



ANEXO III: FORMULARIO DE PROYECTOS DE I+D

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

1. Título del Proyecto de I+D.

DETERMINACIÓN DEL TÍTULO DE ANTICUERPOS EN PACIENTES NO CUMPLIDORES CON EL RÉGIMEN ZAGREB DE PROFILAXIS ANTIRRÁBICA POST EXPOSICIÓN: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO

2. Departamento/Instituto de radicación:

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

3. Línea de Investigación y Desarrollo de pertenencia:

(Marque con una cruz lo que corresponda)

Prioritaria	X	Complementaria	
-------------	---	----------------	--

Denominación: Inmunizaciones

4. Tipo de Proyecto:

(Marque con una cruz lo que corresponda)

Acreditable		Reconocimiento institucional	X
-------------	--	------------------------------	---

5- Período de vigencia:

01/03/2023 al 31/12/2024

6. Justificación del Proyecto

(Máximo 1600 palabras. Desarrolle el objeto y problema del Proyecto así como el interés, la relevancia del Proyecto)



En agosto de 2008, los CDC y el Departamento de Salud de Puerto Rico realizaron una encuesta serológica de pacientes que habían interrumpido la profilaxis posterior a la exposición (PEP) contra la rabia antes de completar un programa de cinco dosis de vacuna. El objetivo era determinar si era necesaria una mayor vacunación de estos pacientes en función de los niveles séricos de anticuerpos neutralizantes de la rabia. Dieciocho pacientes dieron su consentimiento para la serología mediante la prueba rápida de inhibición de focos fluorescentes. El valor de corte de la Organización Mundial de la Salud de 0,5 UI/mL se utilizó como base para recomendar la continuación de la PEP, mientras que la neutralización completa del virus en la dilución 1:5 indicó seroconversión según las recomendaciones actuales del Comité Asesor para Prácticas de Inmunización. Las muestras de suero se recolectaron una mediana de 147 días (rango 24-215) después de recibir la última dosis de vacuna. Diez pacientes fueron recomendados para la continuación de PEP para títulos por debajo de 0,5 UI/mL; sin embargo, de 11 pacientes, el 33 % de los pacientes de 2 dosis, el 100 % de los de 3 dosis y el 100 % de los pacientes de 4 dosis exhibieron seroconversión. Estos hallazgos corroboran estudios previos que sugieren que un régimen de vacuna antirrábica de menos de cinco dosis provoca una inmunogenicidad adecuada contra la rabia.

No encontramos en la bibliografía disponible al día de hoy un estudio de similares características en pacientes no cumplidores que reciben el régimen Zagreb con vacunas preparadas en células Vero. Nuestro objetivo es poder dar respuesta a los siguientes interrogantes:



¿Los pacientes que reciben inicialmente dos dosis de vacuna antirrábica de cultivo celular según régimen de Zagreb, generan un título de anticuerpos considerado protector a los 30 días o más desde el día cero?

¿Los pacientes que reciben inicialmente dos dosis de vacuna antirrábica de cultivo celular según régimen de Zagreb, y posteriormente completan su esquema, mantienen un título de anticuerpos considerado protector a los 365 días de haber completado el tratamiento?

7. Estado actual del conocimiento sobre el tema.

(Máximo 2500 palabras. Desarrolle brevemente el marco teórico, los antecedentes y autores más relevantes que hayan tratado la problemática del Proyecto)

Marco teórico general y específico.

Características distintivas de los lyssavirus

La rabia es una encefalitis aguda causada por la infección por lyssavirus. Los agentes etiológicos de la encefalitis de la rabia pertenecen al orden de los Mononegavirales, la familia Rhabdoviridae y el género *Lyssavirus*.

