

# COMPLICACIONES NEUROLOGICAS POSTERIORES A LA ADMINISTRACION DE VACUNA ANTIRRABICA DE CEREBRO DE RATON LACTANTE

Dres. Joe R. Held<sup>1</sup> y Héctor López Adaros<sup>2</sup>

*La vacuna antirrábica CRL se considera libre del factor inmunoencefalitogénico, es relativamente económica y fácil de producir. Por lo tanto, se ha convertido en la más comúnmente usada en América Latina para la inmunización antirrábica tanto de seres humanos como de animales.*

## Introducción

La inmunoprofilaxis antirrábica humana posterior a la exposición desde hace tiempo constituye un dilema para los médicos, debido al bien conocido riesgo de que el paciente desarrolle complicaciones neuromusculares como resultado de la administración de la vacuna. Generalmente se considera que estos accidentes son de naturaleza alérgica, provocados por la presencia de mielina del sistema nervioso central en las vacunas preparadas con material del cerebro o de la médula espinal, o de ambos, de animales infectados. En el pasado, los animales más comúnmente usados para la producción de vacuna antirrábica eran los conejos adultos, las ovejas y las cabras. En un esfuerzo por reducir o eliminar los riesgos, el virus comenzó a cultivarse en huevos embrionados, los cuales están libres, o casi libres, de mielina.

En Chile, Fuenzalida y Palacios desarrollaron un método para producir vacuna antirrábica en ratones lactantes. Se eligieron esos animales, muy susceptibles al virus rábico, fundamentalmente con el propósito de obtener una vacuna con un título muy alto. Los ratones se inoculan de los 3 a 5 días de edad y se cosechan los cerebros cuatro días más tarde. La mielina aún no se ha formado en los cerebros de los ratones a esa edad, por lo cual se supone que la

vacuna está libre del factor inmunoencefalitogénico, lo que constituye una ventaja adicional. Por este motivo, y dado que el producto es altamente inmunogénico, económico y fácil de preparar, se ha convertido en el más comúnmente usado en América Latina para inmunizar animales y seres humanos. Casi todas las vacunas producidas con cerebros de ratones lactantes (CRL) son llamadas "vacuna Fuenzalida", pero en realidad hay varios tipos. La vacuna CRL para uso humano, originalmente descrita y corrientemente producida en muchos lugares, contiene: a) sobrenadante de 1% de cerebro; b) 5 logs de virus rábico inactivado por luz ultravioleta; c) agua bidestilada, y d) fenol 1:1000 y mertiolato 1:10000 como preservativos.

Varios productores han introducido empíricamente algunas modificaciones o han omitido algunos pasos en la preparación de la vacuna. Por ejemplo, en lugar de 1% de material cerebral usan 0,5%; o rempazan la luz UV por beta propiolactona o fenol para inactivar el virus; o emplean otros diluyentes en lugar de agua destilada. Algunos productores no centrifugan la suspensión de cerebro.

López Adaros fue el primero en tener conocimiento de un accidente neuromuscular después de la administración de vacuna CRL en una paciente en Venezuela. Investigaciones posteriores revelaron que este caso no presentaba las características comunes en los accidentes neuromusculares posvacunales debido a otros tipos de vacunas de tejido nervioso, pues el síndrome clínico indicaba perturbación del

<sup>1</sup>Epidemiólogo, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland, E.U.A.

<sup>2</sup>Epidemiólogo OPS/OMS, Centro Panamericano de Zoonosis, Ramos Mejía, Argentina.

sistema nervioso periférico más bien que del central. En Venezuela se estableció un programa de vigilancia para detectar la ocurrencia de tales complicaciones. Investigaciones retrospectivas permitieron descubrir un caso que había ocurrido en 1966; 13 casos más fueron notificados en 1967 y tres en 1968. La característica que más llamó la atención en esos accidentes fue que la mayoría de ellos comprometían al sistema nervioso periférico. De los 18 casos notificados en Venezuela de 1966 a 1968, uno de ellos, una encefalitis fatal, posiblemente pudo haber sido rabia, y dos eran de naturaleza periférica, pero leves y sin suficientes signos como para considerarlos en este estudio. De los 15 casos restantes 11 pudieron ser clasificados como síndrome de Guillain-Barré.

