

Vacunas contra la rabia: La experiencia Merieux

INSTITUTO MERIEUX, Lyon, Francia, se especializa en investigación, desarrollo y producción de productos biológicos para uso humano y veterinario. Hace más de 15 años, los científicos del Instituto iniciaron una investigación sobre la inmunoprofilaxis de la rabia. Su objetivo era desarrollar una vacuna con:

- seguridad específica completa en todas las especies, necesitando una vacuna inactivada para evitar posibles desventajas de virus vivos.^{1,2}
- seguridad no específica completa con el antígeno viral producido en cultivo celular para eliminar grandes cantidades de proteínas extrañas.
- alta potencia que induce una respuesta inmune rápida, fuerte y duradera con un número limitado de inyecciones.
- buena estabilidad y facilidad de uso.

Uno de los primeros desarrollos en la evolución de la vacuna Merieux ocurrió en el Instituto Wistar cuando el Dr. T.J. Wiktor y sus colaboradores adaptaron con éxito un virus de la rabia fijo derivado de la cepa original de Louis Pasteur en una línea de células diploides humanas. Los científicos de Merieux vieron que este notable trabajo podría ser el paso inicial para preparar una vacuna que cumpliera con sus objetivos. La colaboración con científicos del Instituto Wistar condujo al desarrollo de técnicas que permitieron la producción de la vacuna contra la rabia para el hombre y los animales a escala industrial. La primera vacuna veterinaria se introdujo en 1967. Más tarde, en 1973, se produjo una vacuna diploide para uso en humanos utilizando la misma tecnología básica. Los ensayos clínicos en áreas endémicas en todo el mundo han demostrado la alta calidad de estas vacunas.

Daniel Guedry, DVM
Merieux Laboratorios, Inc.
117 Rowe Road
Atenas, Georgia 30601

En los Estados Unidos, la vacuna contra la rabia Merieux para uso humano fue autorizada por la FDA en 1980. La vacuna para uso en animales, autorizada en 1983, ya está disponible.*

Vacuna para uso en humanos

Ensayos clínicos

La eficacia de la vacuna después de la exposición fue probada con éxito por el Dr. M. Bahmanyar *et al* en 1975 en Irán.⁴ Cuarenta y cinco personas mordidas gravemente por lobos y perros rabiosos fueron tratados con la vacuna Merieux más inmunoglobulina antirrábica. Había 100 % de protección. La mayoría de los individuos sufrieron múltiples heridas profundas. Con base en la experiencia en Irán, al menos el 35 % de las personas no tratadas mordidas por un lobo rabioso probado habrían muerto si no hubieran sido vacunadas.

La eficacia a la exposición previa a la vacuna se ha demostrado en ensayos en Inglaterra, Alemania, Francia, Bélgica y, más recientemente, en los Estados Unidos. La seroconversión a menudo se obtuvo con una sola dosis, pero con dos dosis, se produjo seroconversión en el 100 % de los receptores. La protección se ha logrado incluso cuando se administran tan solo 0.1 ml de la vacuna por vía intradérmica.⁵

Uso en los Estados Unidos

El 9 de junio de 1980, la Oficina de Productos Biológicos (FDA) otorgó una licencia al Instituto Merieux.

* Imrab™, distribuido por Pitman-Moore, Inc.



Una subsidiaria, el Instituto Merieux, Miami, Florida, comenzó a comercializar la vacuna contra la rabia Imovax™ **

Se recomiendan tres dosis para la inmunización previa a la exposición y cinco dosis para el tratamiento después de la exposición. Para el tratamiento posterior a la exposición, la inmunoglobulina antirrábica (humana) debe acompañar a la primera dosis de la vacuna si el paciente no ha sido vacunado previamente.

La vacuna contra la rabia de células diploides se comercializa en todo el mundo desde 1974. Se han administrado más de dos millones de dosis de la vacuna (250,000 en los Estados Unidos).

