

# BOLETIN de la Oficina Sanitaria Panamericana

---

Año 33    ✓    Vol. XXXVII    ✓    Octubre 1954    ✓    No. 4

---

## EL ANTISUERO EN LA PROFILAXIS DE LA RABIA\*

Por KARL HABEL, M.D.

*Jefe del Laboratorio de Enfermedades Transmisibles, Instituto Microbiológico Nacional, Departamento de Sanidad, Educación y Bienestar de los Estados Unidos, Bethesda, Md., E. U. A.*

Aunque se sabe desde hace años que la inoculación de suero anti-rábico es un método experimentalmente posible de profilaxis contra la rabia, no se ha utilizado de manera amplia como procedimiento usual de salud pública. El hecho de que en la actualidad se use el suero en relativamente pocas regiones del mundo y de que la profilaxis con vacuna sola continúe siendo el método usual, se debe probablemente a varias causas. En primer lugar, ha habido falta de comparaciones experimentales cuantitativas entre la eficacia del suero y la de la vacuna, y, en realidad, algunos de los primeros experimentos mostraron que el suero era poco eficaz. Su utilización también ha sufrido como consecuencia de la general dificultad de evaluar sobre el terreno cualquier agente profiláctico de la rabia aplicado a los seres humanos, cuyas tasas de incidencia son bajas; del variable criterio de diagnóstico de la información, con frecuencia irregular, y de la imposibilidad de control. La relativa falta de preocupación y el poco esfuerzo por eliminar la parálisis postvacunal, así como la resistencia de los médicos a cambiar un método que han usado al parecer con éxito durante años, también han contribuido a crear esta falta de interés en la profilaxis de la rabia por medio del suero.

Resulta claro, sin embargo, que la rabia debe ser una de las enfermedades más apropiadas para el empleo del antisuero preventivo. ¿De cuántas otras enfermedades conocemos como generalmente en los casos de rabia el momento exacto y la localización de la exposición? La mordedura está con frecuencia situada en un lugar donde el suero puede aplicarse directamente al sitio de la exposición. Además, muy pocas enfermedades transmisibles tienen un período de incubación tan prolongado como el de la rabia. Teóricamente el único obstáculo al uso del suero antirrábico es la ausencia, durante el curso de la patogénesis de la enfermedad, de

\* Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 10, No. 5, p. 781, 1954.

un estado definido de viremia, y la profilaxis con antisuero de las enfermedades virales en general ha sido de la mayor utilidad en aquellas caracterizadas por viremia.

La prueba experimental de la eficacia del suero antirrábico fué publicada por primera vez por Babès y Lepp en 1889 (1). Desde esa fecha un número de investigadores han estudiado el problema con resultados que varían desde la protección absoluta, informada por Fermi (2), a la no protección en los experimentos de Marie (10). Sin embargo, en años más recientes Proca, Babès y Jonesco (11), Shortt y colaboradores (12), Hoyt y colaboradores (5, 6), Yen (14), Koprowski y colaboradores (8, 9), Smith (13), Fermi, y nuestro propio laboratorio (4) han obtenido constantemente buenos resultados en los animales de experimentación, desde ratones a monos. Muchos de los primeros resultados notificados se basaron en muy pocos animales de experimentación. Los siguientes datos corresponden a algunos de los experimentos mejor controlados.

El Cuadro No. 1 muestra el resultado de los experimentos en cobayos, a los que se hizo una inoculación de prueba con un virus de la calle en cada músculo masetero, seguido del comienzo del tratamiento profiláctico a las 24 horas. Este cuadro pertenece al informe de Koprowski, Van der Scheer y Black (9), y demuestra la eficacia del suero solo, comparada con la eficacia de la vacuna sola, al mismo tiempo que sugiere que la combinación de ambos puede resultar aún mejor.

CUADRO No. 1.—*Protección comparativa de los cobayos tratados con antisuero o con vacuna*

Dilución del virus	Tipo de tratamiento protectorio	Proporción de mortalidad de cobayos
1/160	Suero solo 1/8	4:10
	Suero (1/8) más vacuna*	2:10
	Vacuna sola*	10:10
	Testigos no tratados	10:10

\* Dilución al 1/20 de vacuna de tipo Semple inyectada en cantidades de 0.5 ml por animal durante 14 días consecutivos.