Uno de los 15 casos ocurrió en 1966, 11 en 1967 y tres en 1968 (cuadro 1). Dos productores de vacuna (A y B) se vieron implicados. En realidad, después de la notificación de los primeros accidentes, el productor A interrumpió la fabricación de vacuna y el mismo tipo de producto se importó del productor B, ubicado en otro país, a unos 5,000 km de distancia. Después de la ocurrencia de los casos, todos los lotes de la vacuna involucrada fueron probados para determinar su inocuidad, pureza y esterilidad; el único hallazgo significativo fue la

presencia de pequeñas cantidades de virus rábico activo en el lote No. 46. De los cuatro casos con complicaciones posvacunales derivadas de este lote, sólo uno fue mortal; no se pudo aislar virus rábico del cerebro de la víctima. Aproximadamente 500 pacientes vacunados con el lote No. 46 estuvieron bajo observación durante más de un año, sin evidencia alguna de problemas debidos a la vacuna.

El estudio del suero de los pacientes para detectar la presencia de diferentes anticuerpos microbiológicos, incluyendo los virus humanos y murinos más comunes, no dio resultados concluyentes. Los detalles referentes a dichas experiencias serán publicados en otros trabajos (Trejos *et al.*, en preparación).

En Venezuela, que tiene una población de aproximadamente nueve millones de personas, se notifican anualmente de 30 a 40 casos de enfermedad de Guillain-Barré. En 1967 y 1968, 20,000 personas fueron vacunadas y entre ellas se registraron 14 casos. Las autoridades del Departamento de Demografía y Epidemiología, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, consideraron que la asociación observada entre el uso de vacuna y el desarrollo del síndrome era estadísticamente significativo, teniendo en cuenta los datos sobre su incidencia entre la población no vacunada. La situación expuesta motivó que el Centro Panamericano de Zoonosis iniciara un programa de vigilancia para tratar de obtener información y muestras para examen de los casos ocurridos con esta vacuna en cualquier país en el pasado y de los que pudieran registrarse en el futuro.

El uso de vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante para la inmunoprofilaxis humana fue introducido en Chile en 1963 (cuadro 2). En ese año se administraron en Chile 14 dosis diarias a 16,900 personas, y un número no determinado de pacientes fue tratado en el Uruguay, donde la aplicación de la vacuna comenzó poco después que en Chile. En 1968 la vacuna CRL estaba empleándose en nueve países, y en 1969 se comenzó a producir también en el Ecuador y Guatemala. Cada año ha aumentado sustancialmente el uso de este tipo de vacuna; más de medio millón de

CUADRO 1—Casos en Venezuela, por año, productor, y número del lote de vacuna, 1966-1968.

Productor	Vacuna		Año			Totales
	Lote No.		1966	1967	1968	
A		37		1		1
		46		4		4
		48		2		2
		43/50 <sup>a</sup>		1		1
	Desc.	1			1	
B		4		3	2	5
		5			1	1
Totales			1	11	3	15

Fuente: Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

<sup>a</sup>En este caso se administró vacuna de dos lotes diferentes.

CUADRO 2—Número de personas (en miles) tratadas con vacuna de cerebro de ratón lactante en Latinoamérica, por país y por año, 1963-1968.

País	Año						Totales
	1963	1964	1965	1966	1967	1968	
Chile	<sup>a</sup> 16.9	10.0	10.0	8.0	7.0	7.0	58.9
Uruguay	a,b	b	b	20.0	b	b	20.0
Argentina		<sup>a</sup> 15.0	15.0	15.0	25.0	30.0	100.0
Perú		<sup>a</sup> 10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	50.0
Brasil			<sup>a</sup> 20.0	25.0	35.0	35.0	115.0
Venezuela			<sup>a</sup> 9.6	10.0	10.0	10.0	39.6
Colombia				<sup>a</sup> 20.0	20.0	20.0	60.0
Cuba					a,b	b	b
México					a7.0	60.0	67.0
Totales	16.9	35.0	64.6	108.0	114.0	172.0	510.5

Fuente: Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

<sup>a</sup> Año en que se comenzó a usar la vacuna CRL en ese país.

<sup>b</sup> Se emplea vacuna CRL pero no hay información sobre el número de personas tratadas.

personas fueron tratadas con ella de 1963 a 1968.

#### Casos ocurridos

Hasta el momento se ha recibido información sobre 40 casos de enfermedades neurológicas posteriores a la administración de vacuna CRL. Ocho de ellos han sido eliminados del estudio: un caso mortal al que no se le hizo autopsia y cuya historia indica probabilidad de rabia, y otros 7 debido a que la información enviada carecía de evidencias concluyentes de la presencia de enfermedad neurológica.

De los 32 casos restantes considerados en este informe, el primero ocurrió en la Argentina en 1964, cuando comenzó a usarse vacuna CRL en ese país (cuadro 3). Desde 1964 el número de casos aumentó anualmente hasta 1967, y luego comenzó a disminuir. Varios países latinoamericanos han notificado casos, pero la mayoría de ellos ocurrió en Venezuela.