Vacuna para uso en animales

En Europa, donde los animales domésticos se concentran en áreas pequeñas, el zorro es el vector de la rabia más peligroso. En estas áreas, la vacunación de gatos, perros, ganado bovino, ovejas y caballos es imprescindible. El desarrollo de una vacuna multiespecies, por lo tanto, fue un objetivo principal de la investigación de Merieux.

Características

La cepa del virus de la vacuna (lo mismo que en la vacuna para uso en el hombre) se cultiva en una línea celular de embriones de hámster.⁶ Despues de la filtración, el virus se inactiva con betapropiolactona. La hidrólisis completa de la betapropiolactona al final del proceso de inactivación elimina la posibilidad de cualquier producto tóxico en la vacuna.

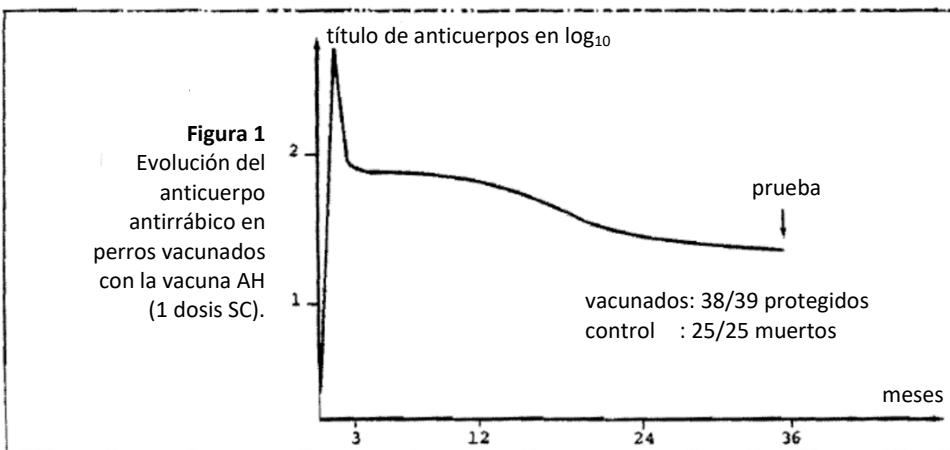
**Marca registrada, Instituto Merieux

Inicialmente, la vacuna contra la rabia preparada en el Instituto Merieux se liofilizó; sin embargo, los resultados de otros estudios mostraron que una vacuna con adyuvante líquido era más estable. La(s) saponina(s) se probó como adyuvante para la vacuna que se utilizará en el ganado bovino. El hidróxido de aluminio (AH) se evaluó como un adyuvante para las vacunas que se usarán en gatos, perros y caballos. Más tarde, en ensayos comparativos con las vacunas con adyuvante de AH y S en rumiantes, se encontró que la respuesta inmune era similar para ambas vacunas. Actualmente, los especialistas de Merieux prefieren la vacuna de AH con adyuvante líquido. Se ha demostrado que las vacunas que contienen antígeno de la rabia combinadas con otros antígenos de uso común son efectivas para perros, gatos y ganado bovino.⁷

Dosificación y vía de administración

Fuera de los Estados Unidos, la dosis recomendada para perros, gatos, caballos, ganado bovino, ovejas y cerdos es 1 ml administrado por vía subcutánea.

La alta potencia del antígeno y las especificaciones rígidas para preparar el adyuvante son los principales factores que contribuyen a la eficacia de la vacuna Merieux, incluso cuando se administra por vía subcutánea. Las regulaciones actuales en los Estados Unidos restringen la vacuna contra la rabia solo para uso intramuscular.⁷



Resultados de la prueba clínica

Perros (Figure 1)

En estudios con 64 perros Beagle que inicialmente fueron seronegativos para anticuerpos contra la rabia, 38 de 39 se protegieron de la prueba virulenta con la cepa de la ciudad de Nueva York⁹, 36 a 41 meses después de la vacunación con la vacuna con adyuvante AH; 25 de los 25 perros de control murieron.⁷

