

INMUNIZACION HUMANA CON VACUNA ANTIRRABICA DE CEREBRO DE RATON LACTANTE

Dres. J. R. Held¹, E. Fuenzalida², H. López Adaros², J. C. Arrossi³,
N. O. R. Poles³ y A. Scivetti³

Después de la exposición a la inmunización antirrábica es muy importante evitar el riesgo de las reacciones posvacunales que se presentan con más frecuencia después de la aplicación de más de 10 dosis de vacuna. En la Argentina se ha aplicado la vacuna CRL por estar disponible y por poseer un valor inmunogénico muy superior a las demás.

Introducción

Fuenzalida y Palacios informaron en 1955 sobre el desarrollo de una vacuna antirrábica preparada con cerebro de ratón lactante infectado (CRL) (1). Una de las ventajas principales de la nueva vacuna es que 1% de tejido nervioso contiene concentraciones mucho más altas de antígeno y presenta menos riesgo de producir reacciones neuro-paralíticas que otras disponibles para uso humano. Además, las vacunas CRL, cuya producción es relativamente fácil y económica, son ahora las más comúnmente usadas en América Latina para la inmunoprofilaxis antirrábica (2). Estas vacunas son mucho más inmunógenas que cualquiera de las usadas anteriormente y por ello en algunos lugares y para ciertos casos se han modificado los esquemas de tratamiento, reduciendo el total de dosis administradas.

En una zona de la Argentina se usan, desde 1965, cuatro esquemas diferentes según la naturaleza y circunstancias de la exposición y el estado de salud del animal mordedor: 1) 3 dosis más 2 refuerzos; 2) 7 dosis más 2 refuerzos; 3) 14 dosis más 2 refuerzos, y 4) una dosis inicial de suero

antirrábico más 14 de vacuna y 2 refuerzos. En todos los casos las dosis primarias se aplican una por día, y los refuerzos a los 10 y 20 días después de la última inoculación de la serie (3).

En este estudio se compara la respuesta en anticuerpos neutralizantes antirrábicos de pacientes tratados con alguno de los diferentes esquemas. Con tal propósito se determinaron, durante seis meses y a diferentes períodos, los títulos de anticuerpos neutralizantes del virus rábico en el suero de personas que no habían recibido previamente tratamiento antirrábico y que habían sido vacunadas con 3, 7 ó 14 dosis más 2 refuerzos. Además, es necesario conocer aproximadamente el número de personas con riesgo de infección que hasta ahora han sido sometidas a dichos esquemas.

Materiales y métodos

Encuesta en una zona representativa

En tres instituciones de Buenos Aires, donde se suministra tratamiento antirrábico, se realizó una encuesta sobre el número de personas que fueron sometidas a los esquemas modificados.

Selección de los pacientes

Entre personas efectiva o potencialmente expuestas a rabia, de la zona del Gran Bue-

¹Centro Panamericano de Zoonosis. Dirección actual: Laboratory Aids Branch, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland, E.U.A.

²Centro Panamericano de Zoonosis, Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

³Centro Antirrábico, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

nos Aires, se seleccionaron pacientes que se presentaron al Instituto Pasteur para recibir inmunoprofilaxis post-exposición entre noviembre de 1968 y febrero de 1969. Los tratamientos fueron administrados de acuerdo con las prácticas establecidas en el Instituto, tal como si este estudio no existiese, y la elección del esquema de inmunización estuvo a cargo del médico que atendió cada caso. Obviamente, esto introduce ciertos vicios en el método de selección que serán discutidos más adelante.

Con fines de comparación, los pacientes se dividieron en tres grupos: los del primer grupo (A) recibieron 3 dosis de vacuna y 2 refuerzos; los del segundo grupo (B) 7 dosis y 2 refuerzos, y los del tercer grupo (C) 14 dosis y 2 refuerzos. Luego se formaron 51 tríos, integrados por un caso índice que siempre fue una persona tratada con una serie primaria de 14 dosis más 2 refuerzos (grupo C) y otros dos pacientes, uno del grupo B y otro del grupo A, seleccionados de acuerdo con la edad y sexo de la persona índice. Las personas en el grupo C fueron tomadas como índice por ser menos numerosas que las del grupo B y estas, a su vez, menos que las del grupo A. Por lo tanto, por cada persona que recibió 14 más 2 dosis había varias tratadas según otros esquemas de inmunización.

Con el objeto de facilitar la recolección de muestras de sangre, solo se eligieron para el estudio a pacientes de cinco años de edad o mayores, entre las personas que negaron tener historia previa de inmunización anti-rábica.

Recolección de suero

Se tomaron muestras de sangre inmediatamente antes de administrar la primera dosis de vacuna y a los 10, 21, 90 y 180 días después. La sangre total se recogió, sin agregado de anticoagulante, en "vacutainers" estériles de 20 ml y se la mantuvo a temperatura ambiente hasta su coagulación, y

después a 4°C por períodos de hasta 72 horas.