De los 32 casos, en siete la enfermedad indicaba compromiso predominante del sistema nervioso central, mientras que en 22 era el sistema periférico el afectado; en tres ocasiones el dato no se mencionaba en el informe (cuadro 4). Se observó parálisis en 26, estuvo ausente en cuatro y su presencia o ausencia no se notificó en dos. Uno de los casos con compromiso del sistema nervioso central, y seis del periférico,

fueron mortales. La tasa total de defunciones fue del 21.9 por ciento. Se hizo la autopsia en cinco de los siete casos mortales, y de ninguno pudo aislarse virus rábico. En cuatro hubo evidencias de desmielinización y, aparentemente, no se efectuó un examen adecuado para detectar ese tipo de patología en el quinto caso.

La comparación entre accidentes posteriores a la administración de otros tipos de vacuna de

CUADRO 3—Casos notificados de complicaciones neurológicas posteriores al tratamiento antirrábico con vacuna CRL, de 1964 a octubre 1969. País y año de ocurrencia.

País	Año						Totales
	1964	1965	1966	1967	1968	1969	
Argentina	1 <sup>a</sup>	b	b	b	2	2	5
Perú	b <sup>a</sup>	2	b	1	b	b	3
Uruguay	b,a	b	2	b	1	b	3
Brasil		b,a	b	b	b	2	2
Venezuela		b,a	1	11	3	b	15
Colombia			a	b	1	1	2
México				b,a	1	b	1
Guatemala				b,a		1	1
Totales	1	2	3	12	8	6	32

Fuente: Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

<sup>a</sup> Año en que se comenzó a usar la vacuna CRL en ese país.

<sup>b</sup> Ningún caso notificado.

CUADRO 4—Casos notificados de complicaciones neurológicas posteriores al tratamiento antirrábico con vacuna CRL, de 1964 a octubre 1960. Tipo de síndrome clínico.

Sistema nervioso principalmente involucrado	Parálisis			Totales
	Presente	Ausente	No indicado	
Central	4 <sup>a</sup>	2	1	7
Periférico	19 <sup>b</sup>	2	1	22
No indicado	3	—	—	3
Totales	26	4	2	32

Fuente: Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

<sup>a</sup>Incluyen un caso fatal.

<sup>b</sup>Incluyen 6 casos fatales.

Tasa de letalidad: 21.9%.

tejido nervioso (según informes incluidos en la literatura) y aquellos debidos al empleo de vacuna CRL, revela algunas diferencias notables. Luego del tratamiento con vacuna CRL, la proporción de accidentes con complicación del sistema nervioso periférico es mayor, y la tasa de defunción es más alta (cuadro 5). Revisando los informes publicados sobre otras vacunas se encontraron datos sobre 90 casos; en el 92.2% de ellos el sistema nervioso central estaba afectado, contra solamente 21.9% de los accidentes que siguieron a la vacunación con CRL. Las tasas de defunción también difieren: 21.9% para CRL y 4.8% para Fermi, Semple y Hempt. El porcentaje de complicaciones del sistema

CUADRO 5—Casos notificados de complicaciones neurológicas posteriores al tratamiento antirrábico con vacuna CRL, de 1964 a octubre 1969. Síndrome clínico y tasas de letalidad.

Sistema nervioso principalmente involucrado	Tipo de vacuna	
	CRL %	Semple, Fermi y Hempt %
Central	21.9	92.2
Periférico	68.7	7.8
No indicado	9.4	—
Porcentaje de muertes	21.9	4.8
Número de casos	32	90

Fuente: Referencias e informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

nervioso central (21.9%) es el mismo que el de los casos mortales, pero sólo por coincidencia pues, como ya se indicó, seis de las siete muertes ocurrieron en casos con afección del sistema nervioso periférico. La tasa de letalidad en complicaciones posteriores a la administración de CRL se aproxima mucho al 20% de muertes notificado para el síndrome Guillain-Barré producido por otras causas.

En 15 casos se determinó el contenido en proteína y células del líquido cefalorraquídeo. Las proteínas variaban de 12 a 185 mg%, con una mediana de 74. Las células, de 0 a 70 por mm<sup>3</sup>, con una mediana de 3.

