

Reacciones al tratamiento antirrábico

en Ciego de Ávila, Cuba. Revisión de 17 años

Palabras clave: Vacuna antirrábica humana, suero heterólogo antirrábico, reacciones, epidemiología.

Key words: Human antirabic vaccines, antirabic heterologous serum, reactions epidemiology.

Recibido: 15/V/2000
Aceptado: 19/VI/2000

Miguel Suárez Hernández,* Felix Díaz Venegas,** Benerando Sevilla Pérez,*** José de los Reyes Farías,† Estrella Álvarez González‡

* Master en epidemiología, Centro Provincial de Higiene y Epidemiología, Ciego de Ávila, Cuba.

** Residente de medicina interna, Hospital Provincial "Antonio Luaces Iraola", Ciego de Ávila, Cuba.

*** Especialista de primer grado de medicina interna, Hospital Provincial "Antonio Luaces Iraola" Ciego de Ávila, Cuba.

† Especialista de primer grado de Alergia, Hospital Provincial "Antonio Luaces Iraola" Ciego de Ávila, Cuba.

‡ Especialista de primer grado en dermatología, Hospital Provincial "Antonio Luaces Iraola" Ciego de Ávila, Cuba.

162

Resumen

Se evaluaron las reacciones al tratamiento antirrábico en la provincia Ciego de Ávila, Cuba, durante el periodo 1981-1997. Se consideraron reacciones vacunales a las manifestadas en pacientes que recibieron o no suero, presentaron pruebas de sensibilidad positiva e incrementaron el cuadro clínico durante la vacunación.

Las pruebas de sensibilidad definidas al suero antirrábico en pacientes a los que se les aplicó este biológico resultaron positivas y no se aumentó el cuadro clínico durante la inmunización por vacuna. En la etapa analizada, el sistema de vigilancia detectó 114 reacciones, de ellas 39 (34 %) tuvieron su origen en la aplicación de la vacuna y 75 (66 %) se debieron al suero antirrábico heterólogo. Los inmunógenos utilizados fueron la vacuna antirrábica tipo Fuenzalida (CLR) producida por el Instituto Finlay, de la República de Cuba; el suero heterólogo equino del Instituto Mesnikov, de Rusia; y la gammaglobulina antirrábica homóloga de los laboratorios Berna, de Suiza. Predominaron las reacciones

Summary

Reactions to antirabic treatment were evaluated in Ciego de Avila province from 1981 to 1997. Vaccinal reactions were considered for the patients that received serum or not; these presented positive sensibility tests and increased the clinical picture during the vaccination.

The sensibility tests defined to anti-rabic serum in patients to whom this biological agent was applied, were positive and the clinical picture did not increase during the immunization by vaccine. In the analized period the surveillance system detected 114 reactions of which 39 (34 %) were due to vaccine and 75 (66 %) due to heterologous antirabic serum.

The immunogens used were the antirabic vaccine Fuenzalid produced by Finlay Institute of the Republic of Cuba; the equine heterologous serum of Mesnikov Institue of Russia, and antirabic Gammaglobulin homologus of the Laboratories of Berna, Switzerland.

vacunales locales sobre las sistémicas. Se presentaron cuatro reacciones neurológicas; uno de los pacientes falleció. De las reacciones al suero, 52 % fueron locales y 48 % sistémicas. No se presentaron reacciones a la gammaglobulina antirrábica humana.

The local vaccinal reactions predominated over the systemic. Four neurológic reactions were observed; one of the patients that presented it, died. Of the reactions to the serum, 52 % were local and 48 % systemic. No reactions to the antirabic human Gammaglobulin were presented.