La sangre total se envió después al laboratorio para separación del suero, inactivación y congelamiento. Se siguió una técnica parcialmente "ciega", ya que a cada muestra se le asignaba un código según una tabla de números aleatorios. El personal de laboratorio que titulaba el suero no sabía a qué grupo pertenecía la muestra; los únicos datos conocidos eran la fecha en que se había tomado, el número del código, y si correspondía a los días 0, 10, 21, 90 ó 180 después de iniciado el tratamiento.

Vacuna

Se empleó vacuna CRL al 0.5% preparada en el Instituto Nacional de Microbiología "Carlos G. Malbrán" ¹. Solamente se usó un lote de vacuna, mantenido a 4°C por el tiempo que duró el estudio. Tanto en diciembre de 1968 como en febrero de 1969, el valor antigénico de la vacuna, de acuerdo con la prueba de potencia del NIH (4), era de 2.0. Este valor antigénico es comparativamente bajo para la vacuna CRL.

La vacuna se inoculó por vía subcutánea, en la región glútea, tal como se practica corrientemente en el Instituto Pasteur de Avellaneda.

Prueba de seroneutralización

Después de separados de la sangre total, los sueros fueron inactivados a 56°C por media hora y almacenados a -20°C hasta el momento de usarse para la prueba.

Se prepararon diluciones en razón 5 de los sueros, las cuales fueron probadas contra 10-100 DL₅₀ de virus, de acuerdo con la técnica descrita por Atanasiu (5). Los puntos finales se calcularon por el método de Reed y Muench (6).

¹ La mención de marcas comerciales no constituye un respaldo de las mismas por parte del Centro Panamericano de Zoonosis ni del Instituto Pasteur de Avellaneda.

Resultados

En el cuadro 1 aparece una cifra representativa de las personas que recibieron esquemas de tratamiento profiláctico antirrábico modificados en Buenos Aires entre 1965 y 1970. La información se obtuvo de tres centros antirrábicos que atienden tres zonas con una población canina con dueño estimada en 222,000 perros. De 1965 a 1969 se confirmó rabia en el laboratorio en 161, 128, 220, 158 y 152 perros, respectivamente.

En 1969, en una de estas tres zonas ocurrió un caso de rabia en una persona que después de 48 horas de haber sido mordida recibió tratamiento profiláctico con 14 dosis.

Durante el período 1965-1969 se notificaron otros dos casos de rabia humana después del tratamiento en otras zonas de la provincia de Buenos Aires. Uno fue tratado con 14 dosis, iniciadas 24 horas después del contacto, y el otro recibió 7 dosis más un solo refuerzo, iniciándose el tratamiento 48 horas después de la exposición.

Cada uno de los tres grupos —A, B, y C— incluía 51 pacientes. En el suero de ocho de ellos se encontraron anticuerpos neutralizantes del virus rábico antes del tratamiento. De los restantes, algunos interrumpieron el tratamiento al comprobarse que el animal mordedor estaba sano; otros, por propia decisión. No se notificaron reacciones posvacunales, enfermedad grave o muerte de los pacientes durante el período

que duró el estudio. De las personas que recibieron la serie completa de la vacunación, y en cuyos sueros no había anticuerpos detectables antes del tratamiento, 45 pertenecían al grupo A; 42 al grupo B, y 32 al grupo C. Todos los pacientes, excepto uno del grupo A, se ofrecieron como voluntarios para la toma de muestra del 10° día (cuadro 2). En los muestreos posteriores, la cantidad de pacientes fue disminuyendo hasta quedar, en el día 180°, 35 en el grupo A; 35 en el grupo B, y 25 en el grupo C.

Diez días después de la administración de la primera dosis de vacuna, el grupo A había recibido 3 dosis; el grupo B, 7 y el grupo C, 9. La proporción de personas con anticuerpos neutralizantes en el suero fue mayor en el grupo B que en los otros dos.

Esta diferencia fue estadísticamente significativa a un nivel del 5% ($p < 0.05$) al comparar los grupos A y B. Si bien la toma de muestras de sangre se programó para el 10° día después de la primera inoculación, el intervalo fluctuó entre los 8 y los 15 días, con una mediana de 10 días.

A los 21 días después del comienzo del tratamiento, el número de dosis administradas era de 4 en el grupo A; 8 en el grupo B, y 14 en el grupo C. A los 90 y 180 días se habían completado las inoculaciones: 5 en el grupo A; 9 en el B, y 16 en el C. A los 21, 90 y 180 días, el nivel de anticuerpos neutralizantes en el suero y la proporción de pacientes con título estaba en relación directa

CUADRO 1—Personas tratadas con diferentes esquemas de vacuna antirrábica CRL en tres centros de vacunación antirrábica de Buenos Aires desde 1965 hasta 1970.^a

Condición del animal mordedor	No. de dosis de vacuna empleadas			Total
	3 + 2(A)	7 + 2(B)	14 + 2(C)	
Casos de rabia confirmada por el laboratorio	2,404	8,061	1,172	11,637
Diagnóstico clínico o desaparecido	4,836	8,786	4,394	18,016
Total	7,240	16,847	5,566	29,653

^a Esta información se elaboró en base a los datos proporcionados por el Instituto Pasteur de la Municipalidad de Avellaneda y por el Centro de Vacunación Antirrábica de la Municipalidad de Morón.