El Cuadro No. 2 muestra los resultados de uno de nuestros experimentos en que se inyectó virus de la calle a cobayos, en ambos músculos maseteros, y se inició el tratamiento con vacuna fenolada 24 horas después. Aquí, como en el experimento en el cuadro anterior, el suero de conejo, solo y sin concentrar, fué más eficaz que la vacuna sola, y la combinación de ambos produjo los mejores resultados. Se observa también que aún en un experimento en que los animales testigos contrajeron la rabia al duodécimo día, pudo retardarse la aplicación de la vacuna hasta el cuarto día después de administrar una sola dosis de suero y lograr sin embargo excelente protección.

Los experimentos realizados en varios laboratorios demuestran que, con el suero solo, aun aplicado localmente en el sitio de la exposición,

CUADRO No. 2.—*Profilaxis con suero y vacuna, solos y combinados*

Tratamiento	Rabia/Total
Suero—1 ml vía subcutánea. . . . .	6/10
Vacuna—0.1 ml por 21 días. . . . .	9/10
Suero y vacuna el mismo día. . . . .	3/10
Suero y vacuna 4 días después . . . . .	1/10
Testigos. . . . .	9/10

la mortalidad de la rabia no será menor que la de los testigos si se deja transcurrir un período mayor de 72 horas desde el momento de la exposición al virus. Esto presenta una interesante correlación con los resultados experimentales sobre la distribución y multiplicación del virus de la calle después de la inoculación intramuscular. Al igual que otros investigadores (3, 7), nosotros hemos visto que puede descubrirse el virus en el punto del músculo en que se inyectó, hasta 72 horas después, pero, al cabo de dicho período, también se lo encuentra ya en el nervio periférico y a veces en la médula espinal. Sin embargo, aun en condiciones en que el suero no impide la muerte por rabia, generalmente prolonga de modo indudable el período de incubación. Esto se pone de manifiesto en el Cuadro No. 3, síntesis de un experimento en cobayos en los que se

CUADRO No. 3.—*Efecto del suero antirrábico en el período de incubación*

Intervalo: virus a tratamiento (días)	Mortalidad %	Incubación (días)
Suero—2 ml vía subcutánea	{ 3. . . . .	28
	{ 24. . . . .	34
	{ 48 . . . . .	47
Vacuna—10 dosis diarias de 2 ml	{ 3. . . . .	13
	{ 24. . . . .	14
	{ 48. . . . .	13
Testigo. . . . .	100	16

hizo la inoculación de prueba con virus de la calle por vía intramuscular, y se utilizó suero de conejo no concentrado y vacuna fenolada al 5%. Naturalmente, esta prolongación del período de incubación resulta ventajosa, puesto que da tiempo suficiente para la inmunización activa con vacuna. Destaca la importancia de este efecto del suero el hecho de que la mayoría de los fracasos de la vacuna en los seres humanos ocurren en casos con cortos períodos de incubación.

La persistencia del virus en el sitio de su introducción por un período de hasta tres días aumenta la importancia del uso local del antisuero. La infiltración de suero en la herida producida por la mordedura y alrededor de aquélla es un tratamiento específico local, y las pruebas experimentales, como las que figuran en el Cuadro No. 4, señalan el aumento de la eficacia del antisuero utilizado en esta forma. En este caso una titulación de virus fijo en el músculo gastrocnemio de los ratones fué seguida de inyección local de suero normal, de inyección local de antisuero y de antisuero por vía intraperitoneal. Aun cuando el suero inoculado a cierta distancia del punto de inyección del virus infectante dió buena protección, administrado localmente, la dió absoluta en todos los ratones y a todas las diluciones del virus usado en la inoculación de prueba.