Gatos (Figure 2)

En estudios con gatos, 15 fueron vacunados con la vacuna con adyuvante AH, 8 fueron vacunados con la vacuna liofilizada. Un grupo de 20 gatos no vacunados sirvió como control. Los 23 gatos vacunados fueron protegidos de la prueba virulenta 41 a 44 meses después de la vacunación; solo 1 de 20 gatos de control sobrevivió al prueba.¹⁰

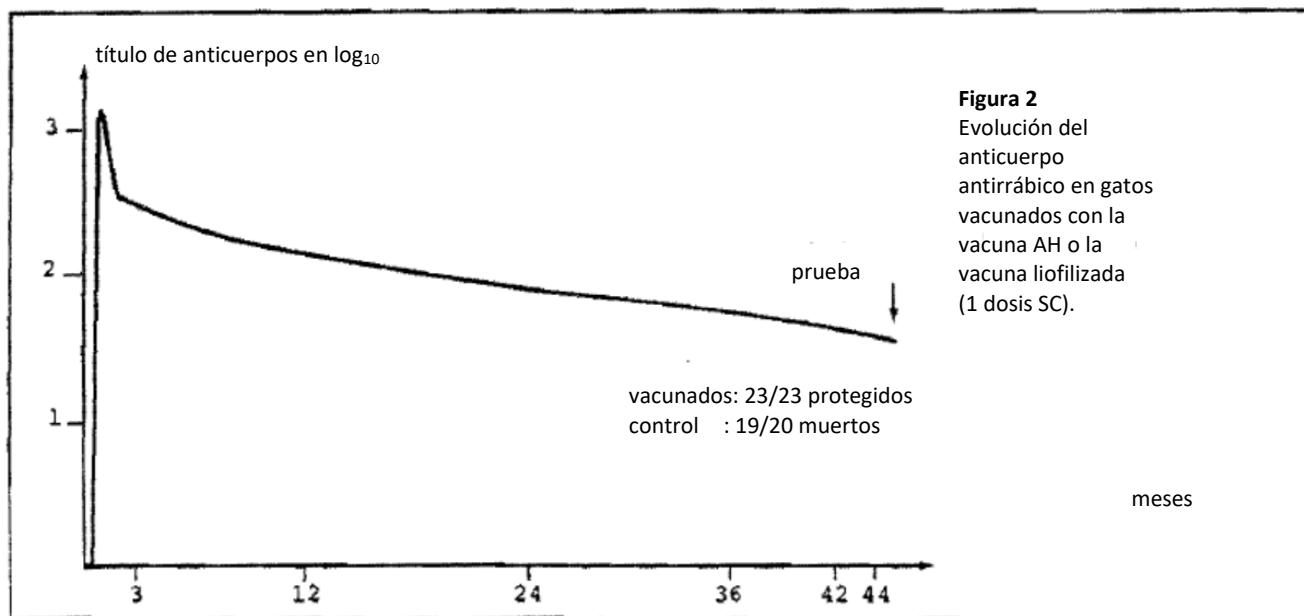


Figura 2
Evolución del anticuerpo antirrábico en gatos vacunados con la vacuna AH o la vacuna liofilizada (1 dosis SC).

