

LA VACUNA DE LA RUBÉOLA Y EL EMBARAZO

P. Fernández Martín¹, C. Mejías Pavón¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, M. Acle Jiménez¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE (Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas).

² Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Summary

Rubella is a viral infection that when it occurs during pregnancy, especially during the first trimester, could cause congenital rubella embryopathy (CRE) with devastating consequences for the developing embryo and fetus. CRE includes serious birth defects such as: cataracts, deafness and heart disease, among others. However the frequency of CRE has decreased dramatically since the general use of rubella vaccine.

The immigrant population in Spain constitutes a group of concern for rubella infection among other infectious diseases due to the lack of previous vaccination in many individuals. Thus, a vaccination programme towards immigrants, specially all young women should be considered. Pregnant women should not be vaccinated, and women who are not pregnant should avoid conceiving for at least 28 days following vaccination. However if a vaccination occurs during pregnancy, the potential risk is only theoretical and a tranquilizer counseling should be performed together with a high resolution ecography.

Introducción

En 1941, tras una grave epidemia de rubéola, el oftalmólogo australiano Norman MacAlister Gregg, publicó un informe titulado "*Las cataratas congénitas tras un episodio de sarampión alemán en la madre*", donde describe una serie de 78 recién nacidos con cataratas congénitas y otras anomalías (fundamentalmente cardíacas) cuyas madres habían enfermado de rubéola (conocida en esa época como "sarampión alemán") durante momentos muy precoces del embarazo. En el mismo informe planteaba que si el origen de los defectos presentados por los niños fuera la enfermedad materna, sería evitable la repetición de esta tragedia en el futuro. No obstante, en aquellos momentos, la única alternativa posible, era que las mujeres jóvenes evitaran el contacto con los enfermos de rubéola [Gregg, 1941].

Entre los años 1964-1965, una grave epidemia de rubéola afectó a más de 12 millones de personas en Estados Unidos, diagnosticándose unos 20.000 casos de recién nacidos afectados, en los que además de confirmarse las malformaciones descritas por Gregg en 1941 (la triada básica de cataratas, cardiopatía y sordera), se observaron otras anomalías como retraso del crecimiento, microcefalia, retraso mental, esplenomegalia, púrpura, ictericia, meningoencefalitis y radiolucencia ósea por lo que observando que también podía afectar al feto, se denominó embriofetopatía por rubéola [Gorlin y col., 2001; MMWR, 2001; MMWR, 2005].

La posibilidad realmente eficaz de evitar nuevos episodios como los descritos anteriormente, no llegaría hasta el año 1969. En ese año, se aprobaron las primeras vacunas contra la rubéola en Estados Unidos [JAMA, 2005] y la re-

alización de campañas sanitarias para erradicar los efectos sobre el embrión y/o el feto de la infección por rubéola. Esta medida se extendió rápidamente en los países desarrollados y algunos en vías de desarrollo, y hoy día la vacuna de la rubéola está incluida, por indicación de la OMS, en las pautas de vacunación infantil. Aunque inicialmente la vacuna de la rubéola se destinó a las niñas de 11 años, con la introducción en el año 1981 [Lemos y col., 2004] de la llamada triple vírica (rubéola, sarampión y parotiditis), la administración se extendió a todos los niños sin diferencia de sexo a la edad de 15 meses. De esta forma, se evita también que varones enfermos de rubéola puedan contagiar a mujeres embarazadas no inmunes. En 1989, la Academia Americana de Médicos de Familia, la Academia Americana de Pediatría y el Comité Consultor de Prácticas de Inmunización de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) propusieron la aplicación de dos dosis (la primera a los 15 meses y la segunda entre los 4 y 6 años), para aumentar el porcentaje de seroconversión hasta alcanzar el 99,75%. A pesar de ello, en la actualidad, aún en los países más desarrollados existe un porcentaje de mujeres en edad fértil que no son inmunes frente a la rubéola, bien por ineficacia de la vacuna [Reprotox, 2003] o bien porque no se vacunaron [Amela y col., 2003. Braun y col., 1994].

Situación en España

La vacunación de la rubéola no se introdujo de forma sistemática en nuestro país hasta el año 1979 [Lemos y col.,

2004], aunque la enfermedad no se empieza a declarar al sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (E.D.O) hasta 1982 [Lemos y col., 2004]. Así, a partir de 1985 se detecta un rápido y marcado descenso en el número de casos de rubéola, siendo dicha tendencia proporcional al aumento de la cobertura vacunal y manteniéndose a lo largo del tiempo [Lemos y col., 2004].