CUADRO No. 4.—*Comparación del suero inmune aplicado en el sitio de la inoculación de prueba y periféricamente*

	Diluciones de virus (rabia/total)							50% punto terminal
	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	
Suero inmune IM. . . . .	0/4	0/5	0/4	0/5	0/4	0/5	0/5	<1/4
Suero inmune IP . . . . .	1/5	2/5	0/5	2/5	1/4	1/4	0/4	1/7
Suero Normal IM. . . . .	4/4	4/4	4/5	3/4	3/5	1/5	2/5	1/79
Testigo. . . . .					4/5	2/5	0/5	1/103

Virus fijo IM—tratamiento inmediatamente después de la inoculación de prueba.

Suero—de conejo, concentrado 10 × 0.05 ml.

Siempre que se usa el antisuero conjuntamente con antígeno, se suscita la cuestión de si la presencia de anticuerpos entorpecerá la capacidad de inmunización del antígeno, y esta misma pregunta se ha hecho con respecto al suero de la rabia cuando se usa con vacuna. En los experimentos con ratones, realizados en nuestro laboratorio, en los que se usó un virus fijo intramuscularmente, con un período de incubación de sólo 7 días, la comparación del suero seguido de una serie de vacuna comenzada el mismo día, con suero seguido de vacuna comenzado seis días después, indicaba mejores resultados en el intervalo más prolongado. Sin embargo, Koprowski, experimentando con virus de la calle en hámsters, no pudo observar diferencia alguna en los resultados entre el intervalo de un día y el de 6 días. El Cuadro No. 5, modificado según los experimentos inéditos de Koprowski, da cierta información en este sentido. En este experimento lo hámsters recibieron virus de la calle por vía intramuscular, seguido de varias diluciones de antisuero administrado por vía subcutánea 24 horas más tarde. Después, a un intervalo de cinco meses, a

los supervivientes de este experimento original se les hizo intramuscularmente, una segunda inoculación de prueba más severa de virus de la calle. Puede verse que con el antisuero más concentrado sucumbieron menos animales después de la primera inoculación de prueba, pero la mayoría de los supervivientes fueron susceptibles a la segunda inoculación de prueba, mientras que una cantidad intermedia de anticuerpos, aun cuando proporcionó una protección moderada contra el virus de la primera inoculación de prueba, dió excelente protección contra el de la segunda. Igualmente, aquellos que recibieron tan pocos anticuerpos que pocos sobrevivieron a la primera inoculación de prueba, fueron también resistentes al virus de la segunda inoculación de prueba. Esto parece indicar que las grandes cantidades de anticuerpos, si bien son eficaces en la eliminación del virus, impiden su multiplicación, hasta el punto de quedar poca actividad antigénica, de manera que, subsiguientemente, los animales vuelven a ser susceptibles al disiparse la inmunidad pasiva resultante del antisuero. Sin embargo, cuando la cantidad de anticuerpos se reduce al punto en el cual el virus de la primera inoculación de prueba vence y causa algunas muertes por rabia, en los supervivientes se ha multiplicado suficientemente el virus y ha actuado el estímulo antigénico para que se produzca después una inmunidad activa.

CUADRO No. 5.—*Inmunización de prueba de los hámsters que sobreviven la profilaxis con suero*

Dilución antiséptica	Primera inoculación de prueba*	Segunda inoculación de prueba**
1/2	7/65	32/51
1/32	31/65	3/34
1/128	55/67	3/12
Testigo	9/10	36/38

\* Dilución al 1/320 del virus de la calle, intramuscularmente.

\*\* Dilución al 1/10 del virus de la calle por vía intramuscular cinco meses después de la primera inoculación de prueba.

El Cuadro No. 6, también modificado según Koprowski, da una interesante información sobre este problema. Aquí una vacuna de virus vivo cuya capacidad de inmunización depende al parecer de la multiplicación del virus, se ensayó para estudiar su efecto sobre el valor profiláctico del antisuero. Los cobayos infectados con virus de la calle recibieron una sola dosis de suero y entonces ciertos grupos recibieron una sola dosis de vacuna de virus vivo Flury, del tipo cultivado en embrión de pollo, a intervalos de 2 u 8 días. Se vió claramente el efecto antigénico de la dosis única de vacuna de virus vivo, y los resultados no variaron cuando se administró la vacuna dos u ocho días después del suero

CUADRO No. 6.—*Suero combinado con vacuna Flury: Profilaxis de los cobayos infectados con virus de la calle*

Tratamiento		Mortalidad	Día promedio de la muerte
suero	día de la vacuna		
+	—	10/20	36
+	2	4/20	23
+	8	3/20	23
—	—	16/20	17

Inoculación de prueba en dilución al 1/320 de glándula salival del perro, por vía intramuscular.

