

Recomendación del CAVEI sobre vacunación antirrábica post-exposición

Recommendation of the CAVEI on post-exposure rabies vaccination

Vivian Luchsinger^{1,2}, Paula Leal^{1,3}, Carolina Ibáñez^{1,4,5}, Alejandra King^{1,6,7}, Claudio Méndez^{1,8}, Nicolás Faundes^{1,9}, Jaime Burrows^{1,10}, Josselin Novoa^{1,11}, José Crisóstomo^{1,11}, Adiel Saldaña^{1,11}, Jorge Vilches^{1,12}, Elizabeth López^{1,13} e Iván Ríos^{1,13}

¹Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización.

²Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM); Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

⁴Departamento de Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁵Hospital de Carabineros.

⁶Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna.

⁷Clínica Alemana de Santiago.

⁸Instituto de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

⁹Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

¹⁰Hospital El Carmen de Maipú.

¹¹Instituto de Salud Pública de Chile.

¹²Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud.

¹³Departamento de Inmunizaciones. Ministerio de Salud.

Introducción

En el presente documento, el Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización de Chile (CAVEI) responde a la solicitud de recomendación del Ministerio de Salud (MINSAL), planteada en la reunión ordinaria del CAVEI celebrada el 26 de febrero de 2025, sobre la opción de reducir el esquema post-exposición de 5 a 4 dosis. Esta solicitud se enmarca en el inicio del proceso de “Validación de la eliminación de la variante canina del virus de la rabia en Chile”, impulsado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

El CAVEI analizó esta solicitud en su reunión ordinaria del 26 de marzo de 2025 en la cual se analizó la situación epidemiológica nacional e internacional, los esquemas recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el MINSAL, la evidencia disponible sobre inmunogenicidad y seguridad de los esquemas de 4 y 5 dosis, coberturas de vacunación en Chile, entre otros antecedentes que a continuación se exponen y que justifican su recomendación.

Pregunta

En personas que cumplan con los criterios para la administración de vacunación antirrábica post-exposición (PEP) en Chile, ¿se debe reemplazar el actual esquema de vacuna antirrábica de 5 dosis por uno de 4 dosis?

Antecedentes

La rabia es una zoonosis causada por el virus rábico perteneciente al género *Lyssavirus* de la familia *Rhabdoviridae*¹. A nivel mundial, los perros son la principal fuente de infección para los humanos y la transmisión ocurre mediante el contacto cercano con la saliva de animales infectados, a través de mordeduras, rasguños o lamidos en piel lesionada y membranas mucosas. Una vez que se manifiestan los síntomas, la enfermedad progresa hacia una encefalomiелitis, letal en 99% de los casos en seres humanos^{2,3}.

Epidemiología

Según estimaciones, cada año fallecen aproximadamente 59.000 personas en el mundo (IC 95%: 25.000-159.000) debido a la rabia canina. Además, se pierden más de 3,7 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (IC 95%: 1,6-10,4 millones), principalmente en países asiáticos y africanos. India concentra 35% de las muertes humanas por rabia, mientras que las mayores tasas se registran en la región subsahariana. En el continente americano, se estima que las defunciones humanas por rabia no superan el 0,05%, y de estas, 70% ocurren en Haití⁴. Entre los años 2020 y 2024, varios países de la Región de las Américas reportaron casos humanos de rabia transmitida por perros: Haití (n = 21), Bolivia (n = 9), Venezuela

Correspondencia a:

Iván Ríos Orellana
ivan.rios@minsal.cl

(n = 4), Perú (n = 1), Brasil (n = 1), República Dominicana (n = 1), Cuba (n = 1) y Estados Unidos (n = 1)⁵.

