

SEGURIDAD DE LA VACUNA ANTIRRÁBICA CRL DE USO EN HUMANOS

Ricardo López Ingunza^a

Debido al alto índice de letalidad de la rabia, es de suma importancia la prevención de la enfermedad a través de la vacunación antirrábica.

Varios tipos de vacuna contra la rabia han sido usados desde que Pasteur desarrolló la primera hace más de un siglo (1885). No obstante, pese a los avances logrados en los últimos tiempos en la producción de diferentes tipos de vacuna y sueros para la profilaxis de la rabia, en la actualidad ninguno de estos productos es totalmente inocuo para el hombre.

En la actualidad, las vacunas en cultivo celular (células diploides o células vero) son consideradas como la mejor vacuna antirrábica, teniendo en cuenta su alta eficacia y baja incidencia de reacciones adversas, pero es muy cara y poco disponible en países en desarrollo como el nuestro. En América Latina, la vacuna antirrábica usando virus cultivado en cerebro de ratón lactante (CRL), para uso humano, es usado como alternativa, dada su comparable eficacia (aunque requiere mayor número de dosis) y menor costo.

El Instituto Nacional de Salud produce esta vacuna consistente en una suspensión de tres cepas de virus fijo: CVS (*Challenge Virus Standard*), 51 y 91, que usa como medio de multiplicación el cerebro de ratón lactante (CRL), a partir de un día de nacidos, como agente inactivante la propiolactona o luz ultravioleta y como preservantes tiomersal y fenol. Su procesamiento se basa en la técnica de Fuenzalida-Palacios, cumpliendo con las normas nacionales y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y es sometida a rigurosos controles de calidad en cuanto a esterilidad, inocuidad y potencia¹.

Reacciones adversa a la vacuna de CRL

Las vacunas pueden producir reacciones pos-vacunales que pueden ser clasificadas en locales, sistémicas o neurológicas.

Reacciones locales: Son las más frecuentes, el dolor es la primera sensación, seguido de hiperestesia, eritema y prurito en la zona de aplicación, ocasionalmente se acompaña de adenopatía regional.

Reacciones sistémicas: Se puede presentar cefalea, malestar general, fiebre, escalofríos, mareos y exantema.

Reacciones neurológicas: Dado que la vacuna contiene tejido neural y potencialmente mielina, puede ocasionar fenómenos inmunoalérgicos, con reacciones neuroparalíticas como efecto final, las cuales pueden ser: mielitis transversa, neuritis periféricas, polineuritis, encefalitis. Se estima que en 1:8000 tratamientos, se ha reportado con menos frecuencia: Síndrome de Guillain-Barré y parálisis ascendente de Landry.

Con relación a la frecuencia de reacciones adversas locales y sistémicas, ha sido publicada muy poca información actual. Los datos encontrados en América Latina revelan que el eritema, urticaria / prurito y linfadenopatía ocurre en 2/3, 1/3 y 1/4 individuos que son vacunados, respectivamente².

En un estudio realizado en 648 pacientes vacunados, 6% presentó sensibilidad inmediata (urticaria), un 15% edema, eritema e induración del sitio de inyección, el 1% reacciones sistémicas (fiebre, cefalea y náuseas)³.

En otra investigación donde se evaluaron 700 pacientes inmunizados con vacuna fuenzalida se detectó en 20%, reacciones sistémicas con

^a Centro Nacional de Productos Biológicos, INS. Lima-Perú.

cefalea, malestar general, fiebre, adenopatías locales o generalizadas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc.⁴.

Un reciente estudio brasileño determinó que en 1004 vacunados se encontró cefalea y dolor local como las reacciones locales más frecuentes (125/1000) y no se encontró ninguna reacción neurológica (Tabla 1)⁵.

Según estudios, el desarrollo de reacciones adversas está en relación directa con la edad del paciente y el número de dosis de vacuna (más frecuente en niños y en aquellos que recibieron más de cinco dosis).

Otros factores de riesgo son: alergia personal o familiar, enfermedades crónicas como nefritis y hepatopatías, alcoholismo, esfuerzo físico o exposición al sol.

A pesar de la rareza de las reacciones neurológicas, se espera que pocos casos de reac-

ciones adversas neurológicas ocurran dado el gran número de individuos que requieren profilaxis por año en América Latina.

En nuestro país, pese a su uso masivo, esta reacción adversa jamás ha sido notificada.

Según las revisiones bibliográficas en países de América Latina se ha encontrado lo siguiente: Estudios en Brasil encontraron un caso de reacción neurológica en 648³ y 8758⁶ individuos sometidos a profilaxis postexposición

En una serie cubana (1981-1999) de 3392 pacientes con profilaxis postexposición se encontraron cuatro reacciones neurológicas: un paciente con síndrome de Guillain-Barré y parálisis ascendente de Landry que falleció por paro respiratorio (11 días), dos pacientes con meningoencefalitis a predominio encefálico, que se recuperaron sin secuelas (siete y nueve días, respectivamente) y un paciente con encefalomielitis que dejó secuelas motoras al paciente (diez días)⁷.

En general, la reducción de frecuencia de reacciones a la vacuna antirrábica pudiera estar relacionada con mejora en la técnica de su producción.

