

INMUNIZACION PREVENTIVA CONTRA LA RABIA HUMANA

E. C. Moreira ¹, M. Barbosa ¹, R. Reis ¹ y P. P. Peixoto ²

Se estudió la vacuna antirrábica de tipo Fuenzalida-Palácios para uso humano en 33 personas que recibieron tres dosis iniciales en un intervalo de una semana, y una dosis de refuerzo al cabo de seis meses. La evaluación se efectuó con la medición de la tasa de anticuerpos neutralizantes a los 30 y 173 días después de la serie inicial y a los 30 días a partir de la dosis de refuerzo.

Introducción

Los recientes progresos realizados en la elaboración de vacunas antirrábicas humanas permiten proteger a los grupos profesionales constantemente expuestos al riesgo de contagio de la enfermedad.

En el estado de Minas Gerais donde la rabia urbana y la transmitida por murciélagos es endémica, está totalmente justificado el empleo preventivo de vacunas antirrábicas en personas expuestas al contacto con animales transmisores. Están incluidos en esta categoría principalmente los médicos veterinarios, sus ayudantes y los estudiantes de medicina veterinaria. La encuesta realizada en 1968 del personal técnico de la Escuela de Veterinaria de la Universidad Federal de Minas Gerais, dedicado a actividades clínicas necrópsicas y diagnósticas puso de manifiesto el riesgo de contagio al revelar que 27 personas habían recibido tratamiento antirrábico (5 a 35 dosis) en un año.

El Comité de Expertos de la OMS en Rabia (16) destaca la necesidad de administrar la vacuna preventiva a todos los grupos que por su profesión están constantemente expuestos al riesgo de infección rábica y de determinar posteriormente el promedio de anticuerpos neutralizantes, con el fin de

obtener los elementos indispensables para establecer un plan de inmunización preventiva más seguro.

Se sabe que con respecto a la rabia existe una evidente relación entre la resistencia a la infección experimental y la presencia de anticuerpos neutralizantes en la sangre (11).

Esta afirmación ha sido ampliamente confirmada en las investigaciones efectuadas en ratones, cobayos, perros y bovinos vacunados (Gómez *et al.*, 1955, Koprowski *et al.*, 1954), citados por Atanasiu (3).

La vacuna Fuenzalida-Palácios (6), por su considerable actividad y la ausencia casi total del factor encefalitógeno según Kabat, *et al.* (13-14), Thomas, *et al.* (21) y Fuenzalida (8), y otros factores causantes de reacciones graves, se ha reconocido como la preferida para la inmunización humana en opinión de los participantes en el Primer Seminario Internacional sobre Rabia en las Américas (18).

Este trabajo tuvo por objeto determinar la reacción de anticuerpos neutralizantes en personas con antecedentes de vacunación antirrábica preventiva y primovacunados que recibieron el tratamiento profiláctico de tres dosis, a intervalos de una semana y una dosis de refuerzo al cabo de seis meses.

Materiales y métodos

El estudio del título de anticuerpos neutralizantes se realizó con suero de 33 perso-

¹ Profesores a tiempo completo del Departamento de Medicina Veterinaria Preventiva de la Escuela de Veterinaria de la Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

² Profesor del Instituto de Ciencias Biológicas de la Universidad Federal de Minas Gerais.

nas, comprendidas entre 18 y 48 años de edad, seleccionadas al azar entre una población de 303 individuos clínicamente normales y sin antecedentes de medicación inmunodepresora reciente, representando los siguientes grupos:

Grupo A. Se seleccionaron 30 personas para la muestra entre 247 que nunca habían recibido vacuna antirrábica. Sin embargo, por diversos motivos solo se pudieron obtener 16 muestras completas de suero. El plan de inmunización consistió en la administración por vía subcutánea de tres dosis de 1 ml, a intervalos de siete días, y una dosis de refuerzo 173 días después de la serie inicial. Se recogieron muestras de sangre antes de administrar la primera dosis, a los 30 días y a los 173 después de la tercera dosis y, por último, a los 30 días subsiguientes a la dosis de refuerzo.