En Chile, el último caso de rabia humana por variante canina se registró en Chillán en el año 1972. En 1990, se eliminó la circulación de las variantes caninas del virus rábico (V1 y V2) y en 1996 se reportó un caso de rabia humana causado por el virus rábico de murciélagos⁶⁻⁸. El último caso en Chile, correspondiente al caso N.º 80 en el país desde 1950, se reportó en 2013 tras la mordida de un perro callejero en la comuna de Quilpué, Región de Valparaíso; sin embargo, en este caso no se logró aislar el virus, quedando sin confirmación virológica^{8,9}.

En la actualidad, el principal reservorio del virus rábico en Chile son los murciélagos. Según datos de la vigilancia de rabia del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), en 2023 se recibieron 2.245 muestras para diagnóstico de virus rábico, de las cuales 8,1% resultó positiva. Todas las muestras positivas correspondieron a murciélagos: 92,4% eran de la especie *Tadarida brasiliensis* y 7,6% de otras especies, por lo que esta especie sería el principal reservorio de rabia en el país¹⁰.

Profilaxis post-exposición

La rabia se puede prevenir incluso después de la exposición al virus. Esto se logra mediante la “profilaxis post-exposición” (PEP), administrando la vacuna en forma oportuna tras el contacto con un animal posiblemente infectado. En la actualidad, la mayoría de los fabricantes de vacunas recomiendan un esquema de 5 dosis para la PEP, administradas por vía intramuscular en los días 0, 3, 7, 14 y 28 (esquema Essen). Adicionalmente, la OMS recomienda 4 dosis, administradas en los días 0, 3, 7 y 14 (régimen Essen) o distribuidas en 2 dosis en el día 0, 1 dosis el día 7 y 1 dosis el día 21 (esquema Zagreb)^{11,12}. Existen otros regímenes para la administración de PEP por vía intradérmica, los que no se analizarán en este documento porque la implementación de esta práctica no se requiere en Chile y presenta dificultades adicionales debido a que la regulación sanitaria no permite la administración de vacunas ni medicamentos por vía intradérmica a los auxiliares paramédicos y técnicos de enfermería, quienes actualmente desempeñan un papel importante en la administración de las vacunas en nuestro país¹³.

En Chile, en la actualidad se emplea la vacuna antirrábica inactivada del laboratorio Serum Institute of India, una vacuna liofilizada purificada obtenida a partir de cultivo viral en células Vero. El esquema recomendado por el fabricante para la profilaxis post-exposición consiste en 5 dosis administradas por vía intramuscular en los días 0, 3, 7, 14 y 28¹⁴. Según la Norma Técnica N.º 169 sobre vacunación antirrábica en humanos vigente en Chile desde el 3 de julio de 2014, la PEP está indicada en las siguientes situaciones de exposición⁷:

- Persona mordida, rasguñada o lamida en piel lesionada y/o mucosa por un animal con sospecha o diagnóstico de rabia.
- Persona mordida por un animal vagabundo que desaparezca o muera posterior a la mordedura.
- Persona mordida por un animal mamífero silvestre.
- Persona mordida o que tuvo contacto con murciélagos (manipulación a manos desnudas voluntaria o involuntariamente, ingreso a lugares cerrados donde viven colonias sin usar protección respiratoria, o presencia de murciélagos en habitación).

Coberturas de vacunación

En el año 2023, según datos preliminares del Departamento de Inmunizaciones del MINSAL, se administraron 81.864 primeras dosis; sin embargo, solo 43% completó el esquema completo de 5 dosis recomendada por el fabricante¹⁵ (Tabla 1).

Validación de la eliminación de la rabia canina

Durante la 17ª reunión de los directores de los Programas de Rabia de Las Américas (REDIPRA), realizada en Colombia en 2023, se elaboró la propuesta de actualización del “Plan Regional para la Eliminación de la Rabia Canina de las Américas 2024-2030”. En esta reunión, se instó a los países a solicitar la validación y verificación de la eliminación de la rabia humana transmitida por perros y la rabia canina, y se consensó un cronograma sugerido por los participantes¹⁶.