Vacunas e inmunoglobulinas antirrábicas para los seres humanos

Desde su desarrollo hace más de cuatro décadas, las vacunas concentradas contra la rabia con base en huevos embrionados y cultivo celular purificado (denominadas conjuntamente CCEEV) han demostrado ser seguras y eficaces para prevenir la rabia. Estas vacunas están destinadas tanto a la PrEP-profilaxis pre exposición como a la PEP-profilaxis post exposición y se han administrado a millones de personas en todo el mundo. La rápida administración de CCEEV después de la exposición conjuntamente con el tratamiento adecuado de las heridas y la administración simultánea de inmunoglobulinas antirrábicas cuando esté indicado, es casi siempre efectivo para prevenir la rabia, incluso después de una exposición de alto riesgo.



Medición de la respuesta de los anticuerpos a la vacunación antirrábica en seres humanos

La prueba de neutralización del virus (RFFIT) y la prueba FAVN se recomiendan para medir las respuestas inmunitarias posteriores a la vacunación y para determinar si es necesaria la vacunación de refuerzo, ya que se han correlacionado con la protección en estudios con animales. Las pruebas de neutralización del virus se utilizan para determinar el nivel de anticuerpos protectores en pacientes inmunocomprometidos, para evaluar nuevas vacunas o calendarios de vacunación y para decidir si se debe aumentar la vacunación cuando el nivel de anticuerpos neutralizantes es crítico en función de factores de riesgo individuales.

Los ELISA pueden ser útiles para la detección de rutina para determinar si se ha desarrollado una respuesta inmunitaria después de la vacunación previa o posterior a la exposición, ya que son fáciles de realizar. La medición de los anticuerpos de unión con un ELISA y la medición de los anticuerpos neutralizantes con una prueba RFFIT o FAVN son intrínsecamente diferentes, y los resultados deben interpretarse con este criterio. Se ha demostrado que los títulos de anticuerpos posvacunación (subclase IgG) contra la glicoproteína del virus de la rabia medidos por ELISA cualificado se correlacionan bien con los medidos por neutralización del virus. Antes de utilizar un kit comercialmente disponible, sus características de funcionamiento (es decir, nivel de corte, sensibilidad y especificidad apropiados) deben evaluarse en las condiciones locales. Las limitaciones de los kits, como la especificidad de las especies, la clase de inmunoglobulina detectada y el alcance lineal, deben considerarse y evaluarse en relación con el objetivo del programa de monitoreo.

Régimen de Zagreb.



El régimen de Zagreb consta de dos dosis el día 0, seguidas de dosis únicas los días 7 y 21; Se administran 0,5 ml de Verorabs por vía intramuscular en el deltoides o en la parte anterolateral del muslo. También se conoce como el régimen '2-1-1'.

Vodopija et al. comparó la eficacia de varias vacunas, incluida Verorabs, contra el HDCV en un estudio doble ciego con el régimen de Zagreb. Veintiséis sujetos recibieron HDCV y veintitrés, Verorabs; todos los sujetos eran seronegativos al ingresar al estudio. No se observaron diferencias significativas en la inmunogenicidad de HDCV y Verorabs: 18 (78 %) de los receptores de Verorabs mostraron títulos seroprotectores el día 7, al igual que 17 (65 %) de los receptores de HDCV. Los títulos posteriores en los días 14, 21, 28 y 90 confirmaron la seroprotección en los receptores de Verorabs y HDCV, con poca diferencia entre los grupos.

8. Objetivos general y específicos

Objetivo general.

Determinar el nivel de protección generado por la profilaxis antirrábica post exposición en pacientes no cumplidores.

Objetivos específicos (período del 07/12/2022 al 07/12/2024).

Determinar el título de anticuerpos generado por la profilaxis antirrábica post exposición en pacientes no cumplidores.

Determinar el título de anticuerpos generado por la profilaxis antirrábica post exposición en pacientes no cumplidores a los 30 días de haber completado el esquema Zagreb.



Determinar el título de anticuerpos generado por la profilaxis antirrábica post exposición en pacientes no cumplidores a los 365 días de haber completado el esquema Zagreb.

Objetivos secundarios

Determinar la prevalencia de pacientes no cumplidores

9. Hipótesis de la Investigación

(Máximo 500 palabras)

Hipótesis 1

Los pacientes que reciben inicialmente dos dosis de vacuna antirrábica de cultivo celular según régimen de Zagreb, generan un título de anticuerpos considerado protector a los 30 días o más desde el día cero.



