

TRATAMIENTO ANTIRRÁBICO CON VACUNA DE TIPO FUENZALIDA-PALACIOS¹

Fernando P. Fábrega² y Carlos A. Sepúlveda³

La aplicación de un esquema reducido de vacunación antirrábica provocó la aparición de anticuerpos seroneutralizantes en el 100% de los individuos inmunizados, con niveles de anticuerpos antirrábicos semejantes o superiores a otras vacunas y esquemas que implicaban mayor número de dosis.

Introducción

Desde 1885, cuando Luis Pasteur realizó el primer tratamiento antirrábico en el hombre, se han elaborado diferentes tipos de vacunas en busca de un producto biológico que confiera una potente y segura respuesta inmunológica. De estas vacunas, las más importantes son aquellas cuyo antígeno se obtiene a partir de tejido nervioso, embriones de aves y, en los últimos años, en cultivos celulares. Su aplicación requiere la necesidad de administrar dosis repetidas de antígenos y, en algunos casos, la combinación inicial única de antígeno y suero antirrábico hiperinmune, para asegurar la protección individual debido a la gravedad de la enfermedad.

Dado que es imposible realizar la confrontación vírica en seres humanos vacunados para detectar la potencia de una vacuna y, de esta manera, establecer las dosis necesarias para su protección, el método de aná-

lisis ha sido la respuesta serológica conseguida en ellos, que ha sido objeto de extensos estudios por diversos grupos de investigadores (1-3).

En la actualidad el esquema de vacunación antirrábica utilizado en Chile se basa sobre los diseñados para las vacunas cuyo origen es el tejido nervioso de animales adultos, tales como las de tipo Semple, Fermi, Pasteur (4). Sin embargo, la vacuna de tipo Fuenzalida-Palacios se produce en cerebro de ratón lactante, en donde se logra un contenido en virus 100 veces superior a las anteriores (5), de modo que se obtiene una mayor potencia para conferir inmunidad.

Por tanto, en comparación, el esquema de vacunación empleado en la actualidad resulta excesivo en cuanto al número de dosis. Al respecto, se indica que en 1968, en este país, el promedio que recibió cada persona tratada fue de 6.05 dosis (6). Pero, por otra parte, a este antecedente se agrega la particularidad de que el esquema de tratamiento oficial presenta variabilidad tanto en relación con el animal mordedor, como con el sitio de la mordedura (punto de infección vírico) (7). Esta última característica suele provocar diversas interpretaciones por parte del personal médico o paramédico que se

¹ Trabajo presentado en las Primeras Jornadas Científicas del Instituto Bacteriológico de Chile (1979), en donde obtuvo el primer premio.

² Jefe, Subdepartamento de Vacunas, Instituto de Salud Pública de Chile. Casilla 48, Santiago, Chile.

³ Jefe, Sección Antirrábica, Instituto de Salud Pública de Chile. Casilla 48, Santiago, Chile.

ocupa de la prescripción y a ello debe sumarse la irresponsabilidad de algunos pacientes que, por comodidad o por desconocer la gravedad de su situación, no cumplen en forma íntegra o periódica con el tratamiento, lo que implica la posibilidad de no obtener una adecuada respuesta de inmunidad.

Aportes para una nueva pauta de vacunación

El propósito de este trabajo consiste en determinar la respuesta serológica en seres humanos sometidos a un esquema reducido de vacunación antirrábica. De este modo, se contribuiría a la formulación de una nueva pauta única de vacunación antirrábica en Chile, además de indicar que para ello se consideren los siguientes aspectos básicos:

- Obtención de 0.5 UI/ml de suero, como mínimo, para asegurar la protección del individuo.
- Mayor nivel de anticuerpos antirrábicos, tanto por aplicación de dosis de refuerzo, como por mayor lapso entre las dosis primarias y la administración de las dosis de refuerzo.
- Disminución del número de dosis, para reducir la probabilidad de provocar accidentes posvacunales.
- Administración de dosis de refuerzo, en el período promedio de incubación de rabia en el hombre, que es de uno a cuatro meses.
- Aplicación del tratamiento antirrábico, con independencia del sitio de la mordedura o del tipo de animal mordedor.
- Menor costo del tratamiento al disminuir el número total de dosis, así como por una menor pérdida de tiempo del paciente sometido a vacunación.
- Respuesta cuantitativamente mayor y más rápida en inmunoglobulina G que con el esquema tradicional, al utilizar el efecto de refuerzo y un estímulo antigénico menor.
- Utilización de las conclusiones del último Simposium de Vacuna Antirrábica, realizado en Marburg, Alemania, del 20 al 24 de noviembre de 1977, que recomienda la administración de nueve dosis (en los días 0, 1, 2, 3, 4, 9, 13, 20 y 90) al utilizar vacuna de cerebro de ratón lactante.

