

# Informe de la OMS sobre la aplicación intradérmica de vacunas antirrábicas<sup>1</sup>

Debido a su bajo costo, las vacunas antirrábicas a base de tejido nervioso son las más utilizadas en países en desarrollo, pese a la variabilidad de su potencia y al riesgo de complicaciones neurológicas. En esos países, donde tienen lugar más de 99% de todas las defunciones por rabia, es muy limitado el abastecimiento de vacunas modernas e inocuas, mientras que la demanda de buenos tratamientos para personas que han sufrido exposición al virus de la rabia es cada vez mayor. Si bien es cierto que el costo de las vacunas modernas está disminuyendo, actualmente excede el poder adquisitivo de una familia promedio en países de Asia y África.

La administración en distintos puntos del cuerpo de pequeñas dosis intradérmicas de vacunas antirrábicas elaboradas a partir de cultivos celulares de probada eficacia en personas mordidas por animales rabiosos reduce el costo de las vacunas modernas, que son inocuas y más potentes, y consigue una mayor producción de anticuerpos neutralizantes. En muchos países en desarrollo, sin embargo, estas vacunas se están administrando por vía intradérmica en condiciones inapropiadas y a dosis cuya eficacia no se ha comprobado.

En 1991, el Comité de Expertos de la OMS en Rabia recomendó seguir el protocolo de la Cruz Roja de Tailandia para la aplicación intradérmica de vacunas antirrábicas modernas a pacientes ya expuestos al virus causal. Dicho Comité también identificó los requisitos y las condiciones adecuadas para el uso de esta vía de administración. Sus recomendaciones fueron reevaluadas en enero de 1993 y se determinó que todavía no había que revisarlas.

Ante la notable acumulación de datos nuevos desde principios de 1993, la OMS se ha visto obligada a reevaluar la eficacia e inocuidad del método antedicho, cuyo uso debería reducir el número de defunciones por rabia. Sus recomendaciones sobre las distintas vacunas y los resultados experimentales que las sustentan se presentan en las páginas que siguen.

## EXPERIENCIAS RECIENTES CON DISTINTAS VACUNAS

### Vacuna purificada a base de embrión de pato

En las Filipinas se llevó a cabo un estudio prospectivo en 156 individuos con un riesgo bajo de

<sup>1</sup> Se basa en "Report of a WHO consultation on intradermal application of human rabies vaccines", documento elaborado por la Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OMS en ocasión de una reunión celebrada en Ginebra, Suiza, el 13 y 14 de marzo de 1995. (Documento WHO/Rab.Res/95.47).

exposición a la rabia que fueron asignados aleatoriamente a la administración intradérmica o intramuscular de vacuna de embrión de pato purificada (PDEV) a razón de 5,8 UI/mL. A 84 de los individuos se les administraron por vía intradérmica 0,2 mL de la vacuna reconstituida en cada región deltoidea los días 0, 3 y 7, y una sola dosis de 0,2 mL los días 30 y 90. El día 0 también se les administró inmunoglobulina antirrábica purificada de origen equino o humano. A los otros 72 se les administraron cinco dosis de la misma vacuna, según el régimen intramuscular estándar. A todos los pacientes se les tomó una muestra de suero los días 0, 7, 14, 30, 90, 180 y 365 y esta fue sometida a la prueba de inmunofluorescencia de enfoque rápido para medir los anticuerpos antivíricos neutralizantes.

Según los resultados, los títulos de anticuerpos obtenidos con la administración intradérmica de la PDEV fueron más altos que los obtenidos por la vía intramuscular al cabo de 7 y 14 días, pero más bajos al cabo de 30 y 90. En el caso de la seroconversión se observó un fenómeno similar, con un porcentaje mucho más alto al cabo de 7 días, ligeramente más alto al cabo de 14, idéntico al cabo de 30 y más bajo al cabo de 90. Nueve de los 156 individuos (cuatro de los vacunados por vía intramuscular y cinco del otro grupo) tuvieron reacciones adversas que se pudieron inhibir con antihistamínicos sin necesidad de hospitalización.