Introducción

Se han realizado numerosos estudios con el propósito de mejorar la calidad de las vacunas antirrábicas para los humanos, así como los métodos para su aplicación. Se han desarrollado líneas de producción a partir de embriones de aves, tejido nervioso de mamíferos y de cultivos celulares. Esto último ha hecho posible que se preparen vacunas mucho más seguras y efectivas.¹

La inmunización antirrábica incluye el uso de sueros hiperinmunes heterólogos u homólogos en sinergia con diferentes tipos de vacunas antirrábicas. Para determinar las causas que provocan las reacciones o complicaciones al tratamiento, se debe realizar pruebas de sensibilidad.² La práctica de la seroterapia profiláctica del suero está unida a la historia de sus complicaciones.³ En el empleo del tratamiento vacunal se observan muy pocas reacciones en comparación con las que se contemplan en el uso de los sueros. Las reacciones neurológicas vacunales se presentan con baja frecuencia.⁴

Fuenzalida y Palacios, en Chile, describieron una nueva técnica de la producción de la vacuna antirrábica, elaborada a partir de cerebros de ratones en lactancia. Este tipo de vacuna aprovecha la gran sensibilidad de estos animales al virus rábico, obteniéndose un antígeno vacunal mucho más potente; en la actualidad constituye la vacuna de mayor uso en los países latinoamericanos, con algunas variaciones hechas a la técnica original por cada productor. En Cuba se prepara al 2 % y se aplica 0.5 mL, esta cantidad equivale a la mitad de la dosis. La tipo Fuenzalida, después de haberse gene-

ralizado su uso, ha producido reacciones de neuroparálisis en todos los países.⁵

La provincia de Ciego de Ávila ha mantenido un sistema de vigilancia para las reacciones al tratamiento antirrábico. En este trabajo se describen los resultados obtenidos durante 17 años de estudio.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo que abarcó el periodo 1981-1997. Se observó a las personas lesionadas por animales, así como los tratamientos antirrábicos utilizados y las reacciones que se presentaron. Los informes estadísticos, así como las historias clínicas se obtuvieron del programa contra la rabia del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología, de la provincia Ciego de Ávila, Cuba.

En el estudio se analizan tres etapas (1981-1987; 1988-1992; 1993-1997). Se consideró como tratamiento antirrábico completo al recibido por el paciente que se le administraron catorce dosis con o sin suero antirrábico; tratamiento incompleto resultó aquel que no alcanzó dicha dosis, independientemente de si le fue o no aplicado el suero.

Durante el periodo 1981-1997 la vacuna antirrábica utilizada ha sido la tipo Fuenzalida, elaborada con cerebro de ratón lactante (CRL), en el Instituto Finlay de la República de Cuba, siendo la dosis de 0.5 mL aplicada por vía subcutánea en la región intervertebro escapular. Entre 1981 y 1992 la inmunidad pasiva contra la rabia se lograba mediante el uso del suero heterólogo del Instituto Meshnikob, de Rusia. De 1981 a 1987 la dosis era de 0.25 a 0.5 mL por kilogramo de peso por vía intramuscular, previa prueba de sensibilidad.

Por otra parte, entre 1988 y 1992 se aplicaron 200 UI por kilogramo de peso, pues esta dosis cumplía lo establecido por el comité de expertos en la rabia, que recomendaba 40 UI por kilogramo de peso, porque el patrón de equivalencia del producto era de 1 a 5 de acuerdo con el patrón internacional. A partir de diciembre de 1992 se inició el uso de la gammaglobulina homóloga del Laboratorio Berna, de Suiza, que se utiliza a razón de 20 UI por kilogramo de peso intramuscular; este último producto se obtuvo en dos presentaciones, una de 300 UI y otra de 750 UI.

Cada paciente que presentó reacciones al tratamiento antirrábico fue valorado por un alergólogo, quien realizó pruebas de sensibilidad a la vacuna o al suero, y clasificó las reacciones en vacunales o provocadas por el suero. Se consideraron como reacciones vacunales a las presentadas por los pacientes que recibiendo o no suero intensificaron el cuadro clínico en el transcurso de la vacunación, además de presentar pruebas de sensibilidad positiva. Se definieron como reacciones producidas por el suero antirrábico, a las que se manifestaron en los que se les aplicó este biológico; las pruebas de sensibilidad fueron positivas; no se aumentó el cuadro clínico durante la inmunización por vacuna, además de las características de la enfermedad. A cada caso se le confeccionó, en lo particular, una historia epidemiológica, donde se exploraron los principales elementos estándares en Cuba para el estudio de las reacciones adversas al tratamiento antirrábico.