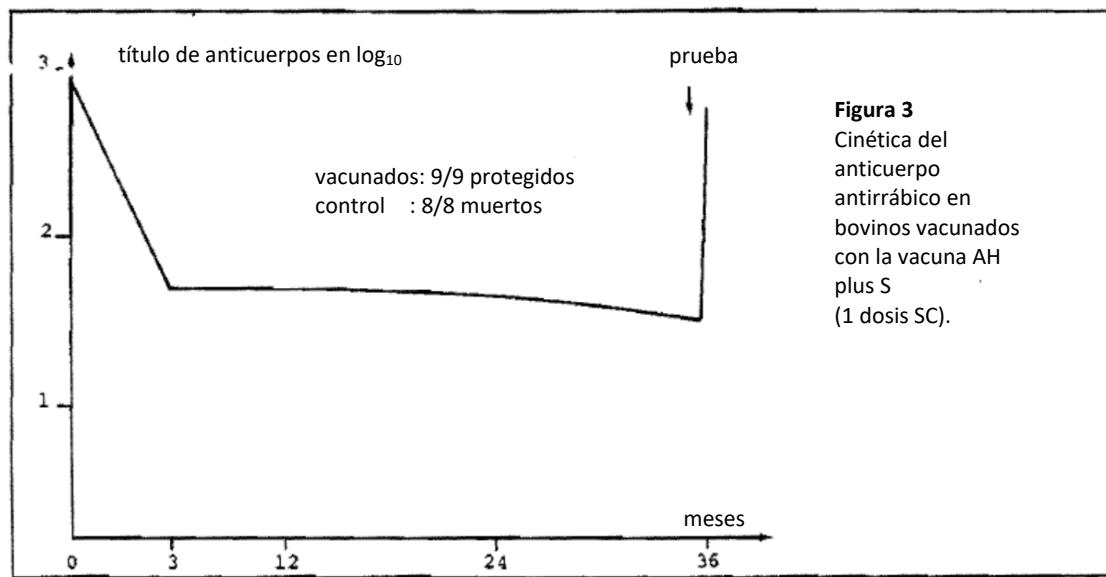


Figura 3
Cinética del anticuerpo antirrábico en bovinos vacunados con la vacuna AH plus S (1 dosis SC).

Ganado Bovino

1. Nueve de 9 cabezas de ganado vacuno vacunado con adyuvante AH más adyuvante de s resistieron la prueba (inoculación de la cepa 5562/6 bc) 36 meses después de la vacunación; 8 de 8 controles murieron¹¹ (Figura 3).

2. Nueve de 10 cabezas de ganado vacuno resistieron la prueba (inoculación de la cepa Dr 19) 16 meses después de la vacunación; 5 de 5 controles murieron⁷ (Figura 4).

3. Un estudio de inmunidad de 36 meses de duración con 7 cabezas de ganado vacunado con vacuna con adyuvante s y 6 cabezas de ganado vacunado con vacuna con adyuvante AH reveló

un nivel satisfactorio de anticuerpos para ambas vacunas. No se demostró una diferencia significativa en la respuesta inmune para la vacuna con adyuvante s (Figura 5).

Oveja

1. Treinta y siete de las 37 ovejas vacunadas con vacuna con adyuvante s resistieron la prueba (inoculación de la cepa de prueba de la ciudad de Nueva York) administrada de 38 a 44 meses después de la vacunación; 16 de 20 controles murieron (Figura 6).

Figura 4
Cinética del anticuerpo antirrábico en bovinos vacunados con la vacuna AH (1 dosis SC).