Material y método

Para este estudio se contó con 31 voluntarios de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Chile, sin antecedentes de vacunación previa, a quienes se inmunizó con 2 ml de vacuna antirrábica, para uso humano, de tipo Fuenzalida-Palacios, por vía subcutánea en la región abdominal, en los días 0, 1, 2, 3, 4, y 5. Luego, se realizaron dos vacunaciones de refuerzo con igual dosis y vía, en los días 21 y 90 posprimovacuna.

Asimismo, se efectuaron tres sangrías, tal como se detalla a continuación: 1) En el momento de la primovacuna, correspondiente al día 0; 2) siete días después del primer refuerzo, y 3) siete días después del segundo.

Las pruebas de seroneutralización se realizaron de acuerdo con las técnicas de Atanasiu (8). El título de los niveles de seroneutralización y titulación de virus se obtuvieron según el método de Reed y Muench (9). El cálculo de las medias geométricas (MG) de los títulos se efectuó según el método de Paul y White (10), y, por tanto, los títulos se expresan en recíproco del logaritmo y en UI basadas sobre el título del Suero de Referencia Nacional. Por último, los métodos estadísticos se aplicaron según las recomendaciones de Rodríguez (11).

Resultados

En la zona de inoculación se observaron reacciones posvacunales en forma de eritema y prurito, sobre todo después de la sexta dosis aplicada, que desaparecieron en un lapso de 48 a 72 horas. En el cuadro 1 se presentan los títulos de anticuerpos seroneutralizantes antirrábicos obtenidos en los 31 individuos sin antecedentes de vacunación previa y sometidos a seis dosis y dos refuerzos de vacuna antirrábica de tipo Fuenzalida-Palacios. Se observa la ausencia de anticuerpos seroneutralizantes an-

CUADRO 1—Título de anticuerpos seroneutralizantes en 31 individuos sin antecedentes de vacunación previa, inmunizados con seis dosis y dos refuerzos de vacuna antirrábica de tipo Fuenzalida-Palacios.

Sueros	Sangría					
	Primera (día 0)		Segunda (día 28)		Tercera (día 97)	
	UI ^a	RL ^b	UI ^a	RL ^b	UI ^a	RL ^b
A ₃	0	0	18.1	3.150	44.5	3.540
A ₆	0	0	10.2	2.903	34.6	3.430
B ₈	0	0	16.9	3.120	164.5	4.107
C ₃	0	0	15.1	3.070	164.5	4.107
C ₄	0	0	11.9	2.970	44.5	3.540
C ₆	0	0	8.8	2.840	5.1	2.602
C ₈	0	0	5.3	2.620	36.2	3.450
D ₁	0	0	2.5	2.301	1.6	2.100
D ₂	0	0	2.0	2.200	41.1	3.505
D ₄	0	0	27.4	3.330	58.7	3.660
E ₆	0	0	20.5	3.204	28.7	3.350
E ₇	0	0	128.5	4.000	48.8	3.580
F ₂	0	0	10.2	2.903	5.1	2.602
G ₁	0	0	3.3	2.420	22.3	3.240
G ₃	0	0	52.3	3.610	41.1	3.505
G ₅	0	0	20.5	3.204	31.5	3.390
H ₂	0	0	16.1	3.100	16.9	3.120
H ₄	0	0	57.4	3.650	32.3	3.400
I ₈	0	0	6.9	2.730	41.1	3.505
J ₃	0	0	15.8	3.090	41.1	3.505
J ₄	0	0	287.9	4.350	164.5	4.107
J ₅	0	0	6.4	2.700	6.7	2.720
L ₁	0	0	131.5	4.010	47.7	3.570
L ₅	0	0	28.7	3.350	95.3	3.870
L ₇	0	0	6.4	2.700	3.4	2.430
M ₇	0	0	17.7	3.140	22.3	3.240
N ₂	0	0	41.1	3.505	28.1	3.340
N ₃	0	0	57.9	3.654	25.0	3.290
N ₄	0	0	17.7	3.140	36.2	3.450
N ₄	0	0	4.0	2.500	0.9	1.875
R ₆	0	0	164.5	4.107	164.5	4.107
MG ^c	0	0	18.0	3.147	27.5	3.330

^a Título de anticuerpos seroneutralizantes expresados en Unidades Internacionales (UI).

