

Aporte del instituto biológico en el control de la rabia

Alarcón V, Pertierra VR, Priani A, Aristizabal M, Vazquez T

Instituto Biológico Dr. Tomás Perón, La Plata, Ministerio de Salud de la Prov. de Buenos Aires.
Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata
medvet_alarconvanina@hotmail.com, diagnosticorabia-ib@ms.gba.gov.ar

RESUMEN: El Instituto Biológico “Dr Tomás Perón” dependiente del ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, desde hace más de 50 años viene realizando acciones sanitarias relacionadas con la producción y control de vacunas antirrábicas para las campañas de vacunación provincial, así como centro de referencia a nivel diagnóstico sanitario de virus rábico en animales.

INTRODUCCIÓN

El Instituto Biológico “Dr. Tomás Perón” es un organismo dependiente del Ministerio de Salud de La Provincia de Buenos Aires. que depende de la Subsecretaría de Gestión y Contralor del Conocimiento, Redes y Tecnologías Sanitarias.

Su misión es proteger, en materia de salud, a la población de la Provincia de Buenos Aires, a través de la prevención y del control sobre medicamentos de circulación provincial y de productos de consumo.

El Instituto Biológico es una Dirección Provincial, conformada por cuatro unidades que trabajan en forma conjunta para cumplir con sus funciones, desarrollando cada uno de sus objetivos.

Dirección de Producción

Oficina de Alimentos

Dirección de Laboratorio y Control

Dirección de Coordinación Administrativa

El Instituto Biológico (IB) es el mayor productor estatal de productos biológicos. A través de la producción de sueros antitoxinas, vacunas, alérgenos e inmunomoduladores, el IB colabora en acciones de medicina preventiva.

Los principios activos se realizan en distintas plantas dedicadas y el fraccionamiento estéril de estos productos se realiza bajo las más estrictas normas GMP (Buenas Prácticas de Manufactura). El IB es laboratorio productor de:

Vacuna BCG (antituberculosis)

Vacuna Doble Adulto (difteria-tétanos)

Vacuna antirrábica de uso humano

Vacuna antirrábica de uso veterinario

Derivado proteico purificado (PPD, para la prueba de tuberculina)

BCG oncológica

Suero antilatrodectus (anti viuda negra)

Suero antiloxosceles (anti araña de los rincones)

Suero antioftrópico (anti yará)

Suero antioftrófnico AB

Suero Antioftrófnico

La producción de vacuna antioftrófnica tiene cincuenta años de antigüedad en el Laboratorio. Tanto para su elaboración como para el control de calidad de todas las vacunas, se utilizan animales de laboratorio, que son criados en el Bioterio que funciona en el mismo IB. La vacuna antioftrófnica, uso humano y uso veterinario, es distribuida en forma gratuita a los Centros de Zoonosis de la Provincia y a los Centros de Atención al humano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Producción de Vacunas Antioftrófnicas

Producción de antígenos para vacuna Antioftrófnica tipo Fuenzalida Palacios.

En ciertas ocasiones, donde se dan situaciones de orfandad de medicamentos en el mercado, los productos elaborados por el IB, son la única opción en el país, y fuera del país también. Actualmente este es el caso que se está dando con la vacuna Antioftrófnica de uso humano debido a faltantes en la distribución de las dosis otorgadas a nivel nacional.

En 1967 se comienza a fabricar en forma continua la vacuna Fuenzalida Palacios, la cual por ser potente, inocua y exenta de reacciones, proporcionó el arma con la cual se vencería a la rabia en la provincia. La vacuna Fuenzalida-Palacios contiene virus fijo de cepas CVS, 91 y 51, que se propagan inoculándolas en el cerebro de ratones lactantes de 1 día y se cosechan al 4.^{to} día de la inoculación. Se centrifuga la suspensión para purificarla. El ratón lactante se produce en el bioterio de nuestra institución. En el cerebro del ratón lactante se multiplica muy bien el virus fijo, rindiendo altos títulos (2 % de tejido nervioso en las dosis de 1 ml para uso humano) Esto hace que, actualmente, la vacuna antioftrófnica sea segura y exenta de efectos indeseables. Sobre la cosecha se realiza un acondicionamiento del extracto luego un proceso de ultra centrifugación de la suspensión a fin de purificarla. El virus se inactiva por radiación ultravioleta, que desnatura el ácido nucleico y conserva la envoltura que interesa como antígeno inmunizante.