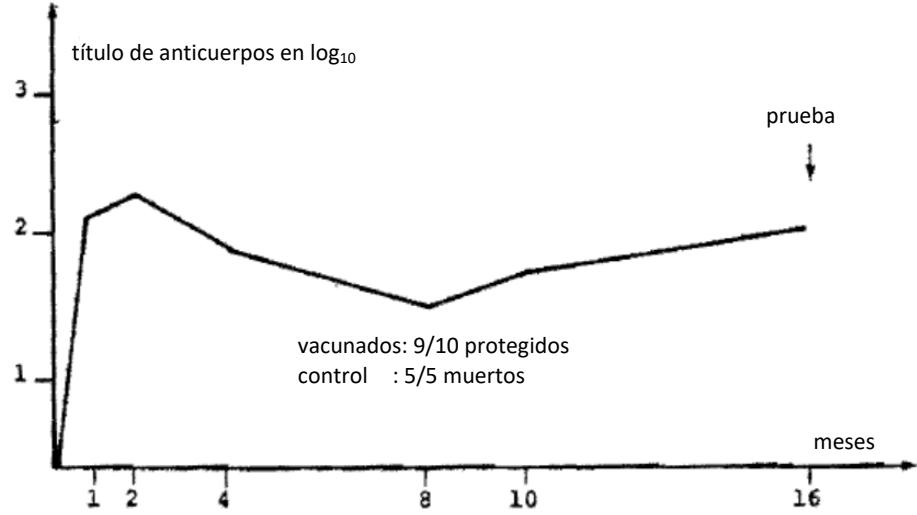
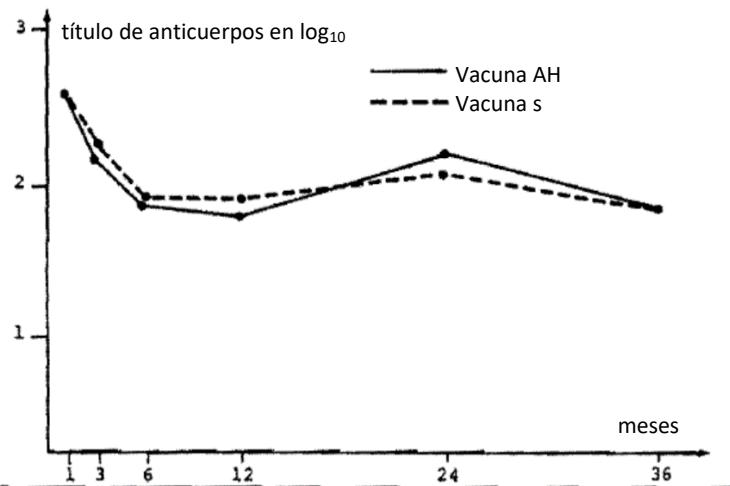


Figura 5
Cinética comparativa de anticuerpos con vacunas AH y S en ganado bovino (1 dosis SC).