^b Título de anticuerpos seroneutralizantes expresados como recíproco del logaritmo (RL).

^c Media geométrica (MG).

tirrábicos en la primera sangría (día 0), que se detectaron en el 100% de los sueros analizados de la segunda sangría (día 28); los valores fluctuaron entre 2.0 y 287.9 UI, con una MG de 18.0 UI y, expresados co-

mo recíproco del logaritmo, equivalen en forma respectiva a 2.200 y 4.350, con una MG de 3.147. Del mismo modo, en la tercera sangría (día 97) se encontró un 100% de respuestas positivas, con títulos que va-

riaron entre 0.9 y 164.5 UI, con una MG de 27.5 UI, que expresados como recíproco del logaritmo, equivalen en forma respectiva a 1.875 y 4.107, con una MG de 3.330. Al analizar en forma estadística estos resultados mediante la prueba *t* de Student, no se encontró una diferencia significativa entre la segunda y tercera sangrías.

Discusión

Al comparar esta respuesta con la obtenida mediante el empleo de otros tipos de vacuna u otro esquema de inmunización, en general se observó una mayor producción de anticuerpos antirrábicos, debido ya fuera al efecto del refuerzo (12-14) o al mayor lapso transcurrido entre las dosis primarias y los refuerzos (15, 16).

Al analizar a los individuos vacunados, se encontró que tanto el efecto del primero como del segundo refuerzo provocaron la aparición de defensas consideradas como protectoras contra rabia (sobre 0.5 UI). Sin embargo, a pesar de que ya con el primer refuerzo la respuesta es suficiente, se considera necesaria la aplicación del segundo, por la variabilidad en la duración de los anticuerpos (12, 14), como asimismo para asegurar la protección del hombre en el período promedio de incubación de la rabia. Además, la diferencia existente entre los niveles de anticuerpos antirrábicos obtenidos después de la aplicación de ambos refuerzos es de 9.5 UI en favor de la segunda aplicación de refuerzo, hecho que no demuestra una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, pero sí desde el biológico.

En cuanto a la disminución apreciada en algunos niveles de anticuerpos antirrábicos después de la aplicación del segundo refuerzo, sobre todo en aquellos individuos que alcanzaron los niveles más altos con el primero, podría deberse a la presencia de una alta tasa de anticuerpos originados por la aplicación del primero. Por tanto, el antígeno introducido con posterioridad se

hubiera neutralizado con rapidez, debido a los anticuerpos presentes (17).

Al confrontar en general los niveles de anticuerpos de este nuevo esquema, si se consideran los niveles más bajos obtenidos que corresponden a la segunda sangría, se observa una diferencia estadísticamente significativa en favor del nuevo esquema, en comparación con los trabajos de Fuenzalida *et al.* (3), con 14 dosis de vacuna de tipo Fuenzalida-Palacios. Lo mismo ocurre con respecto a los estudios realizados por Godoy (18), con tres o cinco dosis más un refuerzo a los 25 días, cuando se utilizó dicha vacuna. Al revisar el esquema de Salido-Rengell (19), con 14 dosis de vacuna de tipo Fuenzalida-Palacios, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, por la reducción en el número de dosis de vacuna cuyo origen es el tejido nervioso, el nuevo esquema presenta la ventaja de que disminuyen las posibilidades de accidentes posvacunales (20, 21).

