

La vacuna triple vírica: viejos virus, nuevos problemas

Fernando de Ory^a, Juan Carlos Sanz^b e Isabel María García Bermejo^c

^aCentro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. ^bLaboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. ^cServicio de Microbiología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

La prevención activa de la rubéola y el sarampión comenzó con el empleo de vacunas monovalentes. En España, a finales de la década de 1970 se implantó la vacunación selectiva frente a la rubéola en mujeres adolescentes, con el principal objetivo de prevenir el síndrome de rubéola congénita (SRC), mientras que la vacuna del sarampión se implantó en 1978, administrándose a niños de 9 meses de edad. Posteriormente, en 1981 se introdujo la vacuna triple vírica, compuesta por virus atenuados del sarampión, rubéola y parotiditis, administrándose en una sola dosis a los 15 meses de edad, manteniéndose la inmunización frente a la rubéola en mujeres adolescentes. La cobertura vacunal con la triple vírica alcanzó porcentajes superiores al 80% en 1986 y al 95% desde 1999. Entre 1988 y 1996 se añadió, tanto en niñas como en niños, una segunda dosis a los 11 años, y a partir de 1999, esta segunda dosis se adelantó a los 4-6 años para subsanar la pérdida de la inmunidad frente al sarampión y la parotiditis detectados en diversos estudios de seroprevalencia^{1,2}. Con la aplicación de estos programas en todo el Estado Español se ha conseguido un descenso general de la incidencia de estas infecciones. Este hecho hace razonable la consecución del objetivo, propuesto para el año 2010³ por la Oficina Regional Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), consistente en interrumpir la transmisión del sarampión y la rubéola y como consecuencia reducir la incidencia del SRC a menos de 1 caso por 100.000 nacidos vivos. No obstante, en los últimos años se han producido brotes de estas tres enfermedades que requieren un sistema de vigilancia activo y sensible que permita la identificación de los posibles casos. El uso combinado de técnicas para el diagnóstico directo, fundamentalmente mediante amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), y de técnicas serológicas (detección de anticuerpos del isotipo IgM, titulación de la IgG específica, o la caracterización de la avididad de IgG) han mostrado ser aproximaciones adecuadas para el estudio sistemático de algunos de los brotes por estas enfermedades que recientemente han ocurrido en España⁴⁻⁷.

En el caso concreto de la rubéola, las distintas vacunas utilizadas en España contienen la misma cepa (Wistar RA 27/3) que ha demostrado ser altamente inmunógena. Su eficacia se comprueba por el descenso significativo de los casos registrados, siendo éstos más de 2.000/100.000 habitantes en 1990 y menos de 200 en los primeros años del

siglo XXI; así mismo, los casos de SRC se consideran excepcionales en la actualidad. Desde el punto de vista epidemiológico, en la encuesta nacional de seroprevalencia realizada en 1996, y efectuada en la población general, se obtenían unos valores de seropositividad al virus de la rubéola del 94%; el mayor núcleo de individuos susceptibles se acumulaba entre los varones nacidos antes de la administración general de la vacuna, y cuando el virus salvaje había reducido su circulación¹. Según los datos de la última encuesta de serovigilancia llevada a cabo en la Comunidad de Madrid durante los años 1999-2000² la seroprevalencia en personas de 2 a 60 años fue superior al 95%. Cuando los estudios se realizan selectivamente en las gestantes, las cifras son aún más elevadas y próximas al 99%^{8,9}. Sin embargo, la seroprevalencia es mucho más baja en la población inmigrante que en la población autóctona¹⁰. Si tenemos en cuenta que en muchos países la vacuna frente a la rubéola se ha incluido muy recientemente en los calendarios vacunales, el importante flujo migratorio experimentado en España durante los últimos años puede propiciar que, por un efecto de "dilución poblacional", se registre un incremento de la susceptibilidad general frente a esta enfermedad. Esto es especialmente cierto en el caso de personas procedentes de Latinoamérica (más del 50% de la inmigración que ingresa en España es originaria de este continente). Ante esta situación, en los últimos años se han producido una serie de brotes de rubéola que han mantenido unas circunstancias comunes. En la Comunidad de Madrid se detectaron en 2003 y 2005 dos brotes con 19 y 431 casos, respectivamente. En estos brotes una elevada proporción de casos correspondieron a inmigrantes y aproximadamente la mitad eran mujeres latinoamericanas en edad fértil^{11,12}. A finales de 2005 se detectó otro brote en Cataluña que afectó a 8 personas procedentes de Brasil¹³. Un riesgo de estos brotes es que pueden preceder a la aparición de casos de SRC; es de destacar que en todos estos brotes se produjeron interrupciones voluntarias del embarazo.