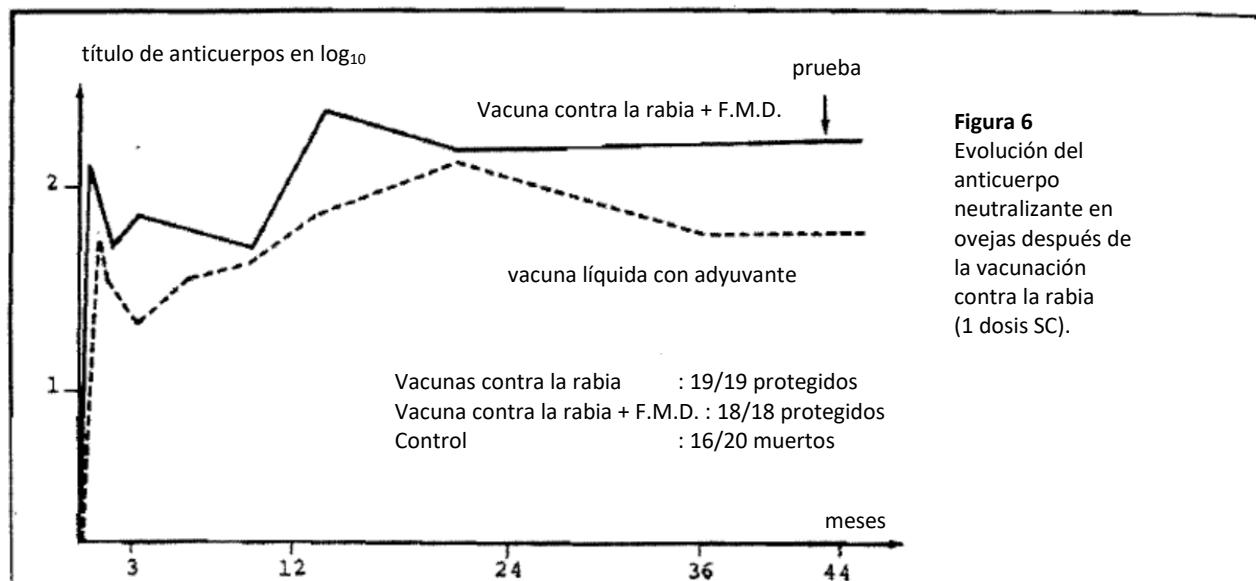


Figura 6
Evolución del anticuerpo neutralizante en ovejas después de la vacunación contra la rabia (1 dosis SC).

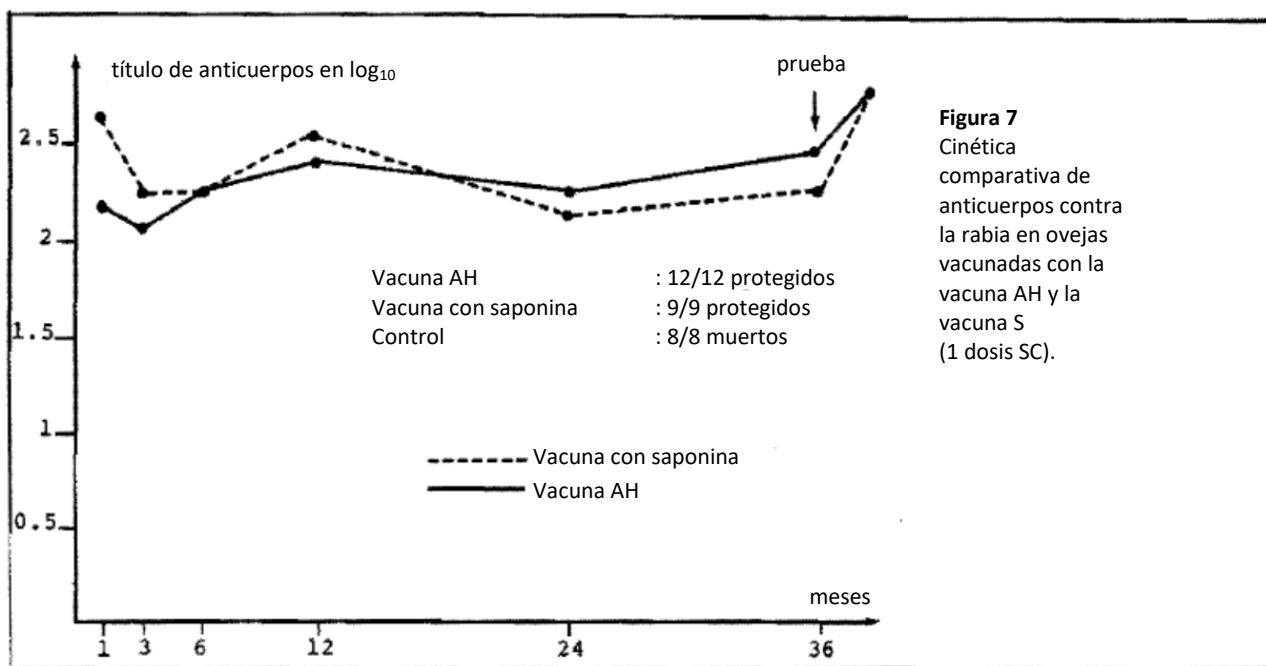


Figura 7
Cinética comparativa de anticuerpos contra la rabia en ovejas vacunadas con la vacuna AH y la vacuna S (1 dosis SC).

2. Los resultados de otro estudio en ovejas (Figura 7) confirmaron la similitud de la respuesta inmune con las vacunas con adyuvantes AH y s.

Caballos (Figura 8)

En un estudio en el que participaron 23 caballos vacunados con la vacuna con adyuvante AH y que recibieron un refuerzo después de nueve meses, se demostraron altos niveles de anticuerpos durante un período de tres años.

