAN PD, HOBBS TE, ENNIS FA: Clinical studies with experimental live rubella virus vaccine (strain HPV-77). Evaluation of vaccine induced immunity. *Am J Dis Child* 115: 648-654, 1968.
- 22– MODLIN JF, HERRMANN K, BRANDLING-BENNET AD, ENNIS DL, HAYDEN GF: Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *N Eng J Med* 294: 972-974, 1976.
- 23– MODLIN JF, BRANDLING-BENNET AD, WITTE JJ, CAMPBELL CC, MEYERS JD: A new review of five years experience with rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 55: 20-29, 1975.
- 24– MONIF GRC: Rubella vaccination an evolving problem for obstetrics and gynecology. *Obst and Gynec* 39: 304-307, 1972.
- 25– PARKMAN PD, MEYER HM Jr, KIRCHSTEIN RL, HOPPS HE: Attenuated rubella virus. I. Development and laboratory characterization. *N Engl J Med* 275: 569-574, 1966.
- 26– PEETERMANS J, HUYGELEN C: Attenuation of rubella virus by serial passage in primary rabbit kidney cell culture. I. Growth characteristics in vitro and production of experimental vaccines at different passage levels. *Arch Ges Virusforsch* 21: 133-142, 1967.
- 27– PHILLIPS CHA, VAN S MAECK J, ROGERS WA, SAVEL H: Intrauterine rubella infection following immunization with rubella vaccine. *JAMA* 213: 624-625, 1970.
- 28– PLOTKIN SA, CORNFELD D, INGALLS TH: Studies of immunization with living rubella virus. Trials in children with a strain cultured from an aborted fetus. *Am J Dis Child* 110: 381-389, 1965.
- 29– PLOTKIN SA, FARQUHAR JD, KATZ M, INGALLS TH: A new attenuated rubella virus grown in human fibroblasts. Evidence for reduced nasopharyngeal excretion. *Am J Epidemiol* 86: 468-477, 1967
- 30– PLOTKIN SA, FARQUHAR JD, OGRA PH: Immunologic properties of RA27/3 rubella virus vaccine. A comparison with strains presently licensed in the United States. *JAMA* 225: 585-590, 1973.
- 31– SABER JL: Application of a microtechnique to viral serological investigations. *J Immun* 88: 320-329, 1962.

- 32- SPRUANCE SL, KLOCK LE Jr, BAILEY A, WARD JR, SMITH CB: Recurrent joint symptoms in children vaccinated with HPV-77 DK-12 rubella vaccine. *J Pediat* 80: 413-417, 1972.
 - 33- TATTERSALL JM, FREESTONE DS: Rubella vaccination in young women attending a family planning clinic. *The Practitioner* 211: 769-772, 1973.
 - 34- VAHERI A: Undesirable properties of rubella vaccines with special reference to their use in women of fertile age. *Scand J Infect Dis* 6: 24-27, 1972.
 - 35- VALLES INCIARTE A, MACHADO PAZ H: Estudio serológico comparativo pre y post epidémico para rubeola en mujeres en edad fértil. *Invest Clín* 18(2): 86-96, 1977.
 - 36- VALLES INCIARTE A, MACHADO PAZ H: Susceptibilidad para rubeola en mujeres adolescentes. *Invest Clín* 18(4): 204-212, 1977.
 - 37- WALLACE RB, ISACSON P: Comparative trial of HPV-77 DE-5 and RA27/3 live-attenuated rubella vaccines. *Am J Dis Child* 124: 536-538, 1972.
 - 38- WEIBEL RE, STOKES J Jr., BUYNAC EB, WHITMAN JE Jr., BERNICE LEAGUS M, HILLEMANN MR: Live attenuated rubella virus vaccines prepared in duck embryo cell culture. II. Clinical test in families and in an institution. *JAMA* 205: 554-558, 1968.
 - 39- WEIBEL RE, STOKES J Jr., BUYNAC EB, HILLEMANN MR: Influence of age on clinical response to HPV-77 duck rubella vaccine. *JAMA* 222: 805-807, 1972.
-