Grupo B. Integraban este grupo 45 personas, de las que se seleccionaron 10 al azar, con antecedentes de vacunación antirrábica (cuadro 1). Por los mismos motivos que el grupo A solo se obtuvieron seis muestras completas de suero. El plan de inmunización y la recogida de muestras de suero fue igual que en el grupo A.

Grupo C. Este grupo incluía los sueros de 11 personas que fueron vacunadas con tres dosis de 1 ml, por vía subcutánea, a intervalos de 48 horas. Se recogieron los sueros a los 30 días de la primera administración. Todos los sueros, después de la centrifugación, fueron envasados e inactivados a 56°C durante 30 minutos y almace-

nados a -40°C hasta que se procedió a la titulación.

Vacuna. Se empleó vacuna de tipo Fuenzalida-Palacios, lote No. 19, elaborada y gentilmente facilitada por el Instituto Oswaldo Cruz de Rio de Janeiro. En la prueba Habel de actividad esta vacuna reveló un título de 647,000 DL₅₀.

Neutralización del suero. Las titulaciones se efectuaron de acuerdo con la técnica descrita por Atanasiu y Johnson (2, 12).

El virus de confrontación empleado fue la muestra CVS/27, facilitado por el Centro Panamericano de Zoonosis, que se mantenía almacenado a -40°C en suspensión de cerebro de ratón al 20%, en agua destilada que contenía un 2% de suero equino normal inactivado a 56°C. El título se mantuvo estable entre 10^{-5.42} y 10^{-5.64} durante la ejecución del estudio, lo que permitió trabajar con una variación de 30 a 50 DL₅₀ entre una prueba y otra.

Todos los sueros fueron sometidos a la prueba cualitativa en la dilución de 1:2. Para la prueba cuantitativa se diluyeron a 1:5, 1:25, 1:125 y 1:625.

La mediana de los títulos de los sueros y virus se calculó con el método de Reed y Muench (19).

Resultados

No se registró ninguna reacción adversa en las 257 personas que recibieron la vacuna por primera vez. Sin embargo, en el grupo de 45 personas ya vacunadas con anterioridad ocurrieron cinco reacciones locales en forma de urticaria y edema en el punto de la vacunación aunque desaparecieron rápidamente después de emplear antihistamínicos.

En el grupo A (cuadro 2), ninguno de los sueros mostraba anticuerpos neutralizantes el día en que se administró la primera dosis. A los 30 días de la tercera dosis todos los sujetos presentaron anticuerpos neutralizantes en el suero, con títulos que oscilaban entre 1:84 y 1:220, con una media de

CUADRO 1—Antecedentes de la vacunación antirrábica en las personas del grupo B.

No. de identificación	No. de dosis anteriores	Tipo de vacuna	Tiempo de la última administración de vacuna
3V	10	Simple	8 meses
14V	48	Simple	24 meses
20V	15	Simple	7 meses
23V	8	Fuenzalida-Palacios	20 días
29V	14	Simple	12 meses
36V	21	Simple	24 meses

CUADRO 2—Mediana de anticuerpos neutralizantes obtenida en 16 personas del grupo A, primovacunados con tres dosis iniciales y una de refuerzo, con vacuna Fuenzalida-Palácios.

No. de identificación	Promedio de los títulos de los sueros en los días			
	0	30	173	203
5	<2	198	34	94
6	<2	135	32	98
29	<2	186	38	96
30	<2	132	38	96
35	<2	>125	45	96
58	<2	180	36	98
65	<2	125	18	84
69	<2	195	32	160
74	<2	118	62	148
75	<2	84	27	159
96	<2	158	13	97
123	<2	220	96	113
129	<2	>125	32	76
133	<2	98	26	72
139	<2	84	27	109
157	<2	160	40	98

1:145. A los 173 días a partir de la tercera dosis, los títulos variaron de 1:13 a 1:196, con un promedio de 1:37. Con la administración de la dosis de refuerzo aumentó la concentración de anticuerpos, con títulos de 1:72 a 1:160 y un promedio de 1:106 a los 30 días de la administración de la dosis (203 después de la tercera dosis de la serie inicial).