CUADRO 2—Resultados de las pruebas de seroneutralización (SN) a los 10, 21, 90 y 180 días después de la primera dosis de vacuna en sueros de pacientes que completaron los esquemas de inoculaciones con vacuna de cerebro de ratón lactante y en cuyos sueros no se detectaron anticuerpos antes de la inmunización.

Pro-gramas	No. de días después de la primera dosis de vacuna		Grupo de vacunación	No. de dosis de vacuna	No. de pacientes			Porcentaje con título SN	Títulos reciprocos		
	Observadas				Con título SN	Sin título SN	Total		Rango	Mediana	
	Mediana	Rango									
10	10	8-15	3 + 2	3	14	30	44	31.8 ^a	0- >	625	0
	10	9-15	7 + 2	7	25	17	42	59.5	0- >	625	2
	10	9-13	14 + 2	9	17	15	32	53.1	0- >	625	2
21	21	19-25	3 + 2	4	31	10	41	75.7 ^a	0- >	3125	18
	21	19-25	7 + 2	8	38	3	41	92.7 ^a	0- >	3125	95
	21	18-24	14 + 2	14	32	0	32	100.0	0- >	3125	253
90	92	89-100	3 + 2	5	29	9	38	76.4 ^a	0- >	125	9
	92	80-99	7 + 2	9	38	2	40	95.0 ^a	0- >	625	56
	93	90-100	14 + 2	16	28	1	29	96.5	0- >	625	125
180	182	180-195	3 + 2	5	13	22	35	37.2	0- >	125	0
	183	162-193	7 + 2	9	21	14	35	60.0 ^a	0- >	91	2
	183	172-200	14 + 2	16	22	3	25	88.0	0- >	172	19

^a Las diferencias en la proporción de pacientes con títulos SN es estadísticamente significativa en un nivel del 5% ($p < 0.05$) en las siguientes comparaciones:

Período de prueba	Diferencias entre los grupos	Valores de p	Método obtenido
10 días	3 + 2 y 7 + 2	0.008 < p < 0.014	X ²
21 días	3 + 2 y 7 + 2	0.025 < p < 0.046	X ²
21 días	3 + 2 y 14 + 2	p = 0.00180	Método exacto de Fisher
90 días	3 + 2 y 7 + 2	p = 0.0161	" " " "
90 días	3 + 2 y 14 + 2	p = 0.0190	" " " "
180 días	3 + 2 y 14 + 2	p < 0.001	X ²
180 días	7 + 2 y 14 + 2	0.014 < p < 0.025	X ²

con el número de dosis de vacuna recibidas (cuadro 2 y figura 1). Las diferencias estadísticamente significantes en la proporción de pacientes con título de anticuerpos fueron: a los 10 días, el porcentaje de respuestas en el grupo B era significativamente más alto que en el grupo A; a los 21 y 90 días, el porcentaje fue más alto en los grupos B y C; la proporción en el grupo C fue significativamente más alta que en los otros a los 180 días. A los 21, 90 y 180 días, la mediana de los títulos era más alta en aquellos pacientes que habían recibido más vacuna.

Se consideró la posibilidad de que el sexo pudiera tener alguna influencia en la respuesta (cuadro 3). Excepto en los grupos A y B, a los 90 días el porcentaje de mujeres con respuesta de anticuerpos fue mayor que el de varones. Ninguna de las diferencias observadas fue estadísticamente significativa.

El porcentaje de mujeres era mayor en los grupos que recibieron menos dosis de vacuna, según se presenta a continuación:

Esquema de vacunación	Porcentaje de mujeres			
	10 días	21 días	90 días	180 días
Grupo A	45.5	46.3	44.7	45.7
Grupo B	42.9	43.9	45.0	42.9
Grupo C	31.2	31.2	31.0	28.0

Durante el estudio los pacientes se clasificaron en cuatro grupos de edad: 5 a 14 años, 15 a 24, 25 a 49 y más de 50 años. En general se observó que la proporción de pacientes con respuesta de anticuerpos fue mayor en los grupos de menor edad, pero el número de personas en cada uno era demasiado pequeño para que las diferencias fueran estadísticamente significantes. Se combinaron entonces los datos pertenecientes a los dos grupos de menor edad, así como los

FIGURA 1—Resultados de pruebas de seroneutralización con sueros de pacientes que completaron los esquemas de inoculación con vacuna CRL.