En la actualidad, el fenómeno sociológico de la inmigración supone la incorporación a nuestro medio de personas, fundamentalmente jóvenes, procedentes de países con políticas sanitarias deficitarias en muchos aspectos, incluido el de vacunación preventiva. Ante esta nueva realidad, en algunas comunidades autónomas se están fomentando campañas de vacunación específicas para dicha población [Lemos y col., 2004. Calendario Vacunal Murcia, 2003].

Esta situación ha dado lugar a que tanto los ginecólogos como los médicos de atención primaria se estén enfrentando a dos tipos de situaciones nuevas. De hecho, en el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), se percibe la preocupación respecto a esos dos aspectos fundamentales relacionados con la vacunación por rubéola en la mujer en edad fértil:

1. Los potenciales efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal que podría tener la vacunación durante una gestación no conocida
2. El tiempo mínimo que es aconsejable esperar entre el momento de la aplicación de la vacuna y un embarazo

Por este motivo creemos que puede ser de utilidad que resumamos los conocimientos actuales que pueden responder a estos aspectos.

1. Riesgo de la aplicación de la vacuna de la rubéola durante la gestación

La vacuna de la rubéola es muy eficaz porque induce una alta inmunidad (se estima una seroconversión de por lo menos el 95% de los vacunados) y la inmunidad se mantiene toda la vida.

La preocupación que surge cuando inadvertidamente se vacuna a una mujer embarazada, se produce porque, al estar constituida la vacuna por virus vivos atenuados, se considera que podría afectar al normal desarrollo embrionario-fetal. No existen estudios controlados sobre este aspecto, pero se dispone de los resultados obtenidos por los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC). Los CDC pusieron en marcha en 1971 un registro sobre mujeres que habían recibido alguno de los tres tipos de vacuna de la rubéola que entonces existían (Cendehill, HPV-77 y RA 27/3) en el período comprendido entre los 3 meses anteriores y los 3 meses posteriores a la concepción. En el año 1989 se

evaluó toda la información obtenida desde el inicio del registro hasta el año 1988, distinguiéndose dos períodos: uno, desde 1971 hasta abril del 1979 (momento en el que se empieza a utilizar únicamente la forma RA 27/3 de la vacuna de la rubéola) y otro desde el año 1979 hasta 1988 [MMWR, 2001]. En el primer período, ninguno de los 290 recién nacidos de las 538 mujeres registradas en esa serie presentó alguno de los defectos descritos en el cuadro de la embriofetopatía por rubéola [MMWR, 2005. Gorlin y col., 2001]. En el segundo período se consiguieron datos de 254 embarazos de los que 212 fueron recién nacidos vivos sanos, 13 abortos espontáneos y 31 interrupciones voluntarias de la gestación, no observándose un incremento significativo del riesgo basal para defectos congénitos, aunque detectaron dos casos de niños con hipospadias glandular asintomático. De los 212 recién nacidos sanos, 154 (73%) fueron evaluados serológicamente, y en 3 de los niños (2%) se detectaron IgM anti-rubéola positiva en la sangre de cordón, con una exploración física normal. Aunque inicialmente se sospechó una posible infección subclínica, tras la realización de un seguimiento clínico y serológico se determinó que se trataba de una transferencia pasiva de dichos anticuerpos desde la madre al feto [MMWR, 1989]. La conclusión del estudio, tras la evaluación de sus datos, fue que no se observó un incremento significativo del riesgo basal para anomalías congénitas en los hijos de mujeres vacunadas durante el período analizado (desde los 3 meses anteriores a los 3 meses posteriores a la concepción) aunque no se podía descartar un riesgo teórico de infección.