Chile inició este proceso en 2025 y la OPS emitió recomendaciones al país para avanzar hacia la eliminación. Una de estas recomendaciones es reducir el esquema post-exposición de 5 a 4 dosis, según lo establecido en el documento de posición de la OMS del 19 de abril de 2018. No obstante, el folleto de la vacuna utilizada actualmente en Chile recomienda el uso de 5 dosis^{12,14,16}.

Inmunogenicidad y seguridad de esquemas de 4 y 5 dosis

Existen varios estudios que han comparado diferentes esquemas de PEP. En una revisión sistemática publicada en el año 2021, se analizó el efecto de los diferentes esquemas de vacunación antirrábica en los títulos de anticuerpos séricos a lo largo del tiempo, tanto para la profilaxis pre como post-exposición. Se utilizó un metaanálisis dosis-respuesta para agrupar los títulos medios geométricos (GMT) a lo largo del tiempo. Ochenta estudios cumplieron con los criterios de inclusión y contribuyeron con 191 conjuntos de datos y 12.413 participantes. En este estudio se concluyó que todos los esquemas de vacunación post-exposición analizados, incluyendo los de 4 y 5 dosis, fueron efectivos y presentaron niveles de GMT por encima del umbral de > 0,5 UI/mL en el día 7. Además, alcanzaron el nivel máximo de GMT dentro de los 28 a

Tabla 1. Vacunas antirrábicas administradas en Chile, según región y N.º de dosis. Chile. Año 2023

Región	Antirrábicas 2023					Total	% Cumplimiento esquema completo	Ig AR
	1º Dosis	2º Dosis	3º Dosis	4º Dosis	5º Dosis			
Arica y Parinacota	1.159	1.079	914	748	565	4.465	49%	0
Tarapacá	1.998	1.293	997	827	605	5.720	30%	29
Antofagasta	3.097	2.328	1.885	1.492	1.082	9.884	35%	0
Atacama	1.909	1.392	1.153	931	672	6.057	35%	0
Coquimbo	3.794	3.070	2.531	2.103	1.582	13.080	42%	1
Valparaíso	10.228	8.307	7.016	5.898	4.606	36.055	45%	11
Metropolitana	25.694	19.603	16.659	14.116	11.100	87.172	43%	9
Libertador Bernardo O'Higgins	4.964	3.998	3.469	2.884	2.304	17.619	46%	0
Maule	4.839	3.942	3.409	2.916	2.267	17.373	47%	1
Nuble	1.742	1.429	1.243	1.063	849	6.326	49%	23
Biobío	8.709	6.828	5.842	4.803	3.752	29.934	43%	0
Araucanía	4.805	3.977	3.430	2.866	2.252	17.330	47%	4
Los Ríos	2.453	1.958	1.676	1.341	1.018	8.446	42%	1
Los Lagos	4.702	3.551	2.998	2.486	1.870	15.607	40%	2
Aysén	573	439	375	259	188	1.834	33%	1
Magallanes	1.198	969	806	658	501	4.132	42%	0
Total	81.864	64.163	54.403	45.391	35.213	281.034	43%	82

Fuente: Registro Nacional de Inmunizaciones (Datos preliminares). Programa Nacional de Inmunizaciones. Ministerio de Salud de Chile. Disponible en: <https://vacunas.minsal.cl/coberturas-preliminares/> Ig AR: inmunoglobulina anti rábica

30 días posteriores al inicio de la PEP y mantuvieron la concentración de GMT por encima del umbral durante al menos un año¹⁷ (Figura 1).