Con respecto a otro tipo de vacuna como la Semple, utilizada por Atanasiu *et al.* (8), que administró 14 dosis más dos refuerzos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en favor del nuevo esquema. Si se comparan los intervalos de anticuerpos obtenidos por Campillo *et al.* (2), que utiliza vacuna de tipo Semple con un esquema de 14 o más dosis, de niveles que fluctuaron entre 1.85 y 3.61 expresados en recíproco del logaritmo, se observa que son inferiores a los de este estudio, que oscilaron entre 2.2 y 4.35. Lo mismo puede indicarse en los trabajos de Fox *et al.* (22), con vacuna de tipo Flury HEP y un intervalo de anticuerpos 1.51 a 2.11, expresados en recíproco del logaritmo, como también con los estudios de Cohen *et al.* (23) con vacuna de embrión de pato, al administrar cuatro dosis más un refuerzo.

Si se consideran las vacunas elaboradas en células diploides humanas, tales como las utilizadas en los estudios de Cabasso *et al.* (16), Cox y Schneider (13), Kuwert *et al.* (14) y Hafkin *et al.* (24), se observa que pro-

porcionan un adecuado nivel de anticuerpos antirrábicos y originan pequeñas reacciones locales (24, 25), semejantes a lo encontrado en este trabajo. Pero el menor costo y la inocuidad demostrada por la vacuna de tipo Fuenzalida-Palacios en Chile, indicaría que su empleo en este país resultaría más ventajoso.

Según se ha mencionado, con este nuevo esquema se obtienen títulos semejantes o superiores a los descritos para otros esquemas reducidos; por tanto, se podría inferir que existe una mayor seguridad en el tratamiento del hombre. Además, cabe destacar el menor número de dosis involucradas, con respecto a otras pautas de vacunación.

Por otra parte, si bien no se han determinado las inmunoglobulinas específicas, de acuerdo con los trabajos de Rubin *et al.* (26) y Cho *et al.* (27), cabría esperar una mayor y más rápida respuesta en inmunoglobulina G, cuya función es proteger al individuo ya que difunde a los tejidos (26). Sin embargo, se considera necesario efectuar las pruebas que confirmen esta aseveración.

Por último, las reacciones posvacunales que se presentaron, tales como eritema y prurito en la zona de inoculación, y que desaparecieron en un lapso de 48 a 72 horas, concuerdan con lo informado por Lery (28) y otras comunicaciones, en donde también se señala que, en las vacunas antirrábicas elaboradas con cerebro de animales recién nacidos tales como ratones, las reacciones

adversas se reducen en gran medida (5, 29).

Resumen

En este estudio se determinaron los niveles de anticuerpos seroneutralizantes alcanzados en seres humanos inmunizados con vacuna antirrábica de tipo Fuenzalida-Palacios. Para ello, se empleó un esquema de vacunación reducido, con aplicación de una dosis diaria de vacuna durante seis días y refuerzos a los 21 y 90 días después de la primovacuna. Se inoculó a 31 individuos y se analizaron sus respuestas serológicas a los 0, 28 y 97 días. Entre los resultados de la investigación, se observó que el esquema de vacunación propuesto provocó la aparición de anticuerpos antirrábicos en el 100% de los individuos tratados con el mencionado tipo de vacuna. Asimismo, los niveles de anticuerpos antirrábicos obtenidos fueron superiores al mínimo indicado para conferir protección (0.5 UI). En cuanto a los títulos seroneutralizantes, fueron similares o superiores a los obtenidos con otros tipos de vacuna u otros esquemas que involucran un mayor número de dosis. Por último, se constató que las reacciones posvacunales locales fueron mínimas y consistieron en eritema y prurito. La inocuidad y el reducido costo demostrados en Chile por la vacuna de tipo Fuenzalida-Palacios indican que su uso resultaría más ventajoso en este país que el de otros esquemas de vacunación. ■

REFERENCIAS

- (1) Atanasiu, P., J. Dean, K. Habel, M. Kaplan, H. Koprowsky, P. Lépine y C. Serié. Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons: Part 4. *Bull WHO* 36(3):361-365, 1967.
- (2) Campillo, C., A. Núñez y F. López. Inmunización primaria antirrábica humana con diferentes dosificaciones de vacuna tipo Semple. *Salud Pública Mex* 8(1):17-24, 1966.
- (3) Fuenzalida, E., R. Palacios y J. M. Borgoño. Antirabies antibody response in man to vaccine made from infected suckling-mouse brains. *Bull WHO* 30 (3):431-436, 1964.