### **Vacuna purificada obtenida de células Vero y vacuna elaborada a partir de células diploides humanas**

Niños tailandeses de sexo masculino en buen estado de salud fueron asignados aleatoriamente a uno de dos regímenes: 1) 24 recibieron por vía intradérmica, según el esquema de administración 222011 de la Cruz Roja tailandesa, dosis de 0,5 mL de vacuna antirrábica purificada obtenida de células Vero (PVRV, 6,53 UI/dosis), y 2) 22 recibieron por vía intradérmica 1,0 mL de vacuna antirrábica derivada de células diploides humanas (HDCV, 6,52 UI/mL). El esquema 222011 de la Cruz Roja en Tailandia normalmente consiste en una inyección intradérmica de 0,1 mL en dos puntos distintos del cuerpo los días 0, 3 y 7 y en un solo punto los días 30 y 90.

Se midieron los títulos de anticuerpos antivíricos neutralizantes por medio de inmunofluorescencia de enfoque rápido los días 0, 7, 14, 30, 90, 180 y 365. Todos los niños fueron seronegativos el día 0. Solo uno (4%) de los que recibieron la HDCV mostró seroconversión ( $> 0,5$  UI/mL) al cabo de 7 días, mientras que todos los otros niños la mostraron al cabo de 14. Después de la primera quincena, los títu-

los de anticuerpos comenzaron a bajar progresivamente. Los títulos geométricos promedio de los niños en los dos grupos no mostraron diferencias significativas. De los niños que recibieron PVRV, 5, 5 y 36% tuvieron títulos de anticuerpos antivíricos neutralizantes  $< 0,5$  IU/mL los días 90, 180 y 365; en cambio, 4 y 9% de los que recibieron HDCV mostraron títulos similares los días 90 y 365. No se observaron efectos secundarios de importancia.

### **Vacuna purificada a base de células de embrión de pollo**

La vacuna purificada a base de células de embrión de pollo (PCEC) de elaboración alemana se administró por vía intradérmica según el esquema 222011 de la Cruz Roja tailandesa (menos la última inyección) a siete miembros de una familia que había tenido un perro rabioso en su domicilio. Dos de los vacunados (niños de 9 y 15 años) tuvieron títulos de anticuerpos antivíricos neutralizantes de 0,10 IU/mL el día 7. Todos los familiares mostraron títulos elevados los días 14, 28, 56, 180 y 365, a pesar de haber recibido la última dosis de vacuna purificada el día 30.

Se aplicó el mismo esquema a jóvenes que estudiaban veterinaria y medicina. La administración de la PCEC, con o sin inmunoglobulina humana antirrábica, indujo la producción de anticuerpos antivíricos neutralizantes al cabo de 14, 28, 90, 180 y 365 días. Dicha inmunoglobulina no mostró ningún efecto supresor en la estimulación de anticuerpos.

La PCEC se ha aplicado por vía intradérmica en cuatro hospitales municipales tailandeses y los resultados han sido alentadores. En un estudio efectuado en 1994 y 1995 en el Hospital de Songkla, cinco lotes de la vacuna se compraron en el mercado local y se administraron, según el esquema 222011, a 40 individuos expuestos al virus de la rabia. Se obtuvieron muestras de suero de 18 de estos individuos, dos de los cuales habían sido vacunados previamente. Todos los individuos vacunados tuvieron títulos elevados de anticuerpos antivíricos neutralizantes al cabo de 14 días (título geométrico promedio = 4,95 UI/mL; IC95%: 3,64 a 6,73 UI/mL; recorrido: 2,89 a 10,53 UI/mL). Los lotes de vacuna disponibles en Tailandia tuvieron valores antigénicos superiores a 5 UI por dosis.

### **Vacuna de embrión de pollo de fabricación japonesa y vacuna de embrión de pato**

Para estudiar la inmunogenicidad de la vacuna purificada a base de embrión de pato, se aplicó el esquema 222011 de la Cruz Roja tailandesa, usando

dos dosis intradérmicas distintas (0,1 mL o 0,2 mL en cada sitio de inyección). Se observó gran variación en los títulos de anticuerpos antivíricos neutralizantes después de la dosis de 0,1 mL, pero la respuesta fue satisfactoria cuando se aplicaron 0,2 mL, con o sin inmunoglobulina humana antirrábica.