Suero—Dilución al 1/2 de suero concentrado de caballo, 0.25 ml por vía subcutánea.

Vacuna—avianizada de Flury 0.25 ml, dilución al 1/10, por vía intramuscular.

El asunto del intervalo entre la administración de antisuero y el comienzo de la serie de vacunas es muy práctico en muchos casos. Frecuentemente el diagnóstico de la rabia en el animal que muerde no es patente en el momento de una mordedura grave y se necesita un período de observación para establecer la presencia de la rabia, y sin embargo, especialmente en las zonas donde la rabia no es muy frecuente, el médico puede vacilar en comenzar inmediatamente la vacunación contra ella. En este caso puede administrarse el antisuero, y, si se confirma el diagnóstico en el animal en observación, puede comenzarse la vacunación hasta una semana después, mientras que si el animal continúa sano durante una semana, probablemente no fué capaz de transmitir la rabia en el momento de la mordedura y por lo tanto no es necesaria la vacuna. De este modo la persona ha recibido solamente una dosis de suero. En las zonas donde se cuenta con medios para aplicar las técnicas de inoculación en el ratón a fin de establecer la presencia del virus de la rabia en el cerebro de animales sospechosos de padecerla y especialmente en los cerebros negativos, por lo que se refiere a los corpúsculos de Negri, al examen microscópico, el intervalo de siete días después de una dosis de antisuero antes de decidir si es necesaria la vacunación, es con frecuencia suficiente para obtener resultados positivos en los ratones inoculados. Aunque pueden existir algunas dudas, a juzgar por los resultados experimentales citados, en cuanto al hecho de que la vacuna administrada después de un intervalo de haber inyectado el suero es *más* efectiva, por lo menos las pruebas demuestran que no disminuye la eficacia de la profilaxis de la serovacunación como resultado de este intervalo, que puede brindar algunas ventajas prácticas.

La eficacia de la seroprofilaxis en los humanos, ya sea sola o combinada con una serie de vacunas, después de una exposición natural, ha quedado demostrada en varias y pequeñas series de casos. Los resultados notificados anteriormente son variables pero, por lo general, no se ha usado

suero de potencia uniforme, y en algunos casos se desconocía ésta. Fermi ha comunicado resultados más favorables, pero cuando la única comparación que puede hacerse es con una buena vacuna, no puede demostrarse gran ventaja a menos que la exposición sea tan grave que resulten frecuentes los fracasos con la vacuna.

En los Estados Unidos de América el interés en el suero antirrábico proviene de otro aspecto de la profilaxis de la rabia, además de la mucho mayor eficacia demostrada por la serovacuna en comparación con la de la vacuna sola en la prevención de la incubación de la rabia después de la exposición. A pesar de la buena cantidad de animales rabiosos en los Estados Unidos, de las exposiciones relativamente frecuentes y de la administración anual de vacuna a más de 50,000 personas, el número de muertes por rabia es generalmente inferior a 20, la mitad de cuyo número no ha recibido jamás tratamiento vacunal. En realidad, de acuerdo con el criterio aceptado, una gran proporción de los individuos vacunados no han sufrido exposición y no requerían la vacuna. Con la administración de vacuna en esta escala es lógico que se presenten casos de parálisis postvacunal, y existen motivos para considerar que en nuestro país ocurren tantos casos de esta complicación como de rabia. Por lo tanto nos hemos interesado profundamente en todo procedimiento que, proporcionando la necesaria protección contra la rabia, reduzca al mismo tiempo la posibilidad de parálisis postvacunal. Una de las maneras de lograrlo, naturalmente, sería eliminando completamente el uso de la vacuna, y a juzgar por los resultados experimentales hay razón para creer que, en tipos de exposición mucho menos graves, podría utilizarse la seroprofilaxis en vez de una serie de vacuna. Sin embargo, esto es un cambio radical de los métodos actuales; tal vez no fuera aceptado por la profesión médica y además en casos de exposición más grave podría resultar insuficiente. Por lo tanto, la introducción del antisuero se ha considerado como un medio de reducir el número de dosis de vacuna en la esperanza de que, al hacerlo así, se reducirá también la incidencia de las complicaciones postvacunales. Hay motivos para creer que la mayor parte de los casos de parálisis postvacunal son causados por un tipo de reacción alérgica órgano-específico al tejido cerebral de la vacuna y que el múltiple estímulo antigénico que tiene lugar diariamente en el curso de la profilaxis con vacuna es el factor determinante de esas complicaciones. Puesto que la mayoría de los casos de parálisis por vacunación se presentan ya muy adelantada la serie de vacunación o después de ella, la reducción del número de dosis debe contribuir a disminuir su incidencia. En los Estados Unidos se está generalizando el empleo de una dosis única de antisuero concentrado producido en caballos, consistente en 0.5 ml por kg de peso seguido de 14 dosis diarias de vacuna en caso de exposiciones graves. Es necesario prestar atención especial al sitio de infiltración de la mordedura siempre que sea posible. Naturalmente el suero, al igual