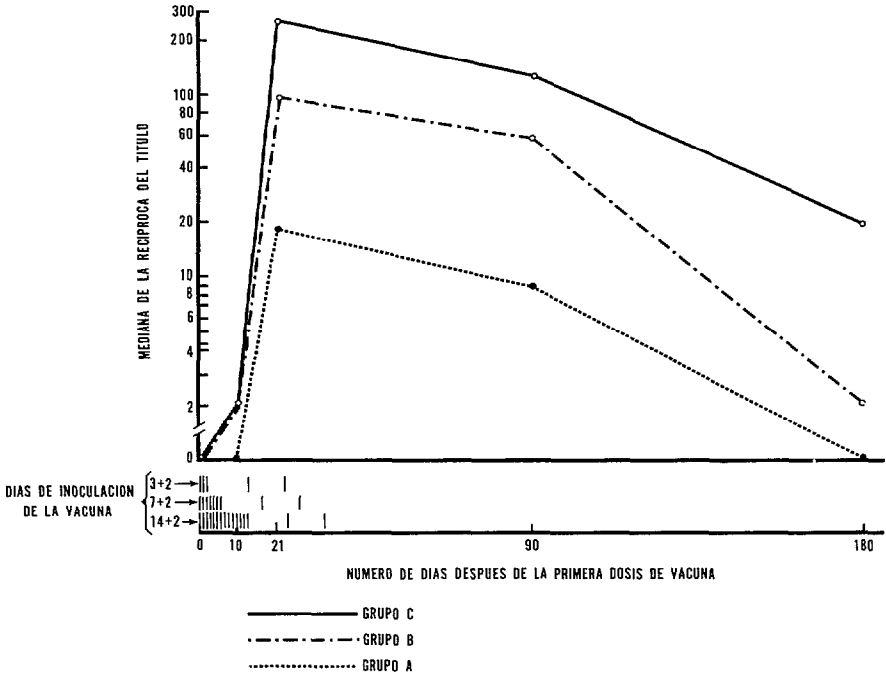
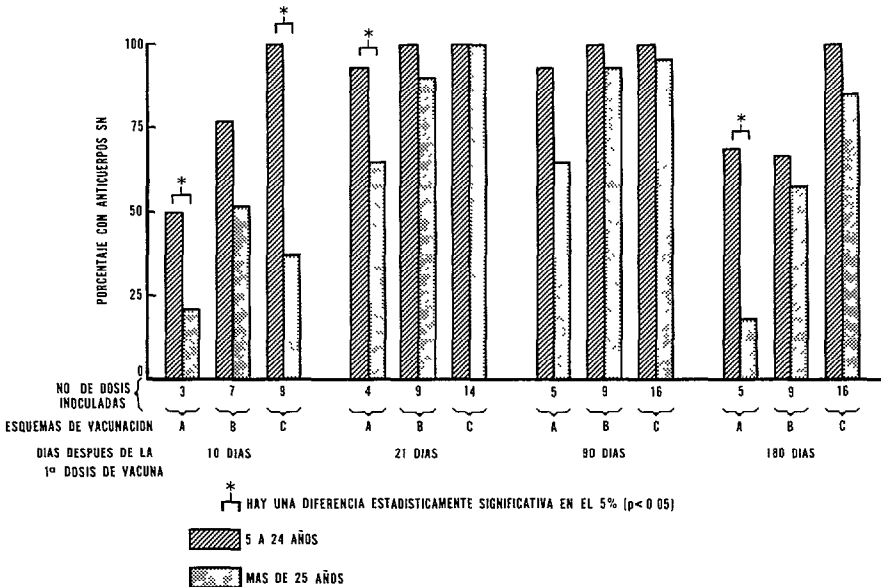


FIGURA 2—Porcentaje de pacientes con anticuerpos antirrâbicos seroneutralizantes detectables, de acuerdo con grupos de edad y esquemas administrados.



correspondientes a los dos grupos mayores (cuadro 4 y figura 2). La proporción de respuestas entre los pacientes más jóvenes (5-24 años) fue marcadamente superior a la de los pacientes mayores (25 años o más). Esta relación se mantuvo invariable en todas las comparaciones, con excepción de las del día 21° con pacientes del esquema C, donde la respuesta fue del 100% en ambos grupos de edad. La diferencia observada fue estadísticamente significativa al nivel del 5% ($p < 0.05$) en los esquemas A y C a los 10 días y en el grupo A a los 21 y 180 días.

El porcentaje de pacientes entre 5 y 24 años fue mayor en los grupos que recibieron menos vacuna:

Porcentaje de pacientes de
5 a 24 años

Esquema de vacunación	Porcentaje de pacientes de 5 a 24 años			
	10 días	21 días	90 días	180 días
Grupo A	36.4	36.6	36.8	37.1
Grupo B	31.0	29.3	30.0	25.7
Grupo C	25.0	25.0	20.6	20.0

De los ocho pacientes que tenían anticuerpos neutralizantes detectables en el suero antes de la inmunización, cuatro estaban en el grupo A; dos en el grupo B, y dos en el grupo C. Todos excepto uno, del grupo C, completaron el tratamiento (cuadro 5). El paciente que no completó el tratamiento tenía un título de 1:2 previo a la vacunación; recibió sólo una dosis de

CUADRO 3—Porcentaje de pacientes con anticuerpos seroneutralizantes (SN) detectables, por sexo y por grupo de vacunación a los 10, 21, 90 y 180 días después de la primera dosis de vacuna en pacientes que completaron los esquemas de inoculaciones, con vacuna de cerebro de ratón lactante, y en cuyos sueros no se detectaron anticuerpos antirrábicos antes de la inmunización.