En el grupo B (cuadro 3), se observaron anticuerpos neutralizantes en los seis sueros antes de administrar la primera dosis, con

CUADRO 3—Mediana de anticuerpos neutralizantes obtenida en las personas del grupo B, con antecedentes de vacunación, que recibieron tres dosis iniciales y una de refuerzo de vacuna Fuenzalida-Palácios.

No. de identificación	Mediana de los títulos de los sueros en los días			
	0	30	173	203
3V	14	280	76	>125
14V	18	420	86	>125
20V	35	625	96	>125
23V	>125	>625	99	170
29V	24	320	64	>125
36V	2	345	68	364

fluctuaciones de 1:2 a >1:125 y un promedio de 1:36 o mayor.

La titulación al cabo de 30 días reveló una elevada tasa de anticuerpos neutralizantes, con un promedio de 1:436. A los 173 días después de la primera dosis disminuyeron los títulos, y el promedio fue de 1:81. La dosis de refuerzo aumentó nuevamente la tasa de anticuerpos, con una media de 1:172.

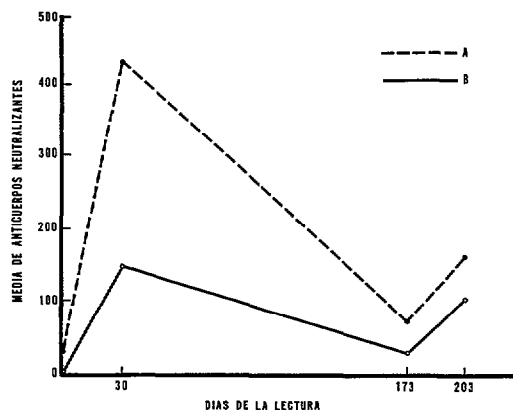
En el grupo C no se procedió a la titulación del suero O hasta transcurridos 30 días después de la administración de la última de las tres dosis a intervalos de 48 horas. Se llegó hasta diluciones de 1:125. Los resultados de la prueba se presentan en el cuadro 4.

CUADRO 4—Mediana de anticuerpos neutralizantes obtenida en 11 personas del grupo C, primovacunados con tres dosis a intervalos de 48 horas, de vacuna Fuenzalida-Palácios.

No. de identificación	Título del suero 30 días después de la primera dosis
300	>125
301	>125
302	>125
307	>125
310	>125
311	>125
312	>125
314	>125
315	>125
317	110
320	>125

A pesar de las condiciones particulares de cada individuo del grupo B (cuadros 1 y 3), la tasa de anticuerpos neutralizantes fue significativamente distinta de la observada en el grupo A. No obstante, a los 173 días después de la serie inicial, los dos grupos mostraban una marcada disminución del nivel de anticuerpos. Con la administración de la dosis de refuerzo se produjo un nuevo aumento de la tasa de anticuerpos, como se observará en la figura 1.

FIGURA 1—Media de los anticuerpos neutralizantes en los grupos A y B, después de la administración de la vacuna Fuenzalida-Palacios.



Discusión y conclusiones

Los resultados obtenidos en los grupos A, B y C indican una respuesta satisfactoria (mayor de 1:5) en las 33 personas que recibieron la vacuna Fuenzalida-Palacios, al ser examinados a los 30 y 173 días después de la serie inicial.

Resultados semejantes fueron obtenidos por Fuenzalida *et al.* (7), Godoy (9) y Markus *et al.* (15), quienes estudiaron también mediante la tasa de anticuerpos neutralizantes, la respuesta a la vacuna de tipo Fuenzalida-Palacios en diversos planes de vacunación y siempre obtuvieron niveles significativos en los sueros de los individuos vacunados.