Resultados de campo

A finales del año 1982, se habían utilizado más de 45 millones de dosis de la vacuna contra la rabia Merieux en 75 países (Europa, 13; África/ Medio Oriente, 44; Lejano Oriente, 9; América del Sur, 9) con aproximadamente 300,000 dosis en caballos. 20,000,000 en bovinos y ovinos y 21,700,000 en gatos y perros.

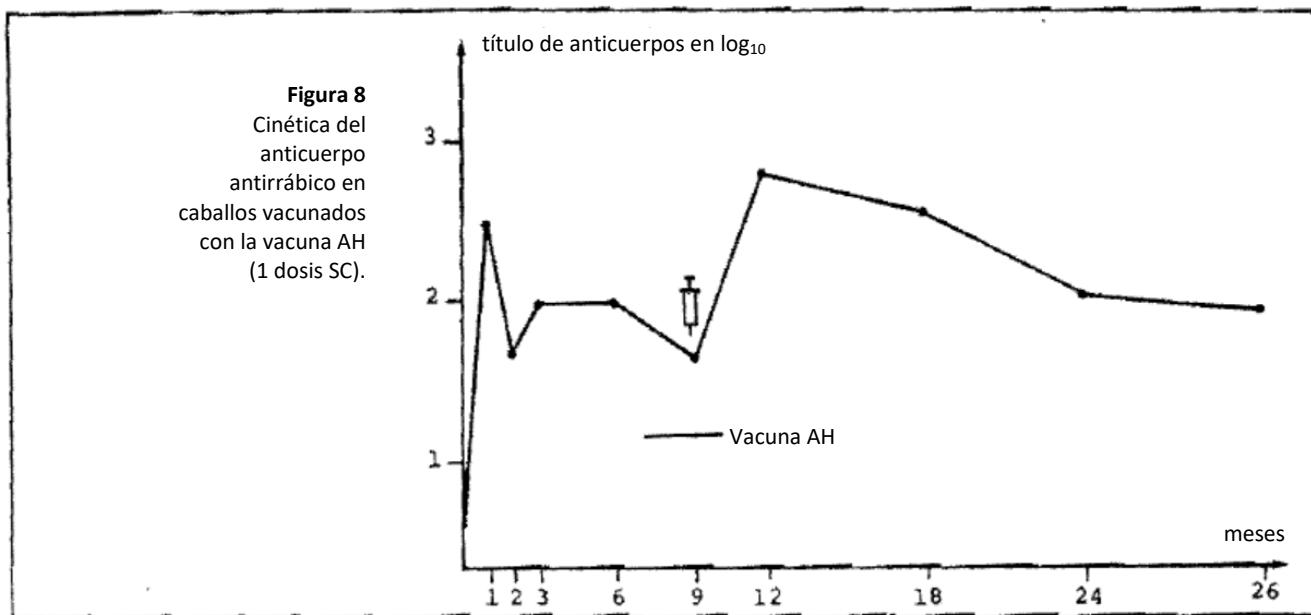


TABLA 1- Resultados de Campo de la Vacuna contra la rabia en ganado bovino

	Región A (1971-1972)		Región B (1976-1971)	
	No. de ganado bovino	No. de casos de rabia	No. de ganado bovino	No. de casos de rabia
Ganado bovino no vacunado	6,900	30 (4.3)	2,320	8 (3.4)
Ganado vacunado con primo (1 inyección)	2,300	0 (0)	228,000	3 (0.013)
El ganado recibió 2 inyecciones con un año de diferencia		30,377	0 (0.0)	

En Europa, en dos áreas donde la rabia es enzoótica, se demostró que la vacuna contra la rabia bovina es efectiva (*Tabla 1*) para prevenir la enfermedad,¹² reduciendo así el riesgo de exposición humana.¹³