En un hospital tailandés se puso a prueba la inmunogenicidad de una PCEC de fabricación japonesa que se usa para tratar a individuos expuestos al virus de la rabia. La vacuna se administró por las vías intradérmica e intramuscular y los resultados se compararon con los obtenidos con la PVRV administrada según el esquema 222011 de la Cruz Roja. Los títulos geométricos promedios obtenidos los días 7 y 14 fueron muy similares y al cabo de 14 días se aproximaban a 5 UI/mL. Después del tratamiento intramuscular se obtuvieron títulos de anticuerpos antivíricos neutralizantes de esta misma magnitud los días 30 y 90, mientras que con la administración intradérmica los títulos geométricos promedio bajaron, aunque al cabo de 90 días seguían siendo mayores de 1 UI/mL.

## FRACASOS RECIENTES EN TAILANDIA

La frecuencia de rabia humana en Tailandia ha venido disminuyendo progresivamente. En 1980 se registraron 370 defunciones por esta causa (0,78 por 100 000 habitantes), mientras que en 1993 las defunciones registradas fueron 93 (0,16 por 100 000 habitantes). Tailandia ha adoptado, como medida preventiva, la política de aumentar la disponibilidad de tratamientos adecuados para personas que han sufrido exposición al virus de la rabia. De acuerdo a las actividades de vigilancia llevadas a cabo en la actualidad, la frecuencia de fracasos es de uno en 26 000 tratamientos.

En el período de 1980 a 1986 se registraron 12 defunciones humanas por rabia, pese a la administración de un tratamiento a base de vacunas derivadas de cultivos celulares. Cuando se examinaron los motivos, los más frecuentes fueron el atraso del tratamiento, el cuidado inadecuado de la herida y la omisión de la inmunoglobulina antirrábica en individuos con mordeduras grandes.

En 1993 las actividades de vigilancia revelaron cuatro casos de rabia en humanos (tres niños y un adulto) que habían recibido el tratamiento. Todos habían sufrido mordeduras extensas. En 1994, una niña murió de rabia 17 días después de haber sufrido mordeduras de perro en la cara. Las heridas habían sido lavadas con jabón y yodo y suturadas a las 6 horas del ataque. La paciente desarrolló síntomas de encefalitis el décimo día y recibió en dos lugares, por vía intradérmica, 0,1 mL de PCEC los

días 0, 3 y 7, pero hubo una demora de 25 horas antes de la administración de inmunoglobulina antirrábica de origen equino (40 UI/kg, la mitad en las heridas y la otra mitad en la región glútea).

## ALGUNOS TRATAMIENTOS INTRADÉRMICOS BARATOS

En muchos países donde la rabia es endémica (particularmente en África, India y ciertas zonas de Asia Sudoriental) hay escasez de vacuna antirrábica de cualquier tipo, los pacientes expuestos al virus de la rabia no siempre terminan el régimen de tratamiento y la inmunoglobulina antirrábica no se puede conseguir. Es necesario tomar en consideración estas limitaciones a la hora de diseñar un régimen de vacunación "ideal", es decir, que requiera una cantidad mínima de vacuna y pocas visitas al consultorio, que confiera inmunidad en muy poco tiempo, y que sea barata, eficiente, inocua y sencilla.

El esquema 222011 de la Cruz Roja tailandesa y el régimen 804011 que se administra por vía intradérmica en ocho puntos del cuerpo<sup>2</sup> cumplen con todos los requisitos, pero han sido aplicados en muy pocos lugares y solamente por personal experto. El volumen de la dosis intramuscular estándar varía según el producto y algunos fabricantes están cambiando el tamaño de las ampollas de 1 a 0,5 mL. Se torna necesario modificar los regímenes intradérmicos de manera que se apliquen por igual a todas las vacunas recomendadas en zonas donde el abastecimiento de vacunas es limitado y donde no hay inmunoglobulina antirrábica.

El esquema 804011 en ocho puntos del cuerpo evoca una respuesta de anticuerpos neutralizantes que no se suprime con la administración de inmunoglobulina antirrábica humana y en un ensayo clínico confirió protección a pacientes que habían sido mordidos por perros con rabia confirmada.

## ASPECTOS TÉCNICOS Y NORMATIVOS

Sobre la base de una revisión técnica efectuada en 1992 por el Comité Asesor Nacional en Materia de Vacunación, el Ministerio de Salud Pública de Tailandia ha emitido una nueva recomendación para la inmunización profiláctica contra la rabia.