Ahora bien, este resultado no ha sido comprobado con otros tipos de vacuna antirrábica. Fuenzalida y sus colaboradores (7) solo obtuvieron un 39% de reacciones positivas en individuos que recibieron vacuna elaborada en cerebro de conejo adulto. Atanasiu *et al.* (1) en sus estudios con vacunas de tipo Flury, de embrión de pato y fenolada, obtuvieron aproximadamente un 50% de respuesta positiva a los 30 días.

Greenberg y Childress (10) lograron el 97% de respuesta positiva a los 21 y 60 días en individuos que habían recibido 14 dosis de vacuna tipo Semple. La tasa media de anticuerpos neutralizantes fue de 1:75. La

respuesta en el caso de la vacuna de embrión de pato fue de 93%, con una promedio de 1:40.

Shiple y Jubelt (20) obtuvieron con la vacuna de embrión de pato un 77.8% de respuestas positivas en 644 personas que recibieron de dos a tres dosis a intervalos de una semana. Se consideraron positivos a los individuos que poseían títulos de 1:5 o superiores.

En el grupo B, integrado por personas con antecedente vacunal (cuadros 1 y 3) se observan niveles más elevados de anticuerpos neutralizantes en las pruebas efectuadas a los 30, 173 y 203 días.

Según Davis *et al.* (5), la respuesta secundaria se diferencia de la primaria por las características siguientes: la fase negativa más breve, menor cantidad de inmunógeno para inducir la formación de anticuerpos y persistencia más prolongada de la formación de anticuerpos.

La comparación entre los títulos de las personas con antecedentes de vacunación y de los primovacunados (cuadros 2 y 3) muestran que las que han tenido mayor experiencia previa con el antígeno (cuadro 3) reaccionan mejor que las menos experimentadas (cuadro 2).

Pereira y sus colaboradores (17) estudiaron la respuesta secundaria en 87 casos de revacunación antirrábica y llegaron a la conclusión de que el tiempo transcurrido desde la última vacunación no influyó en los resultados, pero en cambio influyó en el número de dosis.

Cohen *et al.* (4) estudiaron la respuesta a la dosis de refuerzo administrada al cabo de un año a 20 individuos que habían recibido cuatro dosis, a intervalos de una semana, de vacuna de embrión de pollo y observaron un aumento significativo de los niveles de anticuerpos neutralizantes, al cabo de 1, 2, 5 y 12 días de su administración.

Resumen

Con el fin de conocer los niveles de anticuerpos neutralizantes antirrábicos y su

persistencia después de seis meses, así como la reacción a la dosis de refuerzo, se estudiaron en grupos con experiencia con el antígeno rábico y sin ella 33 sueros de individuos que recibieron tres dosis iniciales de vacuna Fuenzalida-Palácios, a intervalos de una semana, más una dosis de refuerzo al cabo de seis meses.

Según los resultados obtenidos en esos estudios se puede concluir que: la administración de tres dosis a intervalos de una semana logró determinar una respuesta positiva de 100% en los tres grupos estudiados. Se notó, asimismo, que los individuos con experiencia con el antígeno rábico mostraron una respuesta parecida a la de la dosis de refuerzo cuando fueron estimulados de nuevo.

A los 173 días de haberse administrado la serie de tres dosis, se registró una pronunciada disminución de los niveles de anticuerpos neutralizantes en ambos grupos, permaneciendo, sin embargo, a unos títulos considerados satisfactorios.

Se justifica la dosis de refuerzo al cabo de seis meses porque produce un nuevo aumento de la tasa de anticuerpos neutralizantes.

Ambos planes de inmunización profiláctica, en tres dosis a intervalos de 48 horas y de una semana, parecen satisfactorios.