Los casos ocurrieron en todos los grupos de edad, de 0 a 59 años, y en ambos sexos (cuadro 6). El 53.1% se registró en varones y el 46.9% en mujeres; el mayor número, ocho casos o sea el 25% ocurrieron en el grupo de 30 a 39 años de edad. De los siete casos mortales, uno ocurrió en un niño de un año y medio de edad; los restantes en personas entre 20 y 49 años. En América Latina, el 41.7% de la población es menor de 15 años; el 49.5% integra el grupo de 15 a 59 años, y el 8.8% tiene 60 años o más (cuadro 7). No se dispone de información amplia sobre la distribución, por edad y sexo, de las personas que han recibido tratamiento con vacuna antirrábica. Se han obtenido datos de tres regiones: las ciudades de Buenos Aires (Argentina) y Lima (Perú), y el departamento de Córdoba (Colombia). Buenos Aires es una ciudad poco característica entre las latinoamericanas, cuya población es predominantemente de mayor edad. Allí, el porcentaje de vacunados de 15 años de edad o menos ha sido en los últimos años de 36.7; en Córdoba, 58.1, y en Lima, 49.3. De esas personas, del 35 al 58% son menores de 15 años. Si las reacciones posvacunales ocurrieran uniformemente en todos los grupos de edad, podríamos anticipar que del 35 al 58% de los casos tendrían menos de 15 años. Sin embargo, en la serie de estudio se observa sólo un 28 por ciento. Aunque no se dispone de los datos reales de incidencia, lo anterior sugeriría que la tasa de ocurrencia en relación con el número de personas vacunadas puede ser considerablemente mayor en aquellos grupos de

CUADRO 6—Casos notificados de complicaciones neurológicas posteriores al tratamiento antirrábico con vacunas CRL, de 1964 a octubre 1969. Distribución por edad y sexo.

Grupo de edad (en años)	Sexo		Total	%
	Masculino	Femenino		
0-4	1 <sup>a</sup>	1	2	6.2
5-9	1	0	1	3.1
10-14	1	5	6	18.7
15-19	0	3	3	9.4
20-29	3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	5	15.6
30-39	6 <sup>a</sup>	2	8	25.0
40-49	3 <sup>b</sup>	2	5	15.6
50-59	2	—	2	6.2
Total	17	15	32	100.0
%	53.1	46.9	100.0	

Fuente: Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

<sup>a</sup>Un caso fatal.

<sup>b</sup>Tres casos fatales.

CUADRO 7—Distribución porcentual, por edad y sexo, de la población de América Latina, varios grupos de personas vacunadas contra la rabia, y casos de accidentes neurológicos posteriores a la administración de vacuna CRL.

	Población total de América Latina	Varios grupos de personas vacunadas			Accidentes por CRL	
		Argentina	Colombia	Perú		
	%	%	%	%	%	
Edad en años	0-14	41.7	36.7	58.1	49.3	28
	15-59	49.5	55.7	41.9	47.9	72
	60 >	8.8	7.6	—	2.8	0
Sexo	Masculino	50	58	54.3	67.1	53.1
	Femenino	50	42	45.7	32.9	46.9

Fuentes:

- 1) Unión Panamericana. *América en Cifras*, 1963.
- 2) Instituto Pasteur de Buenos Aires, 1968.
- 3) Giraldo, M. "Incidencia de la rabia en Córdoba, 1964-1966". Primer Seminario Nacional sobre Rabia. Medellín, Colombia, 1967.
- 4) OSP. Seminario sobre Rabia para los Países de la Zona IV: Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú. Lima, Perú, 1969.
- 5) Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

edad de más de 15 años. En las tres áreas, más hombres que mujeres fueron vacunados contra la rabia: 58% en Buenos Aires, 54.3% en Córdoba, y 67.1% en Lima. En el registro de accidentes, la proporción de varones fue también más alta.

Los días transcurridos entre la inyección de la primera dosis de vacuna y el comienzo de los síntomas varió de 4 a 25, con una mediana de

13 (cuadro 8). En por lo menos tres casos los pacientes habían recibido vacuna antirrábica alguna vez antes. En uno de ellos el período de incubación fue de cinco días, en otro de seis, y en otro de 17.

Catorce de los pacientes recibieron 14 dosis de vacunas y 13 menos de 14 dosis (cuadro 9). En estos últimos, excepto uno, la administración de vacuna fue interrumpida debido al

CUADRO 8—Casos notificados de complicaciones neurológicas posteriores al tratamiento antirrábico con vacuna CRL, de 1964 a octubre de 1969. Número de días desde la primera dosis de vacuna hasta la aparición de síntomas.

Número de días	Casos	
	Número	%
4-6	4 <sup>a</sup>	13.3
7-9	1	3.3
10-12	8	26.7
13-15	11	36.7
16-18	5	16.7
25	1	3.3
Total	30	100.0
No notificados	2	

*Fuente:* Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

Mediana: 13 días.