No. de días después de la primera dosis de vacuna	Grupo de vacunación	No. de dosis de vacuna	Sexo	Número de pacientes			Porcenta- je con títulos SN
				Con tí- tulos SN	Sin tí- tulos SN	Total	
10	3 + 2	3	Masc.	7	17	24	29.2
			Fem.	7	13	20	35.0
	7 + 2	7	Masc.	13	11	24	54.2
			Fem.	12	6	18	66.7
	14 + 2	9	Masc.	11	11	22	50.0
			Fem.	6	4	10	60.0
21	3 + 2	4	Masc.	16	6	22	72.7
			Fem.	15	4	19	78.9
	7 + 2	8	Masc.	20	3	23	87.0
			Fem.	18	0	18	100
	14 + 2	14	Masc.	22	0	22	100
			Fem.	10	0	10	100
90	3 + 2	5	Masc.	17	4	21	81.0
			Fem.	12	5	17	70.6
	7 + 2	9	Masc.	21	1	22	95.5
			Fem.	17	1	18	94.4
	14 + 2	16	Masc.	19	1	20	95.0
			Fem.	9	0	9	100
180	3 + 2	5	Masc.	6	13	19	31.6
			Fem.	7	9	16	43.8
	7 + 2	9	Masc.	12	8	20	60.0
			Fem.	9	6	15	60.0
	14 + 2	16	Masc.	15	3	18	83.3
			Fem.	7	0	7	100

CUADRO 4—Porcentaje de pacientes con anticuerpos seroneutralizantes (SN) detectables por grupos de edad entre 5 y 24 y más de 25 años, y grupo de vacunación a los 10, 21, 90 y 180 días después de la primera dosis de vacuna en pacientes que completaron los esquemas de inoculaciones con vacuna de cerebro de ratón lactante, y en cuyos sueros se detectaron anticuerpos SN antes de la inmunización.

No. de días después de la primera dosis de vacuna	Grupo de vacunación	Número de dosis de vacuna	Grupo de edad	Número de pacientes			Porcentaje con títulos SN
				Con títulos SN	Sin títulos SN	Total	
10	3 + 2	3	5 — 24	8	8	16	50.0
			25 +	6	22	28	21.4 ^a
	7 + 2	7	5 — 24	10	3	13	76.9
			25 +	15	14	29	51.7
	14 + 2	9	5 — 24	8	0	8	100
			25 +	9	15	24	37.5 ^a
21	3 + 2	4	5 — 24	14	1	15	93.3 ^a
			25 +	17	9	26	65.4 ^a
	7 + 2	8	5 — 24	12	0	12	100
			25 +	26	3	29	89.7
	14 + 2	14	5 — 24	8	0	8	100
			25 +	24	0	24	100
90	3 + 2	5	5 — 24	13	1	14	92.9
			25 +	16	8	24	66.7
	7 + 2	9	5 — 24	12	0	12	100
			25 +	26	2	28	92.9
	14 + 2	16	5 — 24	6	0	6	100
			25 +	22	1	23	95.7
180	3 + 2	5	5 — 24	9	4	13	69.2 ^a
			25 +	4	18	22	18.2 ^a
	7 + 2	9	5 — 24	6	3	9	66.7
			25 +	15	11	26	57.7
	14 + 2	16	5 — 24	5	0	5	100
			25 +	17	3	20	85.0

^a Las diferencias en la proporción de pacientes con títulos SN en estas comparaciones es significativa en un nivel de 5% ($p < 0.05$) de acuerdo con lo determinado por el método exacto de Fisher.

CUADRO 5—Resultados de las pruebas de seroneutralización (SN) en el día 0 y a los 10, 21, 90 y 180 días después de la primera vacuna en pacientes que completaron los esquemas de inoculaciones con vacuna de cerebro de ratón lactante, y en cuyos sueros se detectaron anticuerpos SN antes de la inmunización.

Grupo de vacunación	Edad en años	Sexo	Títulos recíprocos				Vacuna antirrábica previa		
			Antes de la inoculación	10 días	21 días	90 días	180 días	No. de dosis	Años transcurridos
3 + 2	8	F	15	11	238	<2	8	Ninguna	—
	24	M	>18	>625	1,400	>625	>125	2	1
	38	F	18	>625	>3,125	>625	No hecho	5	1
	52	F	18	>625	>3,125	>625	>125	5	1
7 + 2	30	F	18	125	370	32	37	Ninguna	—
	41	M	15	>625	>3,125	270	No hecho		
14 + 2	23	F	10	453	>3,125	>125	>125	10	3

vacuna y no regresó a la clínica para inoculaciones posteriores o para la toma de muestras de sangre. Investigaciones adicionales realizadas entre los siete pacientes restantes revelaron que cinco de ellos habían recibido tratamiento antirrábico alguna vez en el pasado. Dos, sin embargo, continuaron negándolo; en ambos casos se preguntó a las respectivas madres, quienes reiteraron la negativa. Se notó un marcado "efecto de refuerzo" en la respuesta de los individuos con historia de vacunación antirrábica previa. Aunque el título de anticuerpos también se elevó en los dos pacientes sin tal historia, los aumentos no fueron tan marcados.