En cuanto a la inmunización frente al sarampión, se han utilizado diferentes cepas de virus atenuados (Edmonston-Zagreb, Schwarz o Enders) para su administración en forma de vacunas. Todas ellas inducen una respuesta protectora. Tras la vacunación sistemática, llevada a cabo en la mayoría de países a partir del último cuarto del pasado siglo, la incidencia mundial de esta infección se redujo en un 90%. Los brotes, aunque continuaron siendo frecuentes en países en desarrollo, se hicieron infrecuentes en los desarrollados. Se ha estimado que para impedir la expansión de la infección se precisa al menos una cobertura vacunal del 80%, porcentaje ampliamente superado en España; por otra parte, de acuerdo al estudio de seroprevalencia antes citado¹, las tasas de seronegatividad frente al sarampión cumplen los requerimientos de la

Correspondencia: Dr. F. de Ory.
Servicio de Microbiología Diagnóstica.
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
Ctra. de Pozuelo, km 2. 28220 Majadahonda. Madrid. España.
Correo electrónico: fory@isciii.es

Manuscrito recibido el 5-1-2007; aceptado el 9-1-2007.

OMS para la eliminación de la enfermedad, con valores de seronegatividad inferiores al 5% en los mayores de 10 años, al 10% en los niños de 5 a 9 años, y al 15% en los menores de 5 años. Con estos datos, el objetivo de eliminar el sarampión autóctono resulta razonable. Pese a ello, en 2006 han ocurrido en España brotes de importancia, que afectaron sobre todo a adultos jóvenes y a menores de 15 meses (es decir, fundamentalmente a individuos no vacunados). El primero de ellos, detectado en La Rioja, afectó a 18 personas, de las que 13 eran niños no vacunados menores de 15 meses¹⁴. El brote fue ocasionado por el genotipo D6, que circuló en España entre 1993 y 1997, y que durante 2005 y 2006 causó una epidemia en Ucrania. Otro brote de mayor envergadura, ocasionado por el genotipo B3 y probablemente importado del Reino Unido, ocurrió en la Comunidad de Madrid durante la primera mitad del año 2006. En este brote un número importante de casos (mayoritariamente adultos) requirió hospitalización¹⁵. Por este mismo genotipo (B3), tuvo lugar en Almería unos años antes, un brote de gran magnitud que tuvo como caso índice un marinero argelino que transmitió la enfermedad en centros de reunión de jóvenes (bares de copas), afectando en primer término a jóvenes adultos entre 15 y 35 años, y a niños menores de 15 meses⁴. Un aspecto importante de estos brotes es que la infección se propagó fundamentalmente entre los adultos. No obstante, cuando el virus alcanza a colectivos de niños no vacunados (< 15 meses en nuestro entorno) se alcanzan tasas de ataque extremadamente elevadas. Por otra parte, es importante señalar el papel que puede desempeñar el personal sanitario en la difusión de esta infección. En el brote ocurrido en La Rioja, el primer caso confirmado fue una médico de 32 años, vacunada en la infancia, y que probablemente fue infectada, en la consulta, por una paciente (caso primario)¹⁴. En situación de brote y debido a las mayores probabilidades de exposición, el riesgo relativo de enfermar de los trabajadores sanitarios resulta muy superior al de la población general adulta. Este riesgo aumenta con el incumplimiento de las medidas higiénicas básicas, la utilización de mascarillas inadecuadas y la falta de aislamiento respiratorio de los casos sospechosos. Es importante señalar la importancia de vacunar a los trabajadores sanitarios que carezcan de inmunidad específica. Su inmunoprotección es imprescindible para evitar la aparición de casos secundarios en el ámbito asistencial.