<sup>a</sup>Incluyen 2 casos con historia de inmunoprofilaxis antirrábica previa.

comienzo de los síntomas. La única excepción fue un paciente que recibió siete dosis a raíz de una nueva exposición, menos de 12 meses después de un tratamiento completo. En este paciente, el período de incubación fue de 17 días.

De las 32 personas que desarrollaron complicaciones, siete estuvieron expuestas a animales confirmados como rábidos, dos a animales no rábidos y 23 a animales de estado desconocido o no notificado (cuadro 10). Dieciocho personas fueron mordidas o rasguñadas por el animal causante de la exposición, tres tuvieron

CUADRO 9—Casos notificados de complicaciones neurológicas posteriores al tratamiento antirrábico con vacuna CRL, de 1964 a octubre 1969. Dosis de vacuna administradas.

Número de dosis	Número de casos
5-7	6
8-10	2
11-13	5
14	14
16	1
21	2
25	1
No notificado	1
Total	32

*Fuente:* Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

sólo contacto, y en 11 el tipo de exposición no fue notificado.

Se administró suero antirrábico a dos de los pacientes, y suero antitetánico a cuatro (cuadro 11). En 14 casos no se administró ningún antisero, y en 13 no se facilitó información al respecto.

Nueve productores manufacturaron la vacuna administrada a esos pacientes, y en dos casos se notificaron complicaciones en personas de países diferentes tratadas con vacuna del mismo productor (cuadro 12). Sin embargo, sólo en Venezuela se informó más de un accidente relacionado con un mismo lote de vacuna.

CUADRO 10—Casos notificados de complicaciones neurológicas posteriores al tratamiento antirrábico con vacuna CRL, de 1964 a octubre 1969. Historia de exposición a rabia.

Estado de salud del animal	Mordedura o rasguño	Tipo de exposición		Total
		Contacto	No. indicado	
Rabioso	2	3	2	7
No rabioso	1	0	1	2
Desconocido o no notificado	15	0	8	23
Total	18	3	11	32

*Fuente:* Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

CUADRO 11—Casos notificados de complicaciones neurológicas posteriores al tratamiento antirrábico con vacuna CRL, de 1964 a octubre 1969. Administración de suero al iniciar la profilaxis.

	Suero antirrábico			Total	
	Sí	No	No indicado		
Suero antirrábico	Sí	1	1	0	2
	No	3	14	1	18
	No indicado	0	0	12	12
<b>Total</b>		<b>4</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>32</b>

Fuente: Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

### Discusión

Los casos presentados aquí pueden o no estar asociados con la vacuna. El hallazgo de mayores tasas de enfermedad de Guillain-Barré entre vacunados en Venezuela, en comparación con las de la población general, y la relación temporal entre tratamiento vacunal y comienzo de los síntomas, apoyaría la hipótesis de que esos casos están relacionados con la vacuna. Aceptando tal hipótesis, el agente causal puede ser un microorganismo infeccioso, un producto tóxico, o un alérgeno. Se han realizado estudios de laboratorio de los lotes de vacuna involucrados y de muestras de los pacientes; los resultados serán notificados posteriormente (Trejos *et al.*, en preparación). Hasta el momento no se ha podido demostrar la presencia de ninguno de esos agentes etiológicos; el más difícil de descubrir sería, posiblemente, el alérgeno. Teóricamente, la vacuna CRL no debe

CUADRO 12—Casos notificados de complicaciones neurológicas posteriores al tratamiento antirrábico con vacuna CRL, de 1964 a octubre 1969. Productor y número de países donde ocurrieron los casos.

	Productor									
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	
Casos	9	7	4	3	2	3	2	1	1	
Países	1	2	2	1	1	1	1	1	1	

Fuente: Informes enviados al Centro Panamericano de Zoonosis.

contener mielina y no debe producir encefalomiélitis ni neuritis periférica alérgicas. Es posible que haya cantidades mínimas de mielina cerebral presente y que estemos frente a la manifestación de una reacción cruzada entre el tejido del sistema nervioso central y del periférico; o que pequeñas cantidades de tejido de nervios periféricos sean incorporadas a la vacuna y el síndrome sea una neuritis alérgica provocada por mielina de los nervios periféricos. Debe considerarse, asimismo, la posibilidad de que un factor presente en la vacuna active algún agente etiológico completamente independiente del producto. Es sabido que los casos ocurren también en personas no vacunadas y quizá la tasa sea mayor en las que reciben tratamiento sólo debido a un efecto sinérgico. Por ejemplo, una contaminación por microorganismos considerados no patógenos podría dar como resultado la presencia de productos metabólicos que actúan como adyuvantes.