que la vacuna, se administrará lo antes posible, pero aun administrado después de 72 horas de la exposición puede prolongar el período de incubación lo suficiente para que la vacuna produzca inmunidad activa a tiempo de impedir la enfermedad clínica.

En conclusión, se necesita—especialmente en ciertas regiones del mundo— un procedimiento más eficaz de evitar la rabia tras graves exposiciones, en cuyo caso el período de incubación puede resultar demasiado corto para que la vacuna sola sea efectiva y de reducir la incidencia de la parálisis postvacunal. El uso del antisuero en combinación con una serie de vacunas, basado en pruebas experimentales sobre el terreno, brinda una posible solución al problema y se ha llegado al punto en que puede recomendarse con carácter general.

#### REFERENCIAS

- (1) Babès V., y Lepp, M.: *Ann. Inst. Pasteur*, 3:384, 1889.
- (2) Fermi, C.: *Zbl. Bakt.*, 49:452, 1909.
- (3) Habel, K.: *Pub. Health Rep.*, (Wash.) 56:692, 1941.
- (4) Habel, K.: *Pub. Health Rep.*, (Wash.) 60:545, 1945.
- (5) Hoyt, A.; Fisk, R., y Moore, F. J.: *Proc. Soc. Exp. Biol.*, (N. Y.) 32:1560, 1935.
- (6) Hoyt, A.; Fisk, R., y Moore, F. J.: *Jour. Infect. Dis.*, 59:152, 1936.
- (7) Kligler, I. J., y Bernkopf, H.: *Brit. Jour. Exp. Path.*, 24:15, 1943.
- (8) Kroprowski, H., y Cox, H. R.: *Am. Jour. Pub. Health*, 41:1483, 1951.
- (9) Kroprowski, H.; Van der Scheer, J., y Black, J.: *Am. Jour. Med.*, 8:412, 1950.
- (10) Marie, A.: *Ann. Inst. Pasteur*, 22:271, 1908.
- (11) Proca, G.; Babès, S., y Jonesco, D.: *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 115:1001, 1934.
- (12) Shortt, H. E.; McGuire, J. P.; Brooks, A. G., y Stephens, E. D.: *Indian Jour. Med. Res.*, 24:373, 1936.
- (13) Smith, R. O. A.: *Rep. Sci. Adv. Bd Indian Res. Fd. Assn.*, p. 64., 1937.
- (14) Yen, C. H.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 49:533, 1942.

#### ANTISERUM IN THE PROPHYLAXIS OF RABIES (*Summary*)

This paper reviews recent experimental evidence in support of inoculation with antirabies serum, the value of which, as a prophylactic measure, is compared with that of vaccine treatment alone. The author concludes that the chief advantages of combined antiserum-vaccine prophylaxis lie in the rapid treatment of cases that have suffered severe exposure, and in the possibility of reducing the incidence of post-vaccinal complications.