Dos individuos que dos años antes habían recibido vacuna antirrábica tipo Semple mostraron una respuesta del tipo de la dosis de refuerzo. □

REFERENCIAS

- (1) Atanasiu, P. *et al.* "Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons". *Bull WHO* 25:103, 1961.
- (2) Atanasiu, P. "Titration et épreuve d'activité d'un serum antirabique". En *La Rage. Techniques de Laboratoire*. 2a ed. Ginebra: OMS, págs. 173-178, 1967.
- (3) Atanasiu, P. *et al.* "Inmunidad antirrábica en bovinos vacunados". *Bol Ofic Sanit Panamer* 64:431-440, 1968.
- (4) Cohen, D. *et al.* "Antibody response to rabies booster inoculation in prophylactically immunized human volunteers". *Bull WHO* 31:426-429, 1964.
- (5) Davis, B. D. *et al.* *Tratado de Microbiología*. Barcelona: Salvat Editores S. A. Mallorca 43, pág. 473, 1971.
- (6) Fuenzalida, E. y Palácios, R. "Un método mejorado en la preparación de vacuna antirrábica". *Bol Inst Bact Chile* 8:3-10, 1955.
- (7) Fuenzalida, E.; Palácios, R., y Borgoño, J. M. "Antirabies antibody response in man to vaccine made from infected suckling mouse brains". *Bull WHO* 30: 431-436, 1964.
- (8) Fuenzalida, E. "Estado actual de desarrollo de la vacuna antirrábica preparada de cerebros de ratones lactantes en Latinoamérica". En *Primer Seminario Internacional sobre Rabia para las Américas*. Washington, D.C.: OPS (Publicación Científica 169), págs. 276-281, 1967.
- (9) Godoy, A. M. "Estudios de anticuerpos antirrábicos formados en personas inmunizadas con vacuna de cerebro de ratón lactante. I) Esquemas de vacunación con número reducido de dosis con y sin inmunización de refuerzo". *Arq Esc Vet* (Belo Horizonte) 19:122-128, 1967.
- (10) Greenberg, M. y Childress, J. "Vaccination against rabies with duck embryo and Semple vaccines". *JAMA* 173:333-337, 1960.
- (11) Habel, K. "Effect on immunity to challenge and antibody response of variation in dosage schedules of rabies vaccine in mice". *Bull WHO* 14:613-616, 1956.
- (12) Johnson, H. N. "Epreuve de séro-neutralisation du virus". En Atanasiu *et al.* En *La Rage. Techniques de Laboratoire*. 2a ed. Ginebra: OMS, págs. 85-88, 1967.
- (13) Kabat, E. A.; Wolf, A., y Bezer, A. E. "The rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in Rhesus monkeys by injection of heterologous and homologous brain tissue with adjuvants". *J Exp Med* 85(1):117-130, 1947.
- (14) Kabat, E. A.; Wolf, A., y Bezer, A. "Studies on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in Rhesus monkeys". III. *J Exp Med* 88(4): 417-426, 1948.
- (15) Markus, H. L.; Jobins, D. G., y Landele de Moura, M. C. "Vacina anti-rábica tipo 'Fuenzalida-modificada'. (Cinco anos de produção e observações). *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 13:114-120, 1971.

- (16) Organisation Mondiale de la Santé. Comité OMS d'Experts de la Rage. *Série de Rapports Techniques* 321, 1966.
- (17) Pereira, O. A. C. et al. "Antirabies revaccination in humans". *Rev Microbiol* 2(2):83-86, 1971.
- (18) Primer Seminario Internacional sobre Rabia para las Américas. Washington, D.C.: OPS (Publicación Científica 169). 1967.
- (19) Reed, L. J. y Muench, H. A. "A simple method of estimating fifty percent endpoints". *Amer J Hyg* 27(3):493-497, 1938.
- (20) Shipley, W. D. y Jubelt, H. P. "Rabies immunization for man". *JAVMA* 153(12):1771-1774, 1968.
- (21) Thomas, L.; Peterson, P., y Smithwick, B. "Acute disseminated encephalomyelitis following immunization with homologous brain extracts". *J Exp Med* 92(2):133-152, 1950.