Otro aspecto que debe ser considerado es que las modificaciones en los procedimientos de producción y manejo de la vacuna pueden estar produciendo cambios sutiles que son los responsables en el producto final. Más de la mitad de los 32 casos estudiados recibieron vacuna producida según técnicas que, en una forma u otra, diferían de las originalmente descritas y ensayadas por Fuenzalida y Palacios.

Finalmente, cabe destacar que en 1967 la tasa de accidentes neuroparalíticos por el uso de esta vacuna en América Latina fue sólo de 1 en 7,865 personas tratadas, en comparación con 1 en 2,844 con vacuna tipo Semple (WHO, IX World Survey of Rabies). Aparentemente, la CRL es tres veces más segura.

### Resumen

La vacuna de cerebro de ratón lactante fue desarrollada en 1955 y se ha convertido en la más comúnmente usada en América Latina para la inmunización antirrábica tanto de seres humanos como de animales. Es altamente inmunogénica y relativamente económica y fácil de producir. Además, no hay mielina presente en

el cerebro de los ratones de 7 a 9 días de edad usados para preparar la vacuna. Por consiguiente se la considera libre del factor inmunoencefalitogénico.

La enfermedad neurológica en el hombre, posterior a la profilaxis antirrábica con vacuna CRL, fue notificada por primera vez en Venezuela en 1967. Investigaciones subsiguientes revelaron la ocurrencia de complicaciones similares en otras partes de América Latina, y de otros seis casos anteriores a 1967. Desde 1964 hasta 1969, las notificaciones de accidentes neurológicos desarrollados luego de la administración de CRL totalizaron 40 casos. Ocho de ellos no son considerados en este informe: uno que puede haber sido rabia, y siete en los cuales no hubo evidencia concluyente de neuropatología. Los 32 casos restantes ocurrieron en ocho países, con mayor concentración en Venezuela. Los casos posteriores al tratamiento con CRL revelaron algunos contrastes notables con respecto a la patología observada luego de la administración de otros tipos de vacuna de tejido nervioso. Una gran proporción de los accidentes que siguieron a la vacunación con CRL fueron identificados como síndrome de Guillain-Barré.

Hubo una mayor cantidad de casos con

complicación del sistema nervioso periférico, y la tasa de mortalidad fue más alta en estos. Los accidentes ocurrieron en todos los grupos de edad de 0 a 59 años, y en ambos sexos. Los datos de incidencia no están disponibles, pero la evidencia indirecta sugiere que puede ser considerablemente mayor en personas de más de 15 años de edad. El número de días entre la administración de la primera dosis de vacuna y el comienzo de los síntomas varió de 4 a 25, con una mediana de 13. En por lo menos tres casos, los pacientes habían recibido vacuna en alguna ocasión anterior.

Hay evidencias en favor de la hipótesis de que los accidentes estarían asociados con la vacuna. El agente causal, que pudo ser un microorganismo patógeno, un producto tóxico o un alérgeno, no ha podido ser demostrado. Debe tenerse en cuenta, asimismo, que las modificaciones en los procedimientos de producción y manejo de la vacuna pueden estar produciendo cambios sutiles en el producto final. El número de casos asociados con CRL es bajo y los datos disponibles sobre América Latina indican que esa vacuna sería aparentemente casi tres veces más segura que la tipo Semple. □

## BIBLIOGRAFIA

- Appelbaum, E., Greenberg, M. y Nelson, J. "Neurological complications following antirabies vaccination". *J Amer Med Ass* 151:188-191, 1953.
- Assis, J. L. de, y Duchene, G. H. "Complicaciones neurológicas consecutivas a la vacunación antirrábica". *Arch Neurosiquiat* (São Paulo) 17:235-250, 1957.
- Fuenzalida, E. y Palacios, R. "Un método mejorado en la preparación de la vacuna antirrábica". *Bol Inst Bact Chile* 8:3-10, 1955.
- Gospavic, J., Milovanovic, D., Antonijevic, M. y Ercegovic, D. "Mielitis como una complicación consecutiva a la vacunación rábica". *Srpski Arh Celok Lek* 91:141-148, 1963.
- Greenberg, M. y Childress, J. "Vaccination against rabies with duck embryo and Semple vaccines". *J Amer Med Ass* 173:333-337, 1960.
- Laplane, R., Gravelleau, D. y Pham-Gia-Can. "Complicaciones parálíticas de la vacunación antirrábica". *Sem Hop Paris* 36:859-962, 1960.
- Latimer, F. R., Webster, J. E. y Gurdjian, E. S. "Neurological complications of rabies vaccine". *Arch Neurosiquiat* 65:1628, 1951.
- López Adaros, H. "Complicaciones neurológicas postvacunación antirrábica en Venezuela". *Rev Fed Med (Venezuela)* 17:34-35, 1967.
- Pait, C. F. y Pearson, H. E. "Rabies vaccine encephalomyelitis in relation to the incidence of animal rabies in Los Angeles". *Amer J Public Health* 39:875-877, 1949.
- Rodríguez Arias, B., Lamote de Grignon, C., Roca de Vinals, R. y Soler Dopff, C. "Patogenia de la encefalomiелitis postvacunación antirrábica". *Rev Neurol (Barcelona)* 98:807-814, 1958.
- Trejos, A., Lewis, V., Fuenzalida, E. y Larghi, O. P. *Laboratory investigations on neuroparalytic accidents associated with the administration of suckling mouse brain rabies vaccine.* (En preparación.)