<sup>2</sup> El día 0 se administra por vía intradérmica 0,1 mL de vacuna antirrábica a base de células humanas diploides en ocho puntos distintos, que han de situarse en la zona deltoidea, muslos anteriores, región supraescapular y cuadrante inferior del abdomen. El día 7 se aplican cuatro inyecciones intradérmicas de 0,1 mL en la zona deltoidea y en los muslos anteriores, y los días 28 y 90 se administra un solo refuerzo de 1 mL por vía intradérmica.

Esta consiste en la administración de vacuna Essen estándar por vía intramuscular o del régimen intradérmico de la Cruz Roja tailandesa. El Ministerio también recomienda que el tratamiento de individuos expuestos al virus de la rabia se efectúe en hospitales dotados de personal bien adiestrado.

Según datos preliminares, en 1992 y 1993 se administraron 15 000 y 30 000 tratamientos, respectivamente, a personas expuestas, casi todos en la Cruz Roja. La mayor parte de los fracasos notificados ocurrieron en personas que recibieron un régimen intramuscular. El régimen intradérmico ha resultado económico y útil para prevenir la escasez de vacuna.

### **Recomendaciones actuales del Comité de Expertos de la OMS sobre el tratamiento intradérmico**

En septiembre de 1991, el Comité de Expertos de la OMS en Rabia recomendó el uso de la vía intradérmica para el tratamiento de personas expuestas al virus que produce la enfermedad. El tratamiento recomendado fue el 222011 de la Cruz Roja tailandesa, aplicable con cualquier vacuna moderna derivada de cultivos celulares o material embrionario con una potencia mínima de 2,5 UI por dosis.

La recomendación fue reevaluada en 1993. Aunque en ese momento no se juzgó necesario revisarla, el Comité recomendó efectuar ensayos adicionales con el régimen prescrito, con y sin inmunoglobulina antirrábica y con vacunas distintas de la elaborada a partir de células Vero purificadas. Para evitar cualquier variabilidad debida al uso de diferentes lotes de vacuna, también recomendó el uso de vacunas de baja potencia en los ensayos clínicos. Para fines de comparación, el Comité propuso una segunda vacuna administrada según un régimen de comprobada eficacia. Por último, el grupo de expertos recomendó no usar vacunas nuevas con los esquemas de vacunación habituales o con esquemas más recientes sin antes haber revisado cuidadosamente los resultados de ensayos efectuados específicamente con esas vacunas o esquemas.

### **Pautas de la OMS sobre la administración intradérmica de vacunas antirrábicas a pacientes expuestos al virus de la rabia**

En zonas tropicales donde la rabia canina es endémica, donde la exposición a animales con rabia es frecuente, y donde la vacuna, los recursos monetarios y la inmunoglobulina antirrábica escasean, se

sabe muy poco sobre la aplicación intradérmica correcta de vacunas a base de cultivos tisulares para el tratamiento de personas que han sido expuestas al virus de la rabia. Por consiguiente, el Comité de Expertos de la OMS ha propuesto que se publiquen instrucciones muy precisas sobre los métodos de tratamiento intradérmico autorizados en la actualidad y sobre las precauciones que deben observarse para prevenir la infección vírica cruzada y la contaminación de vacunas envasadas en ampollas que contienen más de una dosis.

### **El futuro de las investigaciones sobre el tratamiento antirrábico**

Es necesario idear nuevos esquemas de vacunación para productos envasados en ampollas de 0,5 mL. La inmunogenicidad de cualquier esquema nuevo deberá investigarse primero mediante ensayos clínicos en pacientes sin ninguna exposición al virus de la rabia y después en pacientes ya expuestos. A continuación se detallan los aspectos que más urge investigar.

- la inmunogenicidad conferida por la administración inicial en cuatro puntos del cuerpo de 0,1 mL de vacuna, según el esquema 40202 (los días 0, 7 y 28), usando todo el contenido de la ampolla de 0,5 mL el día 0;
- el efecto de dosis más pequeñas (0,05 mL/sitio) colocadas en ocho puntos del cuerpo, usando toda la ampolla de 0,5 mL el día 0;
- la eficacia clínica del régimen que haya dado los mejores resultados en las pruebas de inmunogenicidad;
- la función de otras respuestas inmunitarias inducidas por vacunas antirrábicas, tales como la inmunidad mediada por células, la función de las células asesinas naturales, las citoquinas y los anticuerpos no neutralizantes compuestos de proteína N;
- el efecto de la cloroquina y de la seropositividad a virus de la inmunodeficiencia humana en la respuesta inmunitaria inducida por la administración de vacuna antirrábica a personas expuestas al virus causal; y
- la posibilidad de sustituir una vacuna por otra.