Hipótesis 2

Los pacientes que reciben inicialmente dos dosis de vacuna antirrábica de cultivo celular según régimen de Zagreb, y posteriormente completan su esquema, mantienen un título de anticuerpos considerado protector a los 365 días de haber completado el tratamiento.

10. Metodología a utilizar.

(Máximo 1600 palabras)

Descripción del ámbito de estudio

Se determinará el título de anticuerpos generado por la profilaxis antirrábica post exposición en pacientes no cumplidores al régimen Zagreb que consulten al centro de antropozoonosis de La Matanza en el período 07/12/2022 - 07/12/2024.

Tipo de estudio y diseño

Estudio de cohorte prospectivo (07/12/2022 al 07/12/2024).

Población:

a. Universo o población objetivo;

Todos los pacientes que consulten por haber sufrido un accidente potencialmente rábico y requieran de profilaxis antirrábica post exposición.

b. Unidad de análisis,

Paciente que sufra un accidente potencialmente rábico.

Criterios de inclusión;



- Todos los pacientes que consulten al centro de antropozoonosis de La Matanza por haber sufrido un accidente potencialmente rábico y requieran de profilaxis antirrábica post exposición.

Criterios de exclusión;

- Haber recibido profilaxis antirrábica previa (pre o post exposición)
- Recibir simultáneamente suero antirrábico
- **Selección de técnica e instrumento de recolección de datos. Fuentes primarias y secundarias.**

- Como fuente (primaria) para la recolección de datos se utilizará la información cargada por nuestro personal de la Sección médica y bioquímica del Centro de Antropozoonosis de La Matanza en la base de datos diseñada a tal efecto y el procesamiento y análisis de datos se realizará en la Sección Epidemiología del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Nacional Prof. A. Posadas. No se requerirá de prueba piloto.

- **Plan de análisis de los resultados.**

- Los análisis estadísticos se realizarán utilizando software SPSS 25.0, y un $p < 0.05$ bilateral se considerará significativo en todos los análisis. Variables continuas se informarán como media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (IQR) si la variable no tuviera distribución normal. Variables categóricas se informarán como frecuencias y proporciones. Comparaciones entre 2 grupos para variables continuas se realizarán mediante t-Test o test de U Mann-Whitney; las comparaciones entre 3 o más grupos para variables continuas se realizarán mediante test de ANOVA o test de Kruskal Wallis y para variables categóricas mediante χ^2 test o la prueba exacta de Fisher.



- Las correlaciones entre variables continuas se realizarán mediante el test de Pearson o el test de Spearman según corresponda.

11. Resultados Esperados

(Máximo 800 palabras)

Se espera encontrar un nivel de anticuerpos protectores adecuado en los pacientes que recibieron profilaxis post exposición y acudieron tardíamente para completar su esquema con el régimen de Zagreb.

12. Antecedentes y funciones previstas del Grupo de Investigación en el área temática/disciplina

(Máximo 500 palabras)

Nuestro grupo de investigación se dedica a la investigación en el área de la epidemiología de enfermedades transmisibles y no transmisibles.

La Dra. Lee Kyung Min se hará cargo de la coordinación del estudio, de la recolección de datos y de la redacción del informe preliminar y final. El Dr Eghi Carlos se hará cargo de la confección de la base de datos, el análisis estadístico y de la redacción del informe preliminar y final.

13. Transferencia de Resultados.

(Máximo 800 palabras. Detalle el objeto de la transferencia, su importancia, los destinatarios concretos o posibles y los procedimientos para concretarla)

Esperamos encontrar suficiente evidencia que permita replantear los esquemas de profilaxis antirrábica postexposición, mejorar la adherencia al régimen de tratamiento y abaratar costos en los programas de vacunación antirrábica en humanos.

14. Viabilidad y Factibilidad Técnica

(Máximo 500 palabras)

Nuestro equipo de trabajo cuenta con profesionales médicos, bioquímicos, etc. Y la infraestructura edilicia adecuada para la tarea de investigación. El centro de antropozoonosis cuenta con el stock apropiado de vacunas antirrábicas y reactivos para la determinación de anticuerpos.