Uchimura, I. y Shiraki, H, "A contribution to the classification and pathogenesis of demyelinating encephalomyelitis; with special reference to central nervous system lesions caused by preventive inocu-

lation against rabies". *J Neuropath Exp Neurol* 16:139-203, 1957.  
World Health Organization, IX World Survey of Rabies, 1967.

#### Posterior neurological complications following administration of anti-rabies vaccine from the brain of a lactating mouse (*Summary*)

The vaccine from the brain of lactating mice (BLM) was developed in 1955 and has become the most commonly used in Latin America for anti-rabies immunization, in humans as well as in animals. It is highly immunogenic and relatively economical and easy to produce. Moreover, there is no myelin present in the brains of mice at age 7 to 9 days, which are used in the preparation of the vaccine. Consequently, the immuno-encephalitogenic factor is considered to be absent.

Neurological illness in man, following anti-rabies prophylaxis with BLM vaccine, was noted for the first time in Venezuela in 1967. Subsequent investigations revealed the occurrence of similar complications in other parts of Latin America, and also of six previous cases prior to 1967. From 1964 to 1969, notification of neurological accidents developing after administration of BLM vaccine rose to 40 cases. Eight are not considered in this report: one which might have been rabies, and seven in which there was no conclusive evidence of neuropathology. The remaining 32 cases occurred in eight countries, with the highest concentration in Venezuela. Subsequent cases to the BLM treatment revealed marked contrasts as regards the pathology observed after administration of other types of vaccine in nervous tissue. A great proportion of the

accidents which followed vaccination with BLM vaccine were identified as Guillain-Barré syndrome.

There was a greater number of cases exhibiting complications of the peripheral nervous system, with a higher mortality rate. The accidents occurred in all age groups, from 0 to 59 years, and in both sexes. Incidence data are not available, but indirect evidence suggests that it can be considerably greater in those over 15 years of age. The number of days between the administration of the first dosage of vaccine and the onset of the symptoms varied from 4 to 25, with a median of 13. In at least three cases, the patients had been vaccinated on a previous occasion.

There is evidence in favor of the hypothesis that the accidents may be associated with the vaccine. The causal agent, which might be a pathogenic microorganism, a toxic product or an allergenic, has not been demonstrated. At the same time, it must be considered that the modifications in production methods and handling of the vaccine may be producing subtle changes in the final product. The number of cases associated with BLM vaccine is low, and the available data on Latin America indicate that this vaccine may be as much as three times as safe as the old Semple type vaccine.

#### Complicações neurológicas posteriores à administração de vacina anti-rábica de cérebro de rato lactante (*Resumo*)

A vacina de cérebro de rato lactante (CRL) foi desenvolvida em 1955 e converteu-se na mais comumente usada na América Latina para a imunização anti-rábica, tanto de seres humanos como de animais. É altamente imunogênica e relativamente econômica e fácil de produzir. Além disso, não há mielina presente no cérebro dos ratos 7 a 9 dias de idade usados para preparar a vacina. Por conseguinte, é considerada livre do fator imunoencefalitogênico.