Los controles que se realizan a las vacunas antioftrófnicas en el departamento Control de Calidad de productos biológicos son:

Esterilidad

Es una prueba microbiológica que consiste en determinar la ausencia de contaminación con microorganismos capaces de multiplicarse en medios de cultivo líquidos: Caldo tripticosa soya incubado 14 días a 20-25 °C y medio fluido tioglucolato incubado 14 días a 37 °C.

Ausencia de virus residual (toxicidad específica)

Es una prueba biológica que consiste la inoculación por vía intracerebral de 0,03 ml de vacuna a 10 ratones de 18-20 g y 0,01 ml de vacuna a 10 ratones lactantes, a fin de corroborar que el antígeno vacunante no manifieste toxicidad específica, o sea que no provoque la enfermedad que desea prevenir. Verifica que la vacuna está bien inactivada y no quedó ningún vestigio de virus capaz de provocar la enfermedad.

Pruebas físicoquímicas (pH, fenol, methogán)

Se realizan para corroborar que no hay habido ningún error durante la adición de los conservantes a los frascos granel y que el pH entre en un rango, determinado por el departamento productor, que no provoque irritación ni reacción en el punto de aplicación.

Potencia (NIH)

Es una prueba inmunológica, cuantitativa, que se realiza para evaluar la potencia relativa de una muestra de vacuna antioftrófnica con respecto a un patrón de referencia nacional. Consiste en la inoculación a ratones por vía IP de 4 diluciones seriadas de vacuna antioftrófnica, son dos inoculaciones con 7 días de diferencia y posterior desafío con virus fijo rábico por vía IC 7 días después de la última inoculación de vacuna, permite evaluar la potencia relativa del producto en prueba con referencia a un patrón de referencia nacional (estándar).

La vacuna de referencia es proveída por SENASA o también se puede utilizar una referencia interna, chequeada por el mismo organismo.

Una vez realizados los ensayos al lote granel se informan mediante un certificado de análisis y se emite una planilla de envasado para que el depto Apoyo a la Producción envase las vacunas, una vez finalizado se pide muestreo de algunos frascos, y se procede a realizar los ensayos de producto envasado y terminado.

Esterilidad y pH

Toxicidad anormal

Es una prueba biológica que se realiza para determinar la ausencia de toxicidad anormal o inesperada en la vacuna mediante la inoculación intraperitoneal de 0,5 ml de vacuna a 7 ratones y 5 ml de vacuna a 2 cobayos observando sus reacciones y aumento de peso durante 7 días, en ese período los animales inoculados no deben presentar ningún signo de enfermedad o disminución de peso.

La vacuna Fuenzalida Palacios para uso veterinario se manifestó muy eficaz en las campañas realizadas en la provincia de Buenos Aires y con ella se llegó a dominar la rabia animal.

Al haberse extendido la epizootia rábica por el cinturón urbano que rodeaba a Buenos Aires se decidió la creación, en la década del 70, dentro de la Dirección de Medicina preventiva del Ministerio de Salud, de un organismo programador de las campañas de vacunación provinciales que coordine la acción municipal al respecto, encargándose de la distribución de la vacuna producida por el Departamento Antirrábico. Este nuevo efector se denominó Zoonosis Urbanas y su sede se ubicó en la ciudad de Avellaneda, lindante con la ciudad de Buenos Aires.

En el año 1973 se sanciona la Ley 8056/73 de Profilaxis de la Rabia, dando marco legal a la actividad. Esta herramienta legal resultó de incalculable valor para toda la acción antirrábica. Durante el año 1976 se produce el más espectacular pico de casos de rabia en la provincia de Buenos Aires (4.759 casos animales y 13 humanos).