En contraste con lo sucedido con el sarampión y la rubéola, la disminución de casos de parotiditis tras la instauración de la inmunización sistemática, no ha sido tan evidente. De hecho, en la última década se han declarado entre 1.000 y 10.000 casos anuales. En los últimos años se han producido una serie de incidencias en la vacuna triple vírica con el componente de la parotiditis que requieren una especial reflexión. En España se han empleado diferentes cepas vacunales. Desde la retirada de la cepa Urabe, por sus efectos secundarios, se utilizaron las cepas Rubini y Jeryl Lynn. Los estudios de seroprevalencia realizados en el territorio nacional en 1996¹ y en la Comunidad de Madrid entre 1999-2000² reflejaron que la seroprevalencia en los niños más pequeños que habían recibido sólo la primera dosis de vacuna disminuyó respecto a años previos. Este descenso se atribuyó al uso generalizado a partir de 1996 de una vacuna que contenía

la cepa Rubini como componente de la parotiditis. Entre las ventajas de esta cepa se postuló que evitaba la sensibilización a las proteínas aviarias. Sin embargo resultó menos eficaz que la fabricada con la cepa Jeryl Lynn, la cual, pese a su mayor inmunogenicidad, tampoco garantiza una protección total. Aunque el aumento de la incidencia de la parotiditis parece deberse en principio a un funcionamiento inadecuado de la vacuna, es probable que puedan intervenir también otros factores. A diferencia de otras enfermedades virales, la inmunidad frente al virus de la parotiditis puede no ser completa y aumenta la probabilidad de padecer reinfecciones. En nuestro medio, la circulación simultánea de diferentes genotipos¹⁶ puede haber desempeñado un papel importante en la reaparición de esta infección, ya que se ha comprobado que los anticuerpos neutralizantes frente al genotipo en el que están incluidas las cepas vacunales, no protegen necesariamente frente a la infección por genotipos distintos¹⁷. Aunque otros virus pueden ocasionar cuadros clínicos similares^{18,19}, otro punto que hay que comentar son los problemas derivados de la dificultad de efectuar el diagnóstico etiológico en las personas vacunadas, y probablemente en aquellas que sufren una reinfección, hecho que puede conducir a infravalorar la incidencia real de la parotiditis. En las situaciones anteriormente mencionadas (contacto previo con el virus vacunal o salvaje), se produce una respuesta de anticuerpos característica de la infección secundaria con ausencia de una respuesta IgM específica en la mayor parte de los casos. Así, sólo una cuarta parte de las parotiditis acaecidas en individuos vacunados presentan reactividad al isotipo IgM detectado por técnicas de análisis inmunoenzimático⁶. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de disponer de métodos alternativos para el diagnóstico de laboratorio de esta infección. En estos supuestos la detección de títulos muy elevados de IgG respecto a la población general en una muestra obtenida en fase aguda puede ser muy sugestiva de infección reciente (con valores de sensibilidad del 75% y especificidad > 90% para el diagnóstico en vacunados). Por otra parte, los ensayos de avidéz de IgG son de utilidad para diferenciar las infecciones primarias de las secundarias, permitiendo la distinción entre fallo vacunal primario (ausencia de seroconversión tras la vacunación) y secundario (pérdida de la inmunidad tras la seroconversión). Este aspecto es fundamental en la evaluación de los programas de inmunización sistemática⁷.

En resumen, en el siglo XXI estos tres viejos virus continúan siendo un reto para la Salud Pública. La vacuna triple vírica es eficaz y su administración es fundamental para controlar la expansión de estas tres infecciones. No obstante, el flujo migratorio hace necesario el control sanitario de los grupos de población procedentes de países menos favorecidos, detectando a los individuos susceptibles y procediendo a su vacunación. Por último, para conseguir la eliminación de la rubéola y el sarampión es necesaria una estrategia basada en la existencia y buen funcionamiento de una red de vigilancia epidemiológica combinada con la asistencia sanitaria. La coordinación epidemiológica y asistencial permitirá la sospecha precoz de los casos, el diagnóstico etiológico rápido y la adopción de medidas de Salud Pública dirigidas a controlar la aparición y extensión de posibles brotes.