A enfermidade neurológica no homem, posterior à profilaxia anti-rábica com vacina CRL, foi notificada pela primeira vez na Vene-

zuela em 1967. Investigações posteriores revelaram a ocorrência de complicações similares em outras partes da América Latina e de outros seis casos anteriores a 1967. De 1964 a 1969, as notificações de acidentes neurológicos ocorridos após a administração de CRL totalizaram 40 casos. Oito desses casos não são considerados neste relatório: um que pode haver sido raiva, e sete que não houve evidência conclusiva de neuropatologia. Os restantes 32 casos ocorreram em oito países, com maior concentração na Venezuela. Os casos posteriores ao tratamento com CRL revelaram alguns contrastes notáveis com respeito à patologia

observada após a administração de outros tipos de vacina de tecido nervoso. Uma grande proporção dos acidentes que seguiram à vacinação com vacina CRL foram identificados como síndrome de Guillain-Barré.

Houve uma maior quantidade de casos com complicações do sistema nervoso periférico, e a taxa de mortalidade foi mais alta nesses casos. Os acidentes ocorreram em todos os grupos de idade, de 0 a 59 anos, e em ambos os sexos. Os dados de incidência não são disponíveis, mas a evidência indireta sugere que pode ser consideravelmente maior em pessoas de mais de 15 anos de idade. O número de dias entre a administração da primeira dose da vacina e o comêço dos sintomas variou de 4 a 25, com

uma média de 13. Em pelo menos três casos, os pacientes haviam sido vacinados em ocasião anterior.

Há evidências em favor da hipótese de que os acidentes estariam associados à vacina. O agente causal, que pode ser um micro-organismo patogênico, um produto tóxico ou um alérgeno, não pôde ser demonstrado. Deve-se levar em conta, entretanto, que as modificações nos procedimentos de produção e manêjo da vacina possam estar produzindo modificações sutis no produto final. O número de casos associados com vacina CRL é baixo e os dados disponíveis sôbre a América Latina indicam que essa vacina seria aparentemente quase três vêzes mais segura que a vacina tipo Semple.

#### Complications neurologiques postérieures à l'administration du vaccin antirabique préparé à partir du tissu cérébral de souriceaux à la mamelle (*Résumé*)

Le vaccin préparé à partir du tissu cérébral de souriceaux à la mamelle a été mis au point en 1955 et est maintenant le vaccin le plus généralement utilisé en Amérique latine pour l'immunisation antirabique des hommes et des animaux. Il est hautement immunogène et relativement économique et facile à produire. En outre, aucune myéline se trouve dans le cerveau des souriceaux âgés de 7 à 9 jours qui sont utilisés pour la préparation du vaccin. On le considère donc dépourvu du facteur immunoencéphalitogène.

La névropathie chez l'homme, postérieure à la prophylaxie antirabique avec ce vaccin, a été notifiée pour la première fois au Venezuela en 1967. Des enquêtes ultérieures ont révélé l'existence de complications analogues dans d'autres parties de l'Amérique latine et de six autres cas antérieurement à 1967. De 1964 à 1969, les notifications d'accidents neurologiques qui se sont produits après l'administration du vaccin se sont élevés à 40 cas au total. Huit de ces cas ne sont pas considérés dans le présent rapport: un cas qui peut avoir été de la rage, et sept où on n'a pas de preuves concluantes de névropathie. Les autres 32 cas se sont produits dans huit pays, notamment au Venezuela. Les cas postérieurs au traitement avec ledit vaccin ont révélé quelques contrastes marquants en ce qui concerne les troubles observés après l'administration des autres types de vaccin préparés sur tissu nerveux. Une grande partie des accidents qui ont suivi l'admini-

nistration du vaccin préparé sur tissu cérébral de souriceaux ont été identifiés comme syndrome de Guillain-Barré.

Il y a eu un grand nombre de cas qui ont présenté des troubles du système nerveux périphérique, entraînant un taux de mortalité plus élevé. Les accidents se sont produits dans tous les groupes d'âge jusqu'à 59 ans et parmi les deux sexes. Les données relatives à l'incidence ne sont pas disponibles, mais des indications indirectes font penser qu'elle peut être considérablement plus élevée chez les sujets de plus de 15 ans. Le nombre de jours écoulés entre l'administration de la première dose de vaccin et le début de symptômes a varié de 4 à 25, avec une moyenne de 13. Dans au moins trois cas, le vaccin avait été administré aux malades à une occasion antérieure.

Il est donc permis de penser qu'il pourrait exister une certaine corrélation entre les accidents et le vaccin. L'agent causal, qui peut être un micro-organisme pathogène, un produit toxique ou un allergène, n'a pu être déterminé. Il faut également tenir compte du fait que les modifications qui se produisent au cours des procédés de production et de manipulation du vaccin peuvent causer des changements subtils dans le produit final. Le nombre de cas pouvant être rattachés au vaccin est faible, et les données disponibles concernant l'Amérique latine indiquent que le vaccin serait presque trois fois plus sûr que le type Semple.