Los resultados se agrupan en cuadros, se calculan proporciones y razones.

Resultados y discusión

El análisis de los tratamientos completos e incompletos, así como las reacciones al tratamiento que se aplicó entre 1981 y 1997 se observan en el cuadro I; existe una variación de los tratamientos completos de 4 % hasta 7 %, mientras que los incompletos oscilaron desde 0.4 % hasta 17.8 %. El porcentaje de reacciones al tratamiento antirrábico ha

variado entre 0.7 % y 4.4 %; se detectaron las cifras más bajas entre 1993 y 1997 con 0.7 %.

En el cuadro II se observa un predominio de las reacciones locales con 61.5 %, siguen las sistémicas con 28.2 %. Mateos et al⁶ plantearon que las reacciones adversas al tratamiento antirrábico se manifiestan de forma local y sistémica, afirman que la vacunoterapia predomina en las primeras y en las segundas el uso del suero.

Cuadro I. Personas lesionadas, tratamientos antirrábicos completos e incompletos, así como reacciones al tratamiento durante periodos.

Parámetros	1981	1988	1993	Total
	a	a	a	
	1987	1992	1997	
Personas lesionadas	9,260	8,515	5,662	23,437
Tratamientos completos	679	365	362	1,406
Porcentaje	7.3	4.2	6.3	5.9
Tratamientos incompletos	1,649	58	26	1,733
Porcentaje	17.8	0.6	0.4	7.3
Total tratados	2,328	423	388	3,139
Porcentaje	25.1	4.9	6.8	13.3
Reacciones al tratamiento	92	19	3	114
Porcentaje	3.9	4.4	0.7	0.4

Fuente: Departamento Provincial de Epidemiología, Ciego de Ávila, Cuba.

Cuadro II. Análisis de las reacciones a la vacuna antirrábica.

Parámetros	1981	1988	1993	Total
	a	a	a	
	1987	1992	1997	
Total de reacciones a la vacuna antirrábica	30	6	3	39
Reacciones locales	19	2	3	24
Porcentaje	63	33	100	61.5
Reacciones sistémicas	8	3	-	11
Porcentaje	27	50	-	28.2
Reacciones neurales	3	1	-	4
Porcentaje	10	17	-	10

Fuente: Departamento Provincial de Epidemiología, Ciego de Ávila, Cuba.

De un total de 39 pacientes con reacciones adversas a la vacuna antirrábica, en 4 (10 %) se detectaron complicaciones neuromusculares, falleciendo uno de ellos como consecuencia del síndrome de Guillain Barré, aquél desarrolló una parálisis ascendente de Landry. Al respecto se señala que la vacuna tipo Fuenzalida utilizada fundamentalmente en América Latina, presenta alta tasa letal en las reacciones de neuromuscularidad.^{7,8}

La tasa letal para las complicaciones neurológicas fue de 25 %, globalmente ese indicador indicó 2.5 %. El periodo de manifestación de las reacciones vacunales osciló entre dos y nueve días, aunque para la parálisis de Landry fue de 11 días; en este sentido, Wildre⁸ plantea que en los accidentes neuromusculares de vacunación antirrábica, el periodo de incubación oscila entre cinco y 60 días, con una concentración de la mitad de los casos entre los días 10 y 12.

En el cuadro III aparecen las razones por dosis aplicadas en las reacciones locales, sistémicas y neurales; es de señalar que para las reacciones neurológicas, registró un comportamiento similar entre 1981 y 1992; no se informaron casos semejantes en el periodo 1993-1997, a pesar de haberse aplicado 6,284 dosis. Se presentó una reacción local por cada 1,357 aplicaciones de la vacuna de cerebro de ratón lactante (CRL), las manifestaciones sistémicas se detectaron en uno por cada 2,961 dosis y las neurales en uno por cada 8,142. En los 17 años evaluados la disminución de las reacciones a la vacuna antirrábica entre 1993 y 1997, se deben, de acuerdo al análisis

realizado, a los siguientes factores: a) Uso de ratones más pequeños para elaborar la vacuna; b) mejoramientos tecnológicos en la producción vacunal; c) incremento de medidas preventivas, instrumentado por médicos y pacientes.