Además de todo lo anterior, es preciso 1) estandarizar los resultados de la inmunofluorescencia de enfoque rápido en distintos laboratorios y seguir buscando una prueba mejor; 2) estudiar la farmacocinética de la inmunoglobulina antirrábica de origen equino por medio de un inmunoensayo enzimático sensible y capaz de detectar concentraciones

séricas muy pequeñas; 3) seguir buscando un sustituto para la inmunoglobulina antirrábica, que escasa cada vez más y 4) crear un esquema de tratamiento con una sola dosis de vacuna de liberación lenta para personas expuestas al virus de la rabia.

## CONCLUSIONES

El tratamiento profiláctico de personas expuestas al virus de la rabia se aplicaría con más frecuencia en todas partes del mundo si se pusieran en práctica regímenes intradérmicos. Su inmunogenicidad es comparable a la de los esquemas intramusculares y su eficacia e inocuidad son mucho mayores que las de vacunas derivadas de tejido nervioso.

Aunque la vía intramuscular usada en un principio se considera la más idónea para el tratamiento de personas expuestas al virus de la rabia, no es la mejor para la administración de una sola dosis de vacuna el día 0. El método intradérmico tiene ventajas, especialmente en países en desarrollo donde no hay inmunoglobulina antirrábica. Entre otras cosas, carece de contraindicaciones.

Las agencias reguladoras nacionales son las llamadas a tomar la decisión final sobre el uso de la profilaxis intradérmica en personas expuestas al virus de la rabia. Es muy importante que dichas agencias diseminen información al público por medio de los profesionales de la salud, con el apoyo de consejeros locales o provinciales fáciles de localizar en situaciones en que se necesite su asesoramiento.

En algunas áreas, el paciente paga por la vacuna 10 o más veces lo que cobra el fabricante. El Comité de Expertos de la OMS ha decidido, por unanimidad, que los gobiernos no deben cobrar impuestos por productos farmacéuticos importados de carácter esencial y capaces de salvar la vida a una persona.

En países de Asia, 99% de los tratamientos profilácticos administrados a personas expuestas al virus de la rabia consisten en la vacuna solamente,

y en otras partes del mundo, la inmunoglobulina antirrábica se administra junto con el tratamiento profiláctico en solo 9% de los casos. No obstante, la inmunoglobulina es parte esencial de la profilaxis en pacientes con mordeduras peligrosas (en la cabeza, el cuello y las manos), siempre que esté disponible.

Finalmente, la administración de inmunoglobulina antirrábica ha ocasionado problemas que han llevado al Comité de Expertos a emitir algunas recomendaciones. Constituyen ejemplos la infiltración insuficiente de las heridas en niños pequeños con mordeduras extensas; la necrosis del sitio de la inyección debido a la presión ejercida por un exceso de líquido intradérmico; y la pérdida de inmunoglobulina durante la infiltración de las heridas. Ya que no se ha comprobado que las pruebas de sensibilidad en la piel o en las conjuntivas sirvan para pronosticar reacciones anafilácticas o enfermedad del suero, y dada la posibilidad de que induzcan hipersensibilidad, su uso se desaconseja.

Para eliminar estos problemas, el Comité de Expertos recomienda, primero, diluir la inmunoglobulina antirrábica con solución salina estéril hasta duplicar o triplicar su volumen original si se trata de un niño pequeño. Con esto se obtiene suficiente líquido para infiltrar todas las heridas adecuadamente. No se aconseja aumentar la dosis total de inmunoglobulina, ya que ello puede redundar en una supresión de los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna.

Se puede evitar el efecto necrotizante de un exceso de líquido en el sitio de la inyección si se limita a un mínimo la infiltración de las heridas en lugares con abundancia de tejido, como la yema del dedo. Si ocurre una pérdida de inmunoglobulina durante la infiltración de las heridas, se debe estimar y reemplazar el volumen perdido. Cuando sobra inmunoglobulina después de haberse infiltrado todas las heridas, se puede administrar la cantidad sobrante en la superficie ventral de los muslos, pero nunca en la región glútea, ya que no siempre es posible penetrar hasta el tejido muscular.