Discusión

En 1885 Pasteur administró, por primera vez, vacuna antirrábica a un ser humano (7). Esa primera experiencia abrió el camino a la inmunoprofilaxis antirrábica humana y también al desarrollo de nuevos tipos de vacuna. Pasteur administraba 14 dosis de vacuna —un esquema que ha sido el más frecuentemente usado hasta el momento— aunque en muchos lugares el número de inoculaciones ha sido aumentado hasta 28 o más. En varios países de Europa se usa la vacuna Hempt para el tratamiento humano. En las personas con exposición severa se aplican seis dosis en seis días consecutivos y un refuerzo un mes después de la última dosis. Se han estudiado diferentes esquemas para inmunoprofilaxis antirrábica humana según la respuesta del paciente o del voluntario, manifestada por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes del virus rábico. Entre los trabajos publicados durante la última década podemos mencionar los de Greenberg y Childress (8), Atanasiu y colaboradores (9, 10), Fuenzalida y colaboradores (11), y Campillo y colaboradores (12). Debido a la baja incidencia de rabia humana, y a la imposibilidad de llevar a cabo estudios "controlados", la misma técnica fue usada en este caso.

Según el plan original de la experiencia, la

mayor posibilidad de vicio de selección residía en que los pacientes más probable y severamente expuestos a rabia recibirían mayor cantidad de vacuna. Por lo tanto las respuestas más altas obtenidas en esos grupos podrían deberse a la inoculación de virus de la calle en el momento de la exposición. Sin embargo, parece improbable que eso sucediera en todos los casos estudiados.

El verdadero riesgo de exposición al virus rábico existió potencialmente en las 151 personas cuyos sueros fueron examinados. El número de diagnósticos de laboratorio efectivos se redujo en los animales sospechosos debido a que el diagnóstico fue confirmado exclusivamente por medio de la tinción de Seller. Se confirmó rabia en 8 de los 51 animales mordedores del grupo A; en 7 de los 50 animales del grupo B, y en el grupo C —el de riesgo más alto— el diagnóstico se confirmó en 9 de los 37 animales mordedores.

El número de animales que no pudieron ser ubicados fue 11 en el grupo A; 23 en el grupo B, y 15 en el grupo C. El resto corresponde a muestras negativas por el método de Seller, que no fueron examinadas por la prueba de inoculación en ratones.

De acuerdo con el desarrollo del estudio, otro vicio de selección pudo resultar de la distribución de personas de diferente sexo y edad en los distintos grupos de vacunación. Sin embargo, en tal caso probablemente el vicio hubiera favorecido a aquellos que recibieron menos dosis de vacuna. La proporción de personas jóvenes y de mujeres —los grupos de edad y sexo con el más alto porcentaje de respuestas— fue mayor en el esquema 3+2 que en el 7+2, y en este fue superior a la del esquema 14+2.

Los resultados obtenidos sugieren una relación directa entre la proporción de personas con respuesta, el nivel de anticuerpos neutralizantes en el suero, y la dosis de vacuna administrada, hecho que pudo ser previsto. La respuesta bastante similar entre los pacientes que recibieron 7+2 y 14+2 dosis

de vacuna indicaría la necesidad de estudios suplementarios dirigidos hacia la búsqueda de un esquema de vacunación con menos de 14 dosis, tal vez incluyendo la aplicación de una dosis de refuerzo a los 90 días después de la última inoculación de la serie primaria. Además, el título de la vacuna usada en esta experiencia era más bajo que el de la mayoría de los lotes de CRL. La diferencia en la respuesta podría reducirse empleando una vacuna de título más alto y de concentración al 1%.

La respuesta de los pacientes con historia de vacunación previa no fue diferente de lo notificado en otros estudios. Greenberg y Childress (8) encontraron anticuerpos neutralizantes en el suero de nueve de sus pacientes antes del tratamiento. Seis de ellos habían sido vacunados previamente, los otros tres no. En aquellos que negaron haber recibido vacuna antirrábica antes, los autores observaron un efecto de refuerzo. Es interesante notar que ese mismo efecto se obtuvo con los pacientes de este estudio, ninguno de los cuales había recibido antes un tratamiento "completo" de 14 dosis. Quizá deba prestarse más atención a la inmunización antirrábica de aquellas personas que concurren a la clínica a causa de exposición potencial a rabia, aun comprobando luego que el animal mordedor está sano. De esa forma quedarían protegidas contra futuras situaciones de riesgo, y podría administrárseles dosis de refuerzo en caso de que ocurriera una nueva exposición.

Las diferencias observadas entre los grupos de edad fueron notables, y llaman particularmente la atención sobre la necesidad de considerar este factor en futuros estudios de inmunidad antirrábica.

La proporción relativamente baja de pacientes con títulos de anticuerpos en todos los grupos a los 10 días, subraya la importancia de la administración de suero hiperinmune en aquellos casos en los cuales puede pronosticarse un corto período de incubación.