Bibliografía

1. Amela C, Pachón I, De Ory F. Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation programme in Spain by using a sero-epidemiological survey. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:71-9.
2. III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. 2002; vol 8 (5).
3. World Health Organization, 2005. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. WHO European Region strategic plan 2005-2010. Copenhagen, WHO Regional Office For Europe. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/E87772.pdf>
4. Mosquera M, De Ory F, Gallardo V, Cuenca L, Morales M, Sánchez Yebra W, et al. Evaluation of diagnostic markers for measles infection in the context of an outbreak in Spain. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5117-21.
5. Mosquera Gutiérrez MM, Sanz Moreno JC, Echevarría Mayo JE, Herranz Redondo N, Fernández Díaz M, De Ory Manchón F. Estudio del rendimiento diagnóstico de la detección de IgM específica y de la amplificación genómica de rubéola. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:251-3.
6. Sanz JC, Mosquera MM, Echevarría JE, Fernández M, Herranz N, Palacios G, et al. Sensitivity and specificity of immunoglobulin G titer for the diagnosis of mumps virus in infected patients depending on vaccination status. *APMIS*. 2006;114:788-94.
7. Sanz-Moreno JC, Limia-Sánchez A, García-Comas L, Mosquera-Gutiérrez MM, Echevarría-Mayo JE, Castellanos-Nadal A, et al. Detection of secondary mumps vaccine failure by means of avidity testing for specific immunoglobulin G. *Vaccine*. 2005;23:4921-5.
8. Gutiérrez N, Sánchez J, Muñoz S, Tarín R, Delgado N, Saenz MC, et al. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B y C y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:512-6.
9. Domínguez A, Plans P, Costa J, Torner N, Cardenosa N, Batalla J, et al. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:310-7.
10. Garrido E, Álvarez MJ, Gómez J, Martín S, Kloppe P, Hernando T. Seroprevalencia de anticuerpos antirubéola en mujeres inmigrantes en edad fértil en 2 centros de salud en Madrid. *Vacunas*. 2004;5:75-8.
11. Lemos C, Ramírez R, Ordobás M, Guibert D, Sanz JC, García L, et al. New features of rubella in Spain: the evidence of an outbreak. *Euro Surveill*. 2004;9:9-11.
12. Ramírez R, García-Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Barranco D. Brote de rubéola en la Comunidad de Madrid. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. *Vacunas 2006*. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 37-49.
13. Torner N, Valerio L, Costa J, Parrón I, Domínguez A. Rubella outbreak in young adults of Brazilian origin in a Barcelona suburb, October-December 2005. *Euro Surveill*;11(2): E060223.3. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060223.asp>
14. Perucha M, Ramalle-Gómara E, Lezaun ME, Blanco A, Quiñones C, Blasco M, et al. A measles outbreak in children under 15 months of age in La Rioja, Spain, 2005-2006 *Euro Surveill*. 2006;11(10)[Epub ahead of print]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/em/v11n101110-222.asp>
15. García-Comas L. Measles outbreak in the region of Madrid, Spain, 2006. *Euro Surveill*. 2006;11(3): E060330..3. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060330.asp>
16. Montes M, Cilla G, Artieda J, Vicente D, Basterretxea M. Mumps outbreak in vaccinated children in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. *Epidemiol Infect*. 2002;129:551-6.
17. Nojd J, Tecle T, Samuelsson A, Orvell C. Mumps virus neutralizing antibodies do not protect against reinfection with a heterologous mumps virus genotype. *Vaccine*. 2001;19:1727-31.
18. De la Loma A, Villota J, Varela JM, Alonso M, De Ory F. Parotiditis agudas por virus Epstein-Barr, en la era postvacunal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:119-20.
19. Davidkin I, Jokinen S, Paananen A, Leinikki P, Peltola H. Etiology of mumps-like illnesses in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. *J Infect Dis*. 2005;191:719-23.