

Documento de posición de la OMS sobre las vacunas antirrábicas, 6 de agosto de 2010

Clasificación de la calidad de los datos de investigación

Cuadro I. Eficacia de las vacunas antirrábicas derivadas de cultivos de tejidos*

Entorno: Mundial

Pregunta: ¿Qué datos de investigación apoyan que las vacunas antirrábicas derivadas de cultivos celulares, utilizadas según las recomendaciones de la OMS, son eficaces contra la rabia o inducen anticuerpos contra el virus de la rabia después de la vacunación intramuscular o intradérmica?

Conclusión: Hay datos de investigación de gran calidad en el sentido de que las vacunas antirrábicas derivadas de cultivos celulares, cuando se utilizan según las recomendaciones de la OMS, son eficaces contra rabia o la inducen anticuerpos contra el virus de la rabia después de la vacunación intramuscular o intradérmica.

*Esta denominación abarca las vacunas antirrábicas derivadas de cultivos celulares a base de células diploides humanas (HDCV), células Vero (PVRV), células de embrión de pollo (PCECV o PCEC), células renales de criceto (PHKCV) y células de embrión de pato (PDEV).

Evaluación de la calidad						Resumen de los resultados
N.º de estudios	Diseño	Limitaciones	Falta de congruencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Calidad
21	De observación ¹	No son importantes	No son importantes	La mayoría de los estudios aportan datos serológicos ²	No es importante	Alta ³

¹Todos los estudios sobre la eficacia provienen de estudios de observación, pues, obviamente, los estudios comparativos con placebo son inaceptables en una enfermedad mortal como la rabia. De ordinario, en este sistema de clasificación los datos provenientes de estudios de observación solo se consideran de baja calidad.

²La mayor parte de los 21 estudios presentan datos indirectos de eficacia basándose en las determinaciones de la concentración de anticuerpos neutralizantes después de la vacunación.

³La clasificación de los datos de investigación ha pasado de baja calidad a alta calidad porque un número elevado de publicaciones muestran uniformemente una eficacia excelente con el uso de vacunas derivadas de cultivos celulares que son de distintos tipos y se aplican por la vía intramuscular y también la intradérmica.

Las pruebas directas de la eficacia de las vacunas antirrábicas derivadas de cultivos celulares (administradas conjuntamente con la inmunoglobulina antirrábica, cuando esta se consigue) son aportadas por varios autores. Así, *Bahmanyar M et al (1976)* informaron que no hubo casos de rabia en 47 personas que recibieron la HDCV después de haber sufrido mordeduras graves por perros o lobos rabiosos. En Tailandia, *Quiambao BP et al (2005)* no observaron casos de rabia durante un año de seguimiento posterior a la administración de la PCEC por vía intradérmica a 113 personas con exposición de la categoría III.

Chutivongse S et al (1988) no notificaron ningún caso de rabia después de la administración de la PVRV por vía intramuscular o intradérmica a 566 niños tailandeses con exposición comprobada a animales rabiosos. De modo parecido, en China 171 pacientes con exposición grave a la rabia seguían vivos 6 meses después de la administración de la PVRV después de la exposición (*Wang 2000*). Se han efectuado varios otros estudios sobre el terreno para evaluar los resultados clínicos de la PVRV, por la vía intramuscular o intradérmica, en la profilaxis posterior a la exposición de casos comprobados de rabia (*Suntharasamai 1986, Chutivongse 1990, Sehgal 1994, Jaijaroensup 1998, Quiambao 2008*). Durante los periodos de seguimiento respectivos no hubo casos de rabia.

Las comprobaciones indirectas de la eficacia de las vacunas antirrábicas derivadas de cultivos celulares proceden de un número elevado de estudios serológicos. Hasta la fecha, no se han notificado casos de rabia en personas cuyo título de anticuerpos neutralizantes es de 0,5 UI/ml o mayor. En las personas sanas, los títulos por encima de este valor mínimo se alcanzan prácticamente en el 100% de los vacunados que completan el calendario de vacunación recomendado por la OMS después de la exposición (*WHO Expert Consultation on Rabies First Report, 2004*). *Morris J. et al (2006)*, que revisaron 10 estudios de cohorte prospectivos acerca de dichas vacunas, constataron que una año después de la primovacunación (3 dosis por vía intramuscular) entre 87,9% y 100 % de los vacunados tenían concentraciones de anticuerpos antirrábicos $\geq 0,5$ UI/ml. *Ranney M et al (2006)* demostraron que de 38 viajeros que habían recibido profilaxis anterior a la exposición (con HDCV o PVRV) entre 1 y 5 años antes, 37 presentaban títulos de anticuerpos neutralizantes $\geq 0,5$ UI/ml. Los títulos de anticuerpos contra el virus de la rabia no se vieron influidos por el tipo de vacuna, el método de administración, el número de vacunaciones ni el tiempo transcurrido desde la vacunación. De modo parecido, *Ajjan N. et al (1989)* comprobaron una capacidad inmunógena excelente tanto de la HDCV como de la PVRV en 144 voluntarios después de la profilaxis anterior a la exposición con la HDCV o la PVRV.

Anderson LJ et al (1980) utilizaron la HDCV (y la antiglobulina humana el día 0) por vía intramuscular para la profilaxis posterior a la exposición y comprobaron que, el día 42, las 87 personas vacunadas tenían concentraciones de anticuerpos neutralizantes $> 0,5$ UI/ml. *Nicholson KG et al (1978)* estudiaron la respuesta de anticuerpos tras la aplicación de la HDCV por vía intramuscular o intradérmica a 77 personas. En todas ellas se detectó dicha respuesta después de una sola dosis de la vacuna. A los 2, 3 y 12 meses, la media geométrica de los títulos era dos veces mayor en quienes habían sido vacunados por vía intramuscular que en los vacunados por vía intradérmica, pero la respuesta de anticuerpos a una dosis de refuerzo fue semejante con independencia de la vía de administración de la primovacunación.

Sehgal S et al (1995) realizaron una revisión de las respuestas inmunitarias conseguidas con la PCEC por vía intramuscular en un periodo de 10 años y abarcando tanto ensayos controlados como ensayos sobre el terreno e incluyendo la profilaxis anterior y la posterior a la exposición. La totalidad de las 1375 personas vacunadas produjeron respuestas de anticuerpos satisfactorias. *Vodopija I et al (1999)* estudiaron a 47 personas que habían recibido la vacuna PCEC por vía intramuscular después de la exposición. Todas produjeron anticuerpos neutralizantes a las 2 semanas de la vacunación, y lo mismo ocurrió cuando la inmunoglobulina antirrábica humana se administró al mismo tiempo que la primera dosis de la vacuna. *Charanasri U et al (1992)* compararon la aplicación intramuscular e intradérmica de la PCECV en 100 voluntarios; comprobaron la aparición de anticuerpos en todos ellos el día 14 y durante todo el año de observación. De modo parecido, *Briggs DJ et al (2000)* compararon la respuesta inmunitaria a la PCECV y la PVRV administradas por la vía intradérmica o intramuscular a 211 personas cuya exposición encajaba en las categorías II o III. Los vacunados produjeron anticuerpos con independencia de la vía de administración. Al cabo de 14 días, la mediana del título de anticuerpos en 59 pacientes vacunados por vía intradérmica con PCECV era equivalente al título de los que había recibido PVRV.

Tanterdtham S et al (1991) comprobaron la presencia de anticuerpos neutralizantes 2 semanas después de la vacunación con PCECV y a lo largo de los 16 meses de observación en las 29 personas que habían sido vacunadas por vía intradérmica después de la exposición. *Suntharasamai P et al (1994)* comprobaron que la PCECV por vía intradérmica había tenido una excelente capacidad inmunógena, tanto si se administraba junto con la inmunoglobulina antirrábica humana como si no, en 133 personas que recibieron profilaxis posterior a la exposición; los autores observaron que la inmunoglobulina antirrábica humana no suprimía la respuesta inmunitaria en forma considerable. Por el contrario, *Pappaioanou M et al (1986)* demostraron que la administración concomitante de cloroquina puede menguar la respuesta de anticuerpos a la primovacunación intradérmica con HDCV.

Referencias

- Ajjan N, Pilet C. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. *Vaccine*. 1989 Apr;7(2):125-8.
- Anderson LJ, Sikes RK, Langkop CW, Mann JM, Smith JS, Winkler WG, Deitch MW. Postexposure trial of a human diploid cell strain rabies vaccine. *J Infect Dis*. 1980 Aug;142(2):133-8.
- Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S, Mohammadi M, Koprowski H. Successful protection of humans exposed to rabies infection. Postexposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum. *JAMA*. 1976 Dec 13;236(24):2751-4.
- Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U, Sirikwin S, Dumavibhat B, Tongswas S, and Wasi C. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bull World Health Organ*, 2000, 78:693-8.
- Chutivongse S, Wilde H, Supich C, Baer GM, Fishbein DB. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination. *Lancet*. 1990;335(8694):896-8.
- Chutivongse S, Supich C, Wilde H. Acceptability and efficacy of purified verocell rabies vaccine in Thai children exposed to rabies. *Asia Pac J Public Health*, 1988, 2:179-184.
- Charanasri U, Meesomboon V, Kingnate D, Samuthananon P, Chaeychomsri W. Intradermal simulated rabies postexposure prophylaxis using purified chick embryo rabies vaccine. *J Med Assoc Thai*. 1992 Nov;75(11):639-43.
- Jaijaroensup W, Lang J, Thipkong P, *et al*. Safety and efficacy of purified Vero cell rabies vaccine given intramuscularly and intradermally. (Results of a prospective randomized trial). *Vaccine*. 1998;16(16): 1559-62.
- Morris J, Crowcroft NS. Pre-exposure rabies booster vaccinations: a literature review. *Dev Biol (Basel)*. 2006;125:205-15.
- Nicholson KG, Turner GS, Aoki FY. Immunization with a human diploid cell strain of rabies virus vaccine: two-year results. *J Infect Dis*. 1978 Jun;137(6):783-8.
- Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW, Schwartz IK, Campbell GH, Sumner JW, Patchen LC, Brown WJ. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med*. 1986 Jan 30;314(5):280-4.
- Quiambao BP, DyTioco HZ, Dizon RM, Crisostomo ME, Laot TM, Teuwen DE. Rabies post-exposure prophylaxis in the Philippines: health status of patients having received purified Equine F(ab')₂ fragment rabies immunoglobulin (Favirab). *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(5):e243. doi:10.1371/journal.pntd.0000243.
- Quiambao BP, Dimaano EM, Ambas C, Davis R, Banzhoff A, Malerczyk C. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine*. 2005 Feb 25;23(14):1709-14.
- Ranney M, Partridge R, Jay GD, Rozzoli DE, Pandey P. Rabies antibody seroprotection rates among travelers in Nepal: "rabies seroprotection in travelers". *J Travel Med*. 2006 Nov-Dec;13(6):329-33.
- Sehgal S, Bhattacharya D, Bhardwaj M. Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and post-exposure prophylaxis of rabies in Indian population. *J Commun Dis*. 1995 Mar;27(1):36-43.
- Sehgal S, Bhattacharya D, Bhardwaj M. Clinical evaluation of purified vero-cell rabies vaccine in patients bitten by rabid animals in India. *J Commun Dis*. 1994;26(3):139-46.

Suntharasamai P, Chaiprasithikul P, Wasi C, Supanaranond W, Auewarakul P, Chanthavanich P, Supapochana A, Areeraksa S, Chittamas S, Jittapalapongsa S, et al. A simplified and economical intradermal regimen of purified chick embryo cell rabies vaccine for postexposure prophylaxis. *Vaccine*. 1994 May;12(6):508-12.

Suntharasamai P, Warrell MJ, Warrell DA, *et al*. New purified Vero-cell vaccine prevents rabies in patients bitten by rabid animals. *Lancet*. 1986;2(8499):129-31.

Tanterdtham S, Chaiprasithikul P, Yuthavong K, Wasi C. Follow-up of protective antibody level after post-exposure vaccination with purified tissue culture rabies vaccine (PCEC) small doses intradermally. *J Med Assoc Thai*. 1991 Nov;74(11):498-501.

Vodopija I, Baklaić Z, Vodopija R. Rabipur: a reliable vaccine for rabies protection. *Vaccine*. 1999 Mar 26;17(13-14):1739-41.

Wang XJ, Lang J, Tao XR, Shu JD, Le Mener V, Wood SC, Huang JT, Zhao SL. Immunogenicity and safety of purified Vero-cell rabies vaccine in severely rabies-exposed patients in China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000 Jun;31(2):287-94.

WHO Expert Consultation on Rabies First Report. 2004 WHO Technical Report Series 931. Ginebra, OMS, 2004, pp. 121.