Resumen

Utilizando vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante (CLR) se hizo un estudio comparativo de los títulos de anticuerpos en tres grupos de pacientes: 44 de ellos recibieron tres dosis de la vacuna más dos refuerzos; 42 fueron tratados con siete dosis y dos refuerzos, y 32 con 14 dosis más dos refuerzos. En cada caso, las dosis primarias fueron administradas a razón de una por día, y los refuerzos a los 10 y 20 días después de la última inoculación de la serie básica. En general, la proporción de pacientes con respuestas y los niveles de anticuerpos alcanzados fueron mayores en aquellos grupos que recibieron más dosis de vacuna. Diez días después de la primera inoculación se observaron diferencias estadísticamente significantes de respuesta entre los grupos de las series de 7+2 y 3+2; a los 21 y 90 días entre los de las series de 14+2 y 3+2, y entre los de las series de 7+2 y 3+2; y a los 180 días entre los de las series de 14+2 y 7+2. En todos los grupos la proporción de respuestas fue más alta entre las personas de 5 a 24 años que en aquellas de 25 o más, y fue así estadísticamente significativa en cuatro ocasiones. El porcentaje de mujeres que respondieron a la inmunización fue mayor que el de los varones pero ninguna de las diferencias observadas entre los sexos fue estadísticamente significativa. Cinco pacientes con historias previas de inmunización antirrábica mostraron un marcado efecto de refuerzo al ser revacunados. Las conclusiones del estudio fueron: a) la aplicación de series reducidas de vacuna antirrábica en varios miles de personas expuestas resultó en una baja incidencia de rabia humana en una zona de alta prevalencia de esta enfermedad en perros; b) se destaca la necesidad de realizar un estudio similar usando una vacuna con una concentración mayor y un mejor valor antigénico; c) los resultados obtenidos en este estudio no pueden ser considerados como definitivos para la aplicación universal de esquemas antirrábicos re-

ducidos con vacuna CRL, pero destacan la necesidad de estudios ulteriores. □

Agradecimiento

Los autores agradecen la valiosa colaboración del Dr. Naum Marchevsky, ex estadístico

del Centro Panamericano de Zoonosis y actual Director del Centro de Bioestadística, en el diseño de esta experiencia, y la del Dr. Boris Szyfres, Director del Centro Panamericano de Zoonosis, sin cuya cooperación este estudio no hubiese sido posible.

REFERENCIAS

- (1) Fuenzalida, E. y Palacios, R. "Un método mejorado en la preparación de la vacuna antirrábica." *Bol Inst Bact Chile* 8: 3-10, 1955.
- (2) Organización Mundial de la Salud. *IX World Survey of Rabies*, 1967.
- (3) Fernández-Munilla, A. y Arrossi, J. C. "Atención de personas mordidas por animales y tratamientos preventivos de la rabia." *Rev Pasteur* (Buenos Aires) 1: 16-24, 1966.
- (4) Seligman, E. B. "Potency-test requirements of the United States National Institutes of Health (NIH)." En *Laboratory Techniques in Rabies*, 2a ed, Ginebra, OMS, 1966.
- (5) Atanasiu, P. "Quantitative assay and potency test of antirabies serum." En *Laboratory Techniques in Rabies*. 2a ed. Ginebra, OMS, 1966.
- (6) Reed, L. J., Muench, H. "A simple method of estimating fifty percent endpoints." *Amer J Hyg* 27: 493-497, 1938.
- (7) Pasteur, L. "Méthode pour prévenir la rage après morsure." *C. R. Acad Sci* (Paris) 101: 765-772, 1885.
- (8) Greenberg, M. y Childress, J. "Vaccination against rabies with duck embryo and Semple vaccines." *JAMA* 173: 333-337, 1969.
- (9) Atanasiu, P. *et al.* "Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculation in non-exposed persons." Parte 3. *Bull WHO* 25: 103-104, 1961.
- (10) Atanasiu, P. *et al.* "Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons." Parte 4. *Bull WHO* 36: 361-365, 1967.
- (11) Fuenzalida, E., Palacios, R. y Borgoño, M. "Antirabies antibody response in man to vaccine made from infected suckling-mouse brain." *Bull WHO* 30: 431-436, 1964.
- (12) Campillo, C., Núñez, A. y López, F. "Inmunización primaria antirrábica humana con diferentes dosificaciones de vacuna tipo Semple." *Salud Pública Méx* 8: 17-24, 1966.

Immunization schedules with suckling mouse brain antirabies vaccine (Summary)

In this study suckling mouse brain antirabies vaccine was used to make a comparison of the antibody titers produced in three groups of patients: 44 received three doses plus two boosters; 42 received seven doses plus two boosters, and 32 received 14 doses plus two boosters. In each case the boosters were administered 10 and 20 days after the last dose of the primary daily inoculations. In general, the proportion of patients responding and levels of antibody titer attained were greater in those groups receiving more vaccine. Ten days following the first dose of vaccine these differences were statistically significant between patients who received 7+2 and 3+2 doses; at 21 and 90 days, between those receiving 14+2 and 3+2 doses, and between those receiving 7+2 and 3+2 doses; and at 180 days, between those receiving 14+2 and 7+2 doses. In all groups the proportion of responses was higher in patients aged from 5 to 24 years

than in those 25 years or more, and was statistically significant in four instances. A greater proportion of females than males responded to the immunization, but none of the male-female differences observed was statistically significant. Five patients who had a previous history of antirabies immunization showed a marked booster effect when revaccinated. The conclusions of this study are: a) the reduced number of doses of antirabies vaccine given to several thousand persons has been followed by a low incidence of human rabies in a zone of high prevalence of this disease in dogs; b) the study stresses the need to carry out a similar study using vaccine more concentrated and of higher antigenic value; c) the results obtained cannot be considered as final for the general application of a reduced number of doses of the antirabies vaccine employed in this study, rather they point out the need for additional research.