- (4) Cook, E. B. M., C. Stearns, J. Feild y J. V. Irons. Report on the use of phenolized rabies vaccine in Texas from 1949 through 1953. *Biol Med* 13(2):234-250, 1955.
- (5) Fuenzalida, E. y R. Palacios. Un método mejorado en la preparación de vacuna antirrábica. *Bol Inst Bact* 8(1-4):3-10, 1955.
- (6) Chile. Servicio Nacional de Salud. Memoria anual, 1968. Pág. 171.
- (7) Chile. Servicio Nacional de Salud. Técnicas de vacunación, aislamiento, toma de muestras otras. *Normas de y epidemiología* (2), 1961.
- (8) Atanasiu, P. Titulación y prueba de potencia del suero y la inmunoglobulina antirrábicos. En: Organización Mundial de la Salud. *La rabia. Técnicas de laboratorio*. 3ª edición. Serie de Monografías 23. Ginebra, 1976. Págs. 332-336.
- (9) Reed, L. y H. Muench. A simple method of estimating fifty per cent end point. *Am J Hyg* 27:493-497, 1938.
- (10) Paul, R. y C. White. *Serological Epidemiology*. Nueva York: Academic Press, 1973. Págs. 19-32.
- (11) Rodríguez, L. Curso de estadística aplicada en el campo biológico, 1977. (Trabajo inédito.)
- (12) Shipley, W. D. y H. P. Jubelt. Rabies immunization for man. *J Am Vet Med Assoc* 153(12):1771-1774, 1968.
- (13) Cox, J. y L. Schneider. Prophylactic immunization of humans against rabies by intradermal inoculation of human diploid cell culture vaccine. *J Clin Microbiol* 3(2):96-101, 1976.
- (14) Kuwert, E., I. Marcus y P. Hohers. Neutralizing and complement fixing antibody responses in pre and post exposure vaccines to a rabies vaccine produced in human diploid cells. *J Biol Stand* 4(4):249-262, 1976.
- (15) Fuenzalida, E. Vacunas antirrábicas: aplicación, indicaciones y resultados. *Salud Pública Mex* 16(3):498, 1974.
- (16) Cabasso, V. J., R. E. Dobkin, R. E. Roby y A. H. Hammas. Antibody response to a human diploid cell. Rabies vaccine. *Appl Microbiol* 27(23):553-561, 1974.
- (17) Golub, E. S. *Regulation of the Immune Response*. Sundenland (Massachusetts): Sinauer Associates, 1978. Pág. 252.
- (18) Godoy, A. Estudio de anticuerpos antirrábicos formados en personas con vacuna de cerebro de ratón lactante. Esquemas de vacunación con número reducido de dosis con y sin inmunización de refuerzo. *Arq Esc Vet* 19:121-128, 1976.
- (19) Salido-Rengell, F. Respuesta serológica de personas vacunadas contra la rabia con vacuna tipo Fuenzalida. *Rev Invest Salud Pública* 29:157-168, 1969.
- (20) Oficina Sanitaria Panamericana. Centro Panamericano de Zoonosis. Recomendaciones del comité asesor sobre prácticas de inmunización del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos. *Bol Inf Cent Panam Zoonosis* 12(2):101-107, 1970.
- (21) Fuenzalida, E. Consideraciones sobre la vacuna de cerebro de ratón lactante. *Salud Pública Mex* 16(3):443-450, 1974.
- (22) Fox, J., H. Koprowski, D. P. Conwell, J. Black y H. Gelfand. Study of antirabies immunization of man. *Bull WHO* 17(6):869-904, 1957.
- (23) Cohen, D., E. Tierkel, R. Sikes y S. Chen. Antibody response to rabies booster inoculation in prophylactically immunized human volunteers. *Bull WHO* 31(3):426-429, 1964.
- (24) Hafkin, B., M. Hattwich, J. Smith, M. Alfs, P. Yager, L. Corey, Ch. Hoke y G. Baer. A comparison of a WI-38 vaccine and duck embryo vaccine for preexposure rabies prophylaxis. *Am J Epidemiol* 107(5):439-443, 1978.
- (25) Estados Unidos de América. Departamento de Salud, Educación y Asistencia Social. *Rabies Surveillance Report*. Sumario anual 1977. Atlanta, Georgia, 1978. Págs. 4-12.
- (26) Rubin, R. P. Gough, E. Gerlach, R. Dierks, M. Gregg y R. Sikes. Immunoglobulin response to rabies vaccine in man. *Lancet* 2(7725):625-628, 1971.
- (27) Cho, H., P. Fenge y J. Sparkes. Antibody and immunoglobulin response to antirabies vaccination in man. *Infect Immun* 6(4):483-486, 1972.
- (28) Lery, L. Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur de Lyon. *Ann Microbiol* 128B(1):137-141, 1977.
- (29) Organización Mundial de la Salud. Proposed requirements for rabies vaccine for human use. Ginebra, 1978. WHO/BS/79. 1238. Págs. 3-4.