Con la campaña antirrábica de vacunación anual canina y el operativo Pasteur que reforza-

ba la misma en las zonas más peligrosas en las cuales se usaban las vacunas de mayor potencia, se comienza a partir del año 1977 a lograr una disminución de casos casi geométrica: cada año se producía la mitad aproximadamente de los del período anterior.

Al bajar la casuística en los animales, la rabia humana se hace más rara y se registran en 1981 los dos últimos casos dentro de la provincia. En 1984 se llega al último caso canino. Actualmente se detectan aislamientos en murciélagos insectívoros.

Durante 1982 el Departamento Antirrábico del Laboratorio Central de Salud Pública inicia la producción de cultivos celulares para desarrollar posteriormente la producción de vacuna antirrábica en células para uso veterinario. La producción de estas vacunas empleando virus multiplicado en cultivos celulares.

Se comenzó a trabajar con esta técnica empleando la cepa de virus rábico PV-BHK en células BHK. La puesta en funcionamiento de la División Cultivos Celulares en el Departamento Antirrábico significó una importante inversión.

El estado provincial provee a la campaña antirrábica provincial de 1000000 de dosis de vacuna antirrábica uso veterinario, de las cuales el 80 % son CRL (Fuenzalida-Palacios) y el 20 % BHK. Estas vacunas son producidas en el Laboratorio Central de Salud Pública e Instituto Biológico de La Plata y se entregan a Zoonosis Urbanas de Avellaneda, que las emplea en las campañas de vacunación y realiza la distribución a los servicios antirrábicos y centros de zoonosis de los municipios de toda la provincia. Actualmente, ante la orfandad de vacuna antirrábica humana, el Instituto Biológico se encuentra en plena producción de dicha vacuna la cual saldrá a cubrir las necesidades, a fines del mes de noviembre.

CONCLUSIONES

A partir de 1980, después del peor pico de la enfermedad ocurrido durante 1976, la rabia fue desapareciendo como enzootia. Esto es posibilitado entre otras cosas por la decisión de lograr el control, por el uso adecuado de los conocimientos sobre el tema previa adecuación a la realidad

provincial, la implementación de campañas, la producción provincial de vacunas de alta calidad, la vigilancia epidemiológica y la educación para la salud.

Existen aún algunos desafíos que lograr. El primero de ellos es que la rabia no vuelva a aparecer, para lo cual se debe vacunar todos los años a los animales desde los 3 meses de edad, realizar educación sobre la enfermedad, actualizar los métodos de control de fronteras, implementar un control municipal con identificación de los animales y sus propietarios, evitar la proliferación de animales callejeros transmisores sin control, apoyar la actividad de las asociaciones protectoras, fomentar la tenencia responsable de las mascotas y una constante investigación aplicada sobre el tema. De esa forma estaremos seguros que la rabia no volverá al territorio provincial y seguirá siendo uno de los ejemplos de cómo una acción sanitaria organizada, y constante logra los mejores resultados para el mejoramiento de la salud humana y animal. Llama la atención en pico de murciélagos detectados con virus rábico en 2018 y merece el diagnóstico en los años próximos para confirmar si es un pico aislado o una alerta sanitaria.

LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO DE RABIA

En el laboratorio de diagnóstico de rabia, como laboratorio regional A, de referencia provincial, se realizan las técnicas de Inmunofluorescencia Directa (IFD) y Aislamiento Viral en ratones lactantes.

Recibimos muestras de los diferentes centros de zoonosis (Región Sanitaria XI), ratones sospechosos del sector de Control de Calidad y de las pruebas de inactivación del sector de Producción de Vacunas Virales de nuestro establecimiento. Todos los datos son ingresados al SNVS-SISA, y cuando se obtienen IFD positivas se derivan dichas muestras al Centro Nacional de Referencia y Coordinación (CNRC) para su confirmación.

También realizamos mediante ELISA (Platelia Rabies Kit II) la medición de anticuerpos vacunales a todo el personal que realice tareas

vinculadas al virus de la rabia. Se repite dicha medición cada 6 a 12 meses de acuerdo al nivel de riesgo de exposición al virus rábico.