Imunização com vacina antirrábica de cérebro de ratos lactantes (*Resumo*)

Utilizando-se vacina antirrábica de cérebro de rato lactante (CLR) foi efetuado um estudo comparativo de títulos de anticorpos em três grupos de pacientes: 44 receberam três doses da vacina mais dois reforços; 42 foram tratados com sete doses e dois reforços e 32 com 14 doses mais dois reforços. Em cada caso as primeiras doses foram administradas à razão de uma por dia, e os reforços 10 e 20 dias depois da última inoculação da série básica. Em geral a proporção de pacientes com reações e os níveis de anticorpos alcançados foram maiores nos grupos que receberam mais doses de vacina. Dez dias depois da primeira inoculação observaram-se diferenças estatisticamente significantes de reação entre os grupos das séries de 7+2 e 3+2; aos 21 e 90 dias depois entre os das séries de 14+2 e 3+2, e entre os das séries de 7+2 e 3+2; e aos 180 dias entre os das séries de 14+2 e 7+2. Em todos os grupos a proporção de respostas foi mais alta entre as pessoas de 5 a 24 anos do que nas de 25 ou

mais, e foi assim estatisticamente significante em quatro ocasiões. A percentagem de mulheres que responderam à imunização foi maior do que a de homens, mas nenhuma das diferenças observadas entre os sexos foi estatisticamente significante. Cinco pacientes com histórias prévias de imunização antirrábica mostraram um efeito marcante de reforço ao serem revacinados. As conclusões do estudo foram: a) as séries reduzidas de vacinação antirrábica em milhares de pessoas expostas foram seguidas de uma baixa incidência da raiva humana em uma zona de alta prevalência dessa enfermidade em cachorros; b) destaca-se a necessidade de realizar um estudo similar utilizando uma vacina com uma concentração maior e um valor antigênico menor; c) os resultados obtidos neste estudo não podem ser considerados como definitivos para a aplicação universal de esquemas antirrábicos reduzidos com vacina CLR, mas destacam a necessidade de estudos posteriores.

Immunization avec le vaccin antirabique préparé à partir du tissu cérébral de souriceaux à la mamelle (*Résumé*)

En utilisant du vaccin antirabique préparé à partir du tissu cérébral de souriceaux à la mamelle, on a effectué une étude comparée des titres d'anticorps dans trois groupes de malades: trois doses vaccinales et deux doses de rappel ont été administrées à 44 sujets; 42 ont reçu sept doses et deux doses de rappel, et 32 ont reçu 14 doses et deux doses de rappel. Dans chaque cas, les doses primaires ont été administrées à raison d'une par jour, et 10 et 20 jours après la dernière dose de la série de base. En général, la proportion des malades présentant des réponses immunitaires et les niveaux d'anticorps atteints ont été plus élevés dans les groupes ayant reçu un plus grand nombre de doses vaccinales. Dix jours après la première inoculation, on a noté des différences marquées dans les réponses, du point de vue de la statistique, entre les groupes des séries 7+2 et 3+2; 21 et 90 jours après, entre ceux des séries 14+2 et 3+2; et entre ceux des séries 7+2 et 3+2, et 180 jours après, entre ceux des séries 14+2 et 7+2. Dans tous les groupes, la proportion des réponses a été plus élevée parmi les sujets âgés de 5 à 24 ans que parmi ceux de 25 ans et

plus, et a été ainsi importante du point de vue de la statistique à quatre occasions. Le pourcentage de femmes qui ont eu une réponse immunitaire a été plus élevé que celui des hommes, mais aucune différence notée entre les sexes a été importante du point de vue de la statistique. Cinq sujets ayant des antécédents d'immunisation antirabique ont présenté un effet d'appoint marqué lors de leur revaccination. Les conclusions de l'étude ont été les suivantes: a) les séries réduites de vaccination antirabique parmi plusieurs milliers de personnes exposées étaient suivies par une basse incidence de la rage humaine dans une région où cette maladie est très fréquente chez les chiens; b) la nécessité se fait sentir de procéder à une étude analogue en utilisant un vaccin d'une plus forte concentration et d'une plus grande valeur antigénique; c) les résultats obtenus dans cette étude ne peuvent pas être considérés comme définitifs pour l'application universelle de schémas antirabiques réduits avec le vaccin préparé à partir du tissu cérébral de souriceaux à la mamelle, mais font ressortir la nécessité de réaliser d'autres études.