15. Aspectos Éticos.

(Si corresponde máximo 500 palabras)



Se asegurará la confidencialidad de los datos personales de los adultos involucrados según la Ley 25.326 de Protección de los Datos Personales y la Ley 26.529 derechos del paciente, historia clínica y consentimiento informado. Se solicitará aprobación del Comité de Ética dependiente del gobierno de la Provincia de Buenos Aires. Se solicitará consentimiento informado a los pacientes participantes.

16. Aspectos de Seguridad Laboral, Ambiental y Bioseguridad requeridos

(Si corresponde máximo 500 palabras)

No aplica

17. Intervención de terceros

(Justifique la intervención de terceros y anexe los Convenios o Acuerdos específicos requeridos para su intervención)

No

18. Cronograma de Actividades.

Detalle las actividades propuestas. Consigne separadamente cada actividad unitaria.

1^{er} Año

Actividad	Mes											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Reunión de equipo y presentación proyecto			X									
Confección de instrumentos				X								
Presentación de protocolo al Comité de ética					X							
Reclutamiento de pacientes						X	X	X	X	X	X	X

2^{do} Año

Actividad	Mes											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Reclutamiento de pacientes	X	X	X	X	X	X	X					
Análisis de datos								X	X	X	X	
Informe final												X

19. Presupuesto

Presupuesto del Primer año de ejecución



	Rubro	Descripción	Monto
1	Bienes de consumo	Combustible útiles de oficina/escritorio toner/cartuchos insumos de laboratorio	\$200.000
2	Servicios no personales		
3	Servicios técnicos y profesionales	Data entry Servicios profesionales	\$200.000
4	Servicios comerciales y financieros		
5	Pasajes y viáticos		
6	Bienes de uso		
7	Equipamiento		
Total 1° Año			\$400.000

Presupuesto del Segundo año de ejecución

	Rubro	Descripción	Monto
1	Bienes de consumo		
2	Servicios no personales		
3	Servicios técnicos y profesionales		
4	Servicios comerciales y financieros		
5	Pasajes y viáticos		
6	Bienes de uso		
7	Equipamiento		
Total 2° Año			\$

Rubros

1. Bienes de consumo: insumos de laboratorio, útiles de oficina, librería, fotocopias, etc.
2. Servicios no personales: alquiler de equipos y mantenimiento, etc.
3. Servicios técnicos y profesionales: traducciones, desgrabaciones, data-entry, etc.
4. Servicios comerciales y financieros: imprenta, internet, transporte y almacenamiento, etc.
5. Pasajes y viáticos en ámbito nacional, inscripciones a congresos nacionales o internacionales.
6. Bienes de uso: libros, revistas, programas de computación, etc.
7. Equipamiento

20. Referencias bibliográficas

(Consigne la bibliografía utilizada para la formulación del Proyecto)



- 1- Robertson K, Recuenco S, Niezgoda M, Garcia EJ, Rupprecht CE. Seroconversion following incomplete human rabies postexposure prophylaxis. *Vaccine*. 2010 Sep 7;28(39):6523-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.102. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20637309.
- 2- Miao L, Shi L, Yang Y, Yan K, Sun H, Mo Z, Li L. Immunological Effect of aGV Rabies Vaccine Administered Using the Essen and Zagreb Regimens: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Viral Immunol*. 2018 Apr;31(3):242-248. doi: 10.1089/vim.2017.0133. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29394147.
- 3- Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine: 1985-2005 Twenty years of clinical experience. *Travel Med Infect Dis*. 2007 Nov;5(6):327-48. doi: 10.1016/j.tmaid.2007.07.004. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17983973.
- 4- Ren J, Yao L, Sun J, Gong Z. Zagreb regimen, an abbreviated intramuscular schedule for rabies vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Jan;22(1):1-5. doi: 10.1128/CVI.00531-14. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25392012; PMCID: PMC4278924.