Un ensayo clínico de fase III conducido por Fei y cols. evaluó la inmunogenicidad y seguridad de un esquema de 4 dosis de vacuna antirrábica (Zagreb) (2-1-1) administrada de forma intramuscular en personas entre 10 y 60 años. Este esquema se comparó con otros esquemas de 4 y 5 dosis de vacunas antirrábicas. El estudio concluyó que las tasas de seroconversión y los GMT contra el virus de la rabia son comparables entre ambos esquemas. Además, a los 7 días desde la primera dosis, la GMT y la tasa de seroconversión del esquema de 4 dosis fueron superiores al esquema de 5 dosis¹⁸. Similares resultados se obtuvieron en otro estudio no aleatorizado y controlado llevado a cabo en India, que evaluó la seguridad e inmunogenicidad de un régimen de 4 dosis de vacunación PEP comparado con un régimen de 5 dosis, que mostró que todos los vacunados, de ambos grupos, tenían anticuerpos protectores contra la rabia al día 14 (100% de seroprotección). La diferencia entre las concentraciones medias geométricas entre los dos grupos no fue significativa ($p > 0,05$)¹⁹.

Otro estudio de fase III comparó un esquema de 4 dosis (régimen Zagreb) con uno de 5 dosis (régimen Essen)

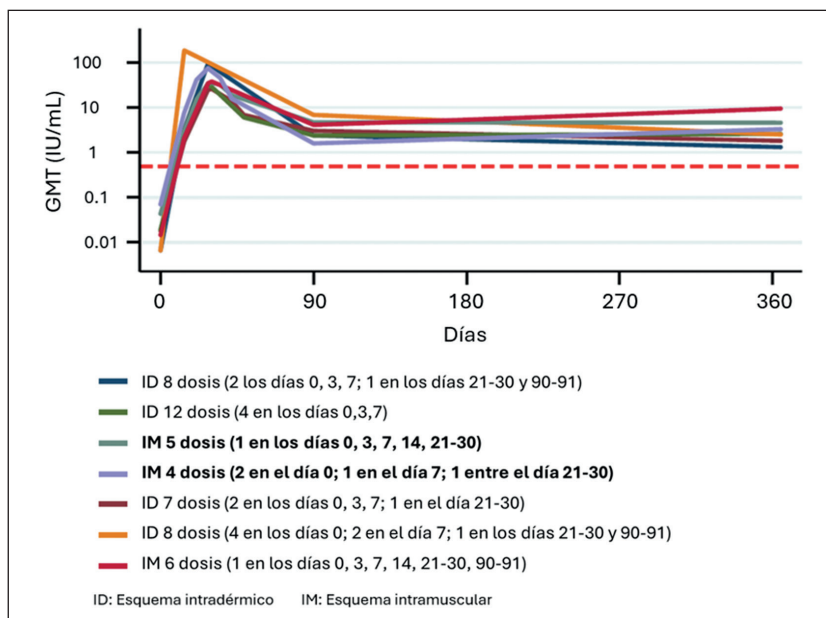


Figura 1. GMT a lo largo del tiempo después de la profilaxis post-exposición a la rabia, según diferentes esquemas de vacunación. Fuente: Ref 17. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.023>. El eje Y se representa en la escala logarítmica; la línea punteada roja horizontal representa un GMT de 0,5 UI/mL.

utilizando una vacuna antirrábica liofilizada producida a partir de cultivos en células Vero fabricada en China. Los resultados mostraron que el esquema de 4 dosis confiere niveles más altos de anticuerpos y mayores tasas de seroconversión el día 7 después de la primera dosis, con GMT similares para el día 14²⁰.

Con respecto a seguridad, la incidencia de eventos adversos es similar entre los esquemas de 4 y 5 dosis, lo que indica que el esquema de 4 dosis es seguro. Estos resultados se obtuvieron en India, en el estudio de Haradanahalli y cols. en 2021, que evidenció una incidencia de eventos adversos de 7,8% en el grupo de 4 dosis y de 7,0% en el grupo de 5 dosis, sin diferencias estadísticamente significativas ($P > 0,05$)¹⁹. Todos los eventos adversos fueron leves y no se asociaron a alguna complicación. Otro estudio mostró que la incidencia general de eventos adversos no presentó diferencias significativas entre el grupo de prueba de 4 dosis y el grupo de control de 5 dosis¹⁸.