Preventive immunization against rabies in man (Summary)

In order to determine resulting levels of neutralizing antibodies against rabies, the degree of antibody persistence after six months, and the effects of a booster shot, experiments were conducted with Fuenzalida-Palacios vaccine. Sera from 33 persons were studied. Those who had previously been vaccinated against rabies, received three vaccinations at one-week intervals and a booster six months later.

The results obtained from these studies were as follows: the administration of the three initial doses at one-week intervals produced a 100 per cent positive reaction in the three groups studied. The individuals previously vaccinated against rabies showed a booster-type

response to their initial series of vaccinations.

173 days after administration of the three-dose series, however, members of both groups showed a marked reduction of neutralizing antibody levels.

On the basis of these results, it is concluded that the booster is justified after six months, since it produces a new increase in the rate of neutralizing antibodies. Also, three-dose prophylactic immunization, administered at either 48-hour or one-week intervals, seems to produce satisfactory results.

The two individuals who had received Semple vaccine showed a response similar to that obtained with the booster shot.

Imunização preventiva contra a raiva humana (Resumo)

Com o fim de conhecer os níveis de anticorpos neutralizantes antirrábicos e sua persistência depois de seis meses, assim como a reação a doses de reforço, se estudaram em grupos, já tratados e não tratados com o antígeno rábico, 33 soros de indivíduos que receberam três doses iniciais de vacina Fuenzalida-Palacios, com intervalos de uma semana, mais uma dose de reforço ao fim de seis meses.

De acordo com os resultados desses estudos, pode-se concluir que:

A administração de três doses com intervalos de uma semana logrou determinar uma resposta positiva de 100% nos três grupos estudados;

Os indivíduos com experiência de antígeno rábico mostraram uma resposta parecida àquela

de duas doses de reforço quando foram de novo estimulados;

Aos 173 dias de haver-se administrado a série de três doses, registrou-se uma pronunciada diminuição dos níveis de anticorpos neutralizantes em ambos os grupos, permanecendo, não obstante, a uns níveis considerados satisfatórios;

Justifica-se a dose de reforço ao fim de seis meses porque produz um novo aumento da taxa de anticorpos neutralizantes;

Ambos os planos de imunização profilática, em três doses a intervalos de 48 horas e de uma semana, parecem satisfatórios;

Dois indivíduos que dois anos antes haviam recebido a vacina antirrábica tipo Semple mostraram uma resposta do tipo da dose de reforço.

Immunisation préventive contre la rage chez l'homme (Résumé)

Afin de déterminer les niveaux des anticorps neutralisants et leur persistance après six mois, ainsi que la réaction à l'injection de rappel,

il a été effectué une étude chez des groupes ayant eu de l'expérience avec et sans l'antigène rabique de 33 sérums d'individus auxquels ont

été administrées trois doses initiales de vaccin Fuenzalida-Palacios à une semaine d'intervalle plus une injection de rappel après six mois.

Les résultats obtenus à la suite de ces études permettent d'aboutir aux conclusions suivantes: L'administration de trois doses à une semaine d'intervalle a amené une réponse positive de 100% chez les trois groupes étudiés. Il a été également constaté que les personnes ayant de l'expérience avec l'antigène rabique ont eu une réponse analogue à la dose de rappel lorsqu'elles ont été stimulées à nouveau. Après avoir administré la série de trois doses pendant

173 jours, on a constaté une diminution prononcée des niveaux des anticorps neutralisants chez les deux groupes, en gardant, cependant quelques titres considérés satisfaisants. La dose de rappel après six mois est justifiée parce qu'elle produit une augmentation du taux des anticorps neutralisants. Les deux programmes d'immunisation prophylactique en trois doses à des intervalles de 48 heures et d'une semaine paraissent satisfaisants. Deux personnes auxquelles du vaccin antirabique du type Semple avait été administré deux ans auparavant ont eu une réponse du type de l'injection de rappel.