Antirabic treatment with Fuenzalida-Palacios-type vaccine (Summary)

Seroneutralizing antibody levels reached in subjects immunized with Fuenzalida-Palacios-type vaccine were determined. A scheme of reduced vaccination was applied which consisted of a single daily dose for a period of six days with a booster given at 21 and 90 days after the original vaccination. Thirty-one subjects were inoculated and their serological responses studied at 0, 28, and 97 days. It was observed that the proposed vaccination scheme provoked the appearance of antirabic antibodies in 100 per cent of all those treated with the aforementioned type

of vaccine. Likewise, the antirabic antibodies obtained exceeded the accepted minimum for conferring protection (0.5 IU). Seroneutralizing titers were similar to or higher than those obtained with other types of vaccines or other schemes involving a greater number of doses. Lastly, it was found that postvaccination reactions were minimal, consisting only of erythema and itching. In Chile, the Fuenzalida-Palacios-type vaccine was found to be safe, cheap, and more advantageous than other vaccination schemes.

Tratamento antirrábico com vacina de tipo Fuenzalida-Palacios (Resumo)

Neste estudo determinaram-se os níveis de anticorpos seroneutralizantes obtidos em seres humanos imunizados com vacina antirrábica do tipo Fuenzalida-Palacios. Para chegar a essa determinação empregou-se um programa de vacinação reduzido, aplicando uma dose diária de vacina durante seis dias e reforços 21 e 90 dias depois da primeira vacinação. Inocularam-se 31 indivíduos e analisaram-se as suas respostas serológicas aos 0, 28 e 97 dias. Com os resultados da investigação, observou-se que o programa de vacinação proposto provocou a aparição de anticorpos antirrábicos em todos os indivíduos tratados com o

mencionado tipo de vacina. Os níveis de anticorpos antirrábicos obtidos foram superiores ao mínimo indicado para obter protecção (0,5 UI). Quanto aos resultados seroneutralizantes, foram semelhantes ou superiores aos obtidos com outros tipos de vacinas ou outros programas que empregam um maior número de doses. Finalmente, verificou-se que as reações locais posteriores à vacinação foram mínimas e consistiram em eritema e prurido. A inocuidade e o baixo custo da vacina de tipo Fuenzalida-Palacios, demonstrados no Chile, indicam que o seu emprego seria mais vantajoso neste país que o de outros programas de vacinação.

Traitement antirabique au vaccin de type Fuenzalida-Palacios (Résumé)

Dans cette étude, les auteurs ont défini les niveaux d'anticorps séroneutralisants atteints chez des êtres humains immunisés par vaccin antirabique du type Fuenzalida-Palacios. A cet effet, un schéma de vaccination réduit a été appliqué: une dose par jour pendant six jours et des injections de rappel 21 et 90 jours après la primovaccination. Trente-et-une personnes ont été inoculées et leurs réactions sérologiques ont été analysées à 0, 28 et 97 jours d'intervalle. Entre autres résultats, il a été constaté que le schéma de vaccination proposé avait provoqué l'apparition d'anticorps antirabiques chez 100% des individus traités avec ce type de vac-

cin. De même, les niveaux d'anticorps antirabiques obtenus étaient supérieurs au minimum requis pour assurer une protection (0,5 UI). Quant aux niveaux séroneutralisants, ils étaient équivalents ou supérieurs à ceux obtenus avec d'autres types de vaccin ou d'autres schémas impliquant un nombre de doses plus élevé. Enfin, on a constaté que les réactions locales étaient minimales et se limitaient à l'érythème et au prurit. L'innocuité et le faible coût du traitement au vaccin du type Fuenzalida-Palacios au Chili prouve que son utilisation serait plus avantageuse dans ce pays que les autres schémas de vaccination.