Desde 1979, Merieux Laboratories, Inc., Atenas, Georgia, ha estado desarrollando una vacuna contra la rabia inactivada de origen celular. Este producto ahora tiene licencia para su uso en perros (inmunidad de tres años) y gatos (inmunidad de un año). Es comparable a la vacuna con adyuvante AH descrita previamente, preparada en Francia. Ofrece:

1. El mismo virus y células de la vacuna (probado en el Centro de Enfermedades Animales de Plum Island para estar libre de organismos exóticos).
2. El mismo equipo adyuvante e industrial importado del Instituto Merieux.
3. La misma tecnología de producción.

530/ Abril 1983

REFERENCIAS

1. Pedersen. N.C. et al: Infección por el virus de la vacuna contra la rabia en tres perros. JAVMA 172(9),1092-1096; 1978,
2. Sikes. R K.; Esh. J.: Sospecha de vacuna inducida por la rabia felina. Georgia. MMWR 28(23):274; 1979.
3. Wiktor, T.J. et al: Desarrollo y ensayos clínicos de la nueva vacuna contra la rabia humana del cultivo de tejidos (células diploides humanas) Origen Symp. Standard of Rabies Vaccines (Rabies III), Marburg/ Lahn. 1977. Develop. Biol. Standard 40:1-9 (S. Karger. Basel); 1977
4. Bahmanvar. M. et al: Protección exitosa de los seres humanos expuestos a la infección por rabia Tratamiento posterior a la exposición con la nueva vacuna de rabia de células diploides humanas y suero antirrábico. JAMA 236:2751 2754, 1976
5. [Ilegible] et al: Uso intradérmico de Vacuna de células diploides humanas para la inmunización contra la rabia previa a la exposición. JAVMA 181(12); 1982
6. Diamond L: Dos líneas celulares transformadas espontáneamente derivadas del mismo cultivo de embriones de hámster. Int. J. Cancer 2: 143-152. 1967.
7. Precausta. P. et al; Vacuna veterinaria inactivada contra la rabia preparada con un virus de cultivo celular. Presentado en el First Asian Aust. Anim. Sci. Congress, Kuala Lumpur, Malaysia; Septiembre 2-6, 1980
8. Animales y Productos Animales, Código de Regulaciones Federales, 9 CFR-118-7 (c) (1).
9. Koprowski, H.: Estudios experimentales sobre el virus de la rabia, Canad. J. Publ. Hlth. 40:60-67; 1949.
10. Soulebot, J. P. et al: Rabia experimental en Gatos: Respuesta inmune y persistencia de la inmunidad. Cornell Vet. 71(3):311-325; 1981.
11. Hernandez Baumgarten, E. et al: Evaluación de una Vacuna Comercial Antirrábica inactivada para Bovinos. Producida en Cultivo de Tejidos (Alurabiffa). Duración de Inmunidad con Prueba a Tres Años. Técnica Pecuaria en Meneo 30:57-63; 1976.
12. Soulebot, J. P.: Prophylaxie Medicale de la Rage Animale (ou vétérinaire) par un Vaccin Inactive Monovalent ou Associe. Vacunas en los países en desarrollo, La Guadaloupe. Develop. Biol. Standard 41:389-399 (S. Karger, Basel); 1978.
13. Organización Mundial de la Salud: *Vigilancia y control de la rabia. Informe sobre la conferencia*. Frankfurt Main, Nov. 15-19; 1977. Ed. Oficina regional para Europa, Copenhague, Dinamarca. 1978.

MEDICINA VETERINARIA / CLÍNICO DE ANIMALES PEQUEÑOS

Michele Pagano, Perito Traductor debidamente autorizado por el Tribunal Superior de Justicia de la Ciudad de México, CERTIFICO: que las que anteceden son, a mi leal saber y entender, traducción fiel y correcta del documento en inglés que tuve a la vista.
Ciudad de México, 31 de julio de 2020.

Michele Pagano