Cuando la PEP se administra de manera oportuna y adecuada, es eficaz en la prevención de la rabia humana. La mayoría de las muertes por rabia se deben a la falta de PEP, errores en la administración de la inmunoglobulina antirrábica, retrasos en la búsqueda de atención médica y la presencia de comorbilidades o inmunosupresión²¹.

No se han documentado casos de rabia humana en personas que no recibieron la quinta dosis de la vacuna antirrábica²².

Ventajas del esquema de 4 dosis

La evidencia disponible respalda la recomendación de la OMS respecto al uso de un esquema de vacunación PEP de 4 dosis, por su similar seguridad e inmunogenicidad con el de 5 dosis. En forma adicional, la menor cantidad de dosis podría aumentar la accesibilidad y el cumplimiento de la profilaxis, lo que es esencial para mejorar la equidad en el acceso a la PEP sin aumentar el riesgo para los pacientes, en particular en áreas con recursos limitados. La reducción de una dosis en el esquema de vacunación

puede traducirse en ahorros para el sistema de salud y para los pacientes al disminuir los costos directos e indirectos asociados con la vacunación, como las vacunas, transporte y otros insumos o costos indirectos, así como el número de visitas necesarias²³⁻²⁵. En este sentido, el Comité Asesor en Prácticas de Inmunización de Estados Unidos (ACIP, por sus siglas en inglés), estimó un ahorro de USD \$16,6 millones para el sistema de salud de ese país al reducir de 5 a 4 dosis el esquema de vacunación PEP²². En Chile, según datos del Departamento de Inmunizaciones, se estima que la reducción de una dosis de la vacuna antirrábica podría generar un ahorro para el MINSAL de aproximadamente entre 420 y 970 millones de pesos.

Es importante considerar que cualquier recomendación que difiera de las indicaciones del fabricante incluidas en el folleto del producto debe implementarse con la adecuada capacitación y comunicación con los equipos de salud, así como con una correcta difusión a la población general. Estas recomendaciones “*off-label*” (fuera del folleto) pueden ser indicadas cuando la evidencia científica, proveniente de estudios de post-comercialización o investigaciones realizadas por instituciones académicas o de salud pública, demuestre un beneficio para la salud pública y cuando la evaluación de los riesgos es apropiada²⁶.

Recomendación del CAVEI

Según los antecedentes analizados, el CAVEI recomienda:

- ✓ Reducir el actual esquema de vacunación post-exposición vigente en Chile de 5 a 4 dosis.
- ✓ Tanto el esquema Zagreb como el Essen de 4 dosis son posibles y equivalentes, por lo que, de preferencia, aplicar el esquema de vacunación post-exposición Zagreb (2 dosis en día 0, 1 dosis en día 7 y 1 dosis día 21) con el fin de facilitar la administración y cobertura.
- ✓ Mantener el esquema de PEP de 5 dosis en pacientes inmunocomprometidos.

Referencias bibliográficas

- World Health Organization. The Immunological Basis for Immunization Series: module 17: rabies vaccines. Geneva; 2017. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44517/9789241501088_eng.pdf
- Heymann DL. Rabia. In: Heymann DL, editor. El control de las enfermedades transmisibles. 19°. Washington DC: American Public Health Association, Organización Panamericana de la Salud; 2011. p. 608-20. <https://www.paho.org/es/noticias/20-5-2011-control-enfermedades-transmisibles-19a-ed>
- World Health Organization (WHO). Rabia [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
- Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M, et al. Estimating global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(4): e0003709. doi: 10.1371/journal.pntd.0003709.
- Centro Panamericano de Fiebre Aftosa y Salud Pública Veterinaria - PANAFTOSA/SPV-OPS/OMS. SIRVERA Sistema de