La rabia aun siendo una enfermedad letal y más frecuente en países en vías de desarrollo, es una de las enfermedades huérfanas, por lo que cada vez han ido perdiendo apoyo y no son muy atractivas para el mercado. En ese contexto los Estados de estos países deben seguir asumiendo, como lo vienen haciendo, la producción de vacunas en suficiente número y con la calidad necesaria de acuerdo con estándares internacionales. En el caso del Perú, el INS tiene la iniciativa de lograr un cambio tecnológico para su producción en cultivo de células VERO, la cual será útil no sólo para humanos, sino también para la prevención de la rabia en canes.

Hasta que estas vacunas, o las producidas en células diploides humanas, puedan estar disponibles, la vacuna CRL sigue siendo una buena

Tabla 1. Incidencia de eventos adversos en 1000 individuos que se les aplicó la vacuna Fuenzalida-Palacios después de ser mordidos por un animal, Uberlandia, Brasil 1997-1998.

Evento adverso	Tiempo después de la vacuna (días)	
	10-15	30-40
Local (en o cerca del sitio de inyección)		
dolor	236	86
prurito	275	102
edema	279	70
eritema	190	50
Sistémicos		
cefalea	124	79
fiebre	76	32
insomnio	64	48
nauseas	43	16
mialgias	42	20
rash urticariforme	32	39
linfadenopatía	26	7
artralgia	21	11

Fuente: Bonito RF (2004)⁵

opción para la profilaxis de la rabia, desde que se inició su uso en el Perú hasta el momento, ha sido eficaz y segura. Mientras se la use, siguen siendo necesarios los estudios de farmacovigilancia para mejorar la estimación y la ocurrencia de reacciones adversas, particularmente de aquellas neurológicas, en diferentes grupos y poblaciones, como también debe hacerse con cualquier otro producto biológico de uso en humanos.

Referencias bibliográficas:

1. **Instituto Nacional de Salud.** Vacuna antirrábica inactivada cultivada en cerebro de ratón lactante (inserto).
2. **Kumate J.** Inmunidad, inmunización, vacunas. Ciudad de México: Ediciones Medicas del Hospital Infantil de México; 1977. p. 191-210.
3. **Zaneti CR, Favoretto SR, Tino MS, Valentini EJ, Pereira Octavio AC.** Reducid Schedule of Human antirabies immunization with fuenzalida-Palacios vaccine. *Rev Inst Med Trop Saõ Paulo* 1995; 31(1): 23-27.
4. **Tavares Neto J, Supúlveda CA.** Tratamiento antirrábico con vacuna de tipo fuenzalida-Palacios. *Bol Oficín Sanit Panam* 1994; 90(3): 30-36.
5. **Bonito RF, de Oliveira NM, Nishioka Sde A.** Adverse reactions associated with a Fuenzalida-Palacios rabies vaccine: A quasi-experimental study. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(1): 7-9.
6. **García RCM, Vasconcellos SA, Sakamoto SM, Lopez AC.** Análise de tratamento anti-rábico humano pós-exposição em região da Grande São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública* 1999; 33: 295-301.
7. **Suárez M, Díaz F, García E, Sevilla B.** Evaluación de las manifestaciones clínicas en pacientes con reacciones a la vacuna o suero antirrábico en la provincia de Ciego de Avila (Cuba). *Rev Clin Esp* 2004; 204(3):139-44.

PUBLICACIONES DE LOS INVESTIGADORES DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD 2000- 2005

Percy Mayta-Tristán^a

El Instituto Nacional de Salud tiene como misión la promoción, desarrollo y difusión de la investigación científico-tecnológica para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población¹.

Como a toda entidad científica, se la evalúa midiendo su productividad a través del número de publicaciones de artículos en revistas indizadas², sin embargo, en informes previos sobre la producción científica peruana, no aparecen datos sobre el INS o son muy escasos³⁻⁵, esto se debe a que hay un mal registro de la filiación por parte de los autores, que no permite ubicar en forma adecuada la institución o país de origen, lo que disminuye aún más el número de publicaciones que tiene una determinada institución⁶⁻⁷.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de los artículos publicados por autores del Instituto Nacional de Salud en revistas indizadas durante el periodo 2000-2005.

Para ello, se hizo una búsqueda inicial en las bases de datos LIPECS, LILACS, MEDLINE y SciELO (toda la colección) con los términos "Instituto Nacional de Salud" & "Perú" o "Lima" limitando según el año de publicación desde el 2000 al 2005; sin embargo, la captación de estudios fue bastante irregular, debido a que la base de datos Medline sólo consigna los datos de filiación del autor corresponsal⁸, así mismo, por experiencia anterior, se sabía que muchos autores del INS colocan en forma errónea su filiación, por lo que bajo este sistema de búsqueda era difícil poder rescatar todos los artículos de los investigadores, y por último en muchos casos obvian su filiación del INS colocando sólo las universidades en las cuales enseñan^{5,6}.

Esto implicó la necesidad de ampliar la estrategia de búsqueda usando el "Google Académi-

^a Oficina de Publicaciones, OGIS/INS. Lima-Perú.