Otros datos procedentes de países europeos, como Alemania e Inglaterra, indican igualmente que el riesgo para la embriofetopatía por rubéola tras la vacunación materna durante la gestación es prácticamente inexistente [Reprotox, 2003]. No obstante, con la información obtenida de la serie de los CDC, se estimó que podría existir un posible “**riesgo teórico**” que oscilaría entre un 1,2% hasta un 4,9%, cuando la administración de la vacuna ocurre entre una semana antes y dos semanas después de la concepción. Este riesgo “teórico” es muy inferior al estimado para cuando la mujer padece la infección por rubéola durante el primer trimestre de la gestación que se considera igual o superior al 20% [MMWR, 2001]. Por esto, y aunque todos los autores insisten en que ese posible riesgo para la embriofetopatía por rubéola tras la vacunación materna durante el primer trimestre del embarazo es sólo teórico, como medida puramente precautoria, se desaconseja el empleo de esta vacuna durante la gestación. No obstante, si se produce la vacunación durante un embarazo no sospechado, la actuación debe ser tranquilizadora, ya que el riesgo, de existir, es tan bajo que no se considera como una situación en la que esté indicado

valorar la interrupción de la gestación [MMWR, 2005; ACOH, 1991].

2. Tiempo que debe transcurrir entre la administración de la vacuna de la rubéola y un embarazo

Hasta octubre del año 2001, la recomendación general era esperar tres meses entre la administración de la vacuna y la producción de embarazo [MMWR, 1998]. No obstante, a partir de esa fecha, el *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* consideró que, con la información disponible procedente de distintas fuentes, dicho período podría disminuirse a unos 28 días [MMWR, 2001].

3. Situación observada en los dos Servicios de Información Telefónica (SITTE y SITE)

Desde el año 1991 hasta el 2004, se han atendido 155 consultas sobre la vacuna de la rubéola (tanto en su presentación farmacéutica aislada como en la combinada o "triple vírica"), de las cuales 65 fueron llamadas realizadas por profesionales sanitarios (ginecólogos, médicos de atención primaria, matronas...) y las 90 restantes fueron planteadas por la población general.

El principal interés para el colectivo sanitario era conocer el riesgo para el desarrollo embrionario/fetal por la exposición materna a la vacuna durante la gestación (90,76% del total de sus consultas), y en segundo lugar conocer el tiempo que debe transcurrir entre la vacunación y la producción de un embarazo (9,23%). En las llamadas procedentes de la población general se observó una proporción muy similar ya que, mayoritariamente, les preocupaba el riesgo por la vacunación durante un embarazo no reconocido (86,66%), y en una proporción del 12,22% el tiempo que se recomienda esperar entre la administración de la vacuna y un embarazo. Sólo una llamada realizada al SITE fue por el contacto, en el ámbito doméstico, de una embarazada con un familiar vacunado de rubéola.

En los datos recogidos por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), en el período comprendido entre los años 1976 al 2003, no hay exposiciones durante la gestación a la vacuna anti-rubéola (tanto aislada como en la presentación de "triple vírica"), ni en el grupo de niños nacidos con malformaciones congénitas, ni en el de controles (recién nacidos sin anomalías congénitas).

En dicho período, sin embargo, se detectaron 9 recién nacidos con malformaciones (de un total de 2.100.685 na-

cimientos controlados) diagnosticados de embriofetopatía por rubéola, en los que la madre padeció la infección durante el primer trimestre del embarazo. Las malformaciones descritas en dichos casos (cardíacas, oculares, microcefalia...) se corresponden con las típicas del cuadro de la embriofetopatía por rubéola recogidas en la literatura.

Para realizar un adecuado análisis de los datos, hemos establecido cuatro períodos considerando aquellos hechos que han podido influir en la prevalencia de la embriofetopatía por rubéola. El primer período abarca desde 1976 hasta 1981 (año en el que se comercializa la vacuna de la rubéola en España). El segundo período es de 1982 hasta 1985 (año en el que entra en vigor la Ley que permite la Interrupción de la Gestación en tres supuestos). El tercero va desde 1986 hasta 1999, dando una idea del impacto conjunto de la vacunación y las interrupciones de la gestación realizadas porque la madre enfermó de rubéola durante el embarazo, o por detección de las malformaciones. En el último (del 2000 al 2004) se aprecia la situación más próxima en el tiempo.

La evolución de la prevalencia detectada durante los tres primeros días de vida, en cada uno de los distintos períodos (Tabla 1) muestra que en el primero (años 1976-1981) fue de 0,11 por cada 10.000 recién nacidos vivos, presenta un pequeño incremento durante el segundo período (0,14 por cada 10.000 recién nacidos vivos) y desciende de forma importante (0,02 por 10.000 recién nacidos vivos) entre los años 1986-1991, para terminar siendo 0 en el último tramo analizado (2000-2004). Sin embargo, hemos de considerar como probable, que esta tendencia cambie en el futuro y se detecte un aumento debido a la incorporación a nuestro medio de población inmigrante no inmunizada para la rubéola.

TABLA 1

PERIODO	1976-1981	1982-1985	1986-1999	2000-2004
Casos con EFR	3	4	2	0
Total de RNV	262.952	287.304	1.128.977	525.031
Prevalencia por 10.000 RNV	0,11	0,14	0,02	0
$\chi^2 = 13,89; p=0,003$				

El hecho de que la prevalencia en el segundo período (1982-1985) no disminuya es lógico ya que, como hemos comentado, la vacunación de la rubéola en España se inicia en el año 1981, pero de forma progresiva: en los primeros momentos se realiza solo en las niñas; posteriormente se destina a la población infantil de ambos sexos (limitando la libre circulación del virus de la rubéola), y termina incluyendo el colectivo de las mujeres en edad fértil, es decir, se

tarda una serie de años en alcanzar unos niveles adecuados de protección en la población.

Asimismo, la disminución tan marcada en la frecuencia de embriofetopatía por rubéola en los dos últimos períodos analizados (1986-1999 y 2000-2004) no sólo se debe al lógico impacto del efecto preventivo de la vacuna, sino también a la posibilidad de interrumpir la gestación en los casos de mujeres que pasan la infección durante la gestación.

Conclusiones sobre la vacunación de la rubéola en la mujer en edad fértil

La rubéola fue considerada una enfermedad viral relativamente inocua hasta que se conoció su teratogenicidad. La embriofetopatía por rubéola es un cuadro polimalformativo que conlleva una gran morbilidad y mortalidad junto a unos costes elevados, tanto emocionales como económicos.

Evitar la aparición de nuevos casos es posible mediante el empleo de la una medida eficaz y segura como es la vacuna de la rubéola con la que se impide la libre circulación del virus. De hecho, desde su comercialización en nuestro país, la vacuna ha demostrado ser altamente eficaz y los logros alcanzados son muy significativos. No obstante, en los últimos años, la progresiva incorporación a nuestro medio de población inmigrante con una deficitaria cobertura vacunal, podría conllevar un riesgo de que en un futuro se incrementen el número de casos diagnosticados de embriofetopatía por rubéola.

Por ello, sería oportuno establecer las acciones necesarias para conseguir una adecuada inmunización de toda mujer inmigrante en edad fértil. Como medida precautoria, se aconseja que tras la administración de la vacuna de la rubéola la mujer espere un tiempo de al menos 28 días, para quedarse embarazada. Sin embargo, en aquellos casos en los que la vacunación ocurra durante una gestación aun no re-

conocida, la posibilidad de un efecto lesivo sobre el producto de la concepción es prácticamente despreciable, por lo que no se debe alarmar a la gestante, aunque se debe hacer un detallado diagnóstico prenatal ecográfico.

Referencias

- Amela C, Pachón I, de Ory F (2003): Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation Programme in Spain by using a sero-epidemiological survey. *Eur J Epidemiol* 18(1): 71-9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Technical Bulletin nº 160, October, 1991.
- Braun C, Kampa D, Fressle R, Willke E, Stahl M, Haller O (1994): Congenital rubella syndrome despite repeated vaccination of the mother: a coincidence of vaccine failure with failure to vaccinate. *Acta Paediatr* 83(6): 674-7.
- Gregg N: Congenital cataract following German measles in the mother (1941). *Trans Ophthalmol Soc Aust* 3:35-46.
- JAMA. 2005;293:2084-2086. Achievements in Public Health: Elimination of Rubella and Congenital Rubella Syndrome-United States, 1969-2004.
- Lemos C, Ramírez R, Ordobas M, Herrera D, Sanz J.C, García L, Martínez-Navarro F (2004): Brote de rubéola en la comunidad latinoamericana en Madrid, España. *Boletín epidemiológico* Vol.12 nº 16:173-184.
- MMWR. May 05, 1989/38(17);289-293. Centers for Disease Control. Current Trends Rubella Vaccination during Pregnancy-United States, 1971-1988.
- MMWR (1998) 47(RR-8):1-57. Centers for Disease Control. Measles, Mumps, and Rubella: Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
- MMWR (2001) 50 (RR12); 1-23. Centers for Disease Control. Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome.
- Murcia Salud (2003): Servicio Murciano de Salud. Calendario vacunal para inmigrantes.
- REPROTOX (2003): Rubella vaccine. An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development.