En Panamá Álvarez,⁹ después de siete años de estudio, informó la aparición de una reacción local por cada 9,786 aplicaciones, las sistémicas oscilaron en una por cada 2,136 y las neurales una por cada 5,798 aplicaciones.

El cuadro IV contiene el análisis de las dosis de vacunas recibidas por los pacientes antes de iniciar la reacción, se observa que predominan las que recibieron entre 10 y 14 dosis, con 49 %; después sigue el grupo que recibió entre 5 y 9 dosis, con 36 %; los pacientes que recibieron 5 o más dosis presentaron 85 % de las reacciones. Esto último coincide con el planteamiento de Brillman,¹⁰ quien expresó que las mayores posibilidades para que aparezcan reacciones adversas al tratamiento antirrábico, están en los pacientes que reciben 5 o más dosis de tratamiento.

Se detectó predominio de reacciones a la vacuna en los adultos (71.7 %) en relación con los niños (28.2 %). Siendo más frecuente la incidencia de reacciones en los adultos de sexo masculino (74.3 %) que en el correspondiente femenino (25.7 %). En estudios realizados en El Salvador,¹¹ en una casuística de 250 pacientes los grupos etáreos más afectados fueron los de 11 a 20 años y de más de 40 años, con mayor prevalencia del sexo masculino y un predominio de las manifes-

Cuadro III. Análisis de los tipos de reacciones a la vacuna antirrábica. Razón por dosis de vacuna.

Parámetros	1981	1988	1993	Total
	a 1987	a 1992	a 1997	
Dosis de vacuna aplicadas	19,788	6,495	6,284	32,567
Razón por reacciones locales	1 x 1,041	1 x 3,247	1 x 2,095	1 x 1,357
Razón por reacciones sistémicas	1 x 2,473	1 x 2,165	-	1 x 2,961
Razón por reacciones neurales	1 x 6,596	1 x 6,495	-	1 x 8,142
Razón de reacciones por total de dosis aplicadas	1 x 600	1 x 1,082	1 x 2,095	1 x 835

Fuente: Departamento Provincial de Epidemiología, Ciego de Ávila, Cuba.

Cuadro IV. Análisis de las dosis de vacunas antirrábicas recibidas por los pacientes antes de iniciar la reacción vacunal.		
Rango	Número	Porcentaje
1-4	6	15
5-9	14	36
10-14	19	49
Total	39	100

Fuente: Historia clínica

Cuadro V. Análisis de las reacciones al suero antirrábico.				
Parámetros	1981	1988	1993	Total
	a	a	a	
	1987	1992	1997	
Total de reacciones al suero antirrábico	62	13	-	75
Reacciones locales	31	8	-	39
Porcentaje	50	61	-	52
Reacciones sistémicas	31	5	-	36
Porcentaje	50	38	-	48
Reacciones neurales	-	-	-	-
Razón de reacciones por pacientes tratados	1 x 37.5	1 x 32.5	-	1 x 36.6

Fuente: Departamento Provincial de Higiene, Ciego de Ávila, Cuba.

taciones locales y sistémicas en niños y neurológicas en adultos.

En las reacciones al suero antirrábico, la frecuencia fue de una por cada 37.5 aplicaciones en el periodo 1981-1987, pero disminuyó a una por cada 32.5 entre 1988 y 1992 (*cuadro V*). No se presentaron reacciones por la gammaglobulina homóloga durante el periodo 1993-1997. Se ha detectado que entre 15 % y 25 % de los pacientes tratados con suero equino sufren reacciones anafilácticas con características similares a la enfermedad del suero.^{12,13}

Las reacciones al suero predominaron más en los adultos (78.7 %) que en los niños (21.3 %), así como en el sexo masculino (57 %) respecto del

femenino (43 %), observándose mayor porcentaje en pacientes de más de cuarenta años de edad.

Las actividades de riesgo más frecuentes que realizaron los pacientes durante la fase de tratamiento antirrábico, fueron: la sobreexposición al sol, 23 %; sobreesfuerzo físico, 20 %; baños con agua fría, 17 %; ingestión de bebidas alcohólicas y acto sexual, 7 % y 10 %, respectivamente.

Se detectó que los pacientes que incumplieron sistemáticamente las medidas de prevención tuvieron reacciones más intensas. El paciente fallecido afirmó que cumplía con las medidas preventivas.

Conclusiones

Se detectaron reacciones extraneurales de tipo locales y sistémicas a la vacuna antirrábica tipo Fuenzalida; asimismo, predominaron las reacciones locales sobre las sistémicas, siendo más frecuentes estas últimas con la aplicación del suero y las primeras con la vacunoterapia. Las reacciones adversas al tratamiento antirrábico fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron cinco o más dosis de tratamiento; se observó un predominio de las reacciones tanto al suero como a la vacuna en los adultos respecto de los niños, siendo más frecuente en pacientes adultos del sexo masculino. Finalmente, se observó mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes que no cumplieron las medidas preventivas.

Recomendaciones

Debe mantenerse una estrecha vigilancia por los departamentos de epidemiología y áreas de salud de la provincia, de las reacciones a la vacuna antirrábica y al suero.

Por otra parte, es pertinente realizar una correcta valoración, por parte del personal médico, del uso del tratamiento antirrábico, debido a los efectos perjudiciales que el tratamiento ocasione en pacientes alérgicos, más aún si éstos son asintomáticos.

Debe establecerse una reserva de otros tipos de vacunas antirrábicas, preferentemente de células diploides humanas, para su utilización en pacientes con reacciones sistémicas.

Referencias

1. Scheneider MC, Santos Burgos C. Tratamiento contra la rabia humana: un poco de su historia, *Rev Sal Pub Brasil*, 1994 28(6) 454-462.
2. Guarnera EA et al. *Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre*, 2da. edición, OPS, 1996: 84.
3. Svrcek S et al. Neuroparalytic Complications after Anti-Rabic Vaccine, 3ra. ed. Praha: *Vet Med* 1995; 40(2), 53-64.
4. Zaneti CR et al. Reducid Schedule of Human Antirabies Immunization with Fuenzalida-Palacios Vaccine. *Rev Inst Med Trop* 1995 31(1): 23-27.
5. Reunión de Directores de Programas Nacionales para la Prevención y Eliminación de la Rabia en América Latina, Informe Final, V. 27, OPS 1995; 40: 25-27.
6. Souza Mateos L, Haroldo NC, Valdetaro HH. Efeito de una Dose Reforce Na Vacinacao Antirrábica. *Foha Med Brasil* 1996; 92(3) 143-148.
7. Dávila R. Vacuna antirrábica de (CRL). Tratamiento humano post exposición. En el Ecuador, *Boletín Oficina Sanitaria Panamericana* 1997; 105(2) 151-158.
8. Wilde H, Chamchey P et al. Neuroparalytic Accidents of Vaccination Antirrabic. *Arch Neural* 42, 1997; 13(6): 593-596.
9. Alvarez E, Ruiz A. Situación de la rabia en América Latina de 1988-1994. *Bol Oficina Sanit* 1995; 119(5) 451-456.
10. Brilla JC, Quenzer RV. *Infections Disease In Emegency Medicine* 1ª. Ed., N York: Little Brown and Company 1995: 98-99.
11. Chirigello S. *Estudio epidemiológico retrospectivo sobre atención a personas expuestas al virus rábico*, Ministerio de Salud y Asistencia Social, El Salvador; 1995.
12. Gómez Barrios F. Vacunas antirrábicas humanas. *Arch Venez Pediatric* 1996; 54: 58-62.
13. Chutivongse SWH, Benjavongkulchai M. Postexpresure Rabies Vaccination During Pregnancy: Effect on 202 Women and Their Infants. *Clin Infect Dis* 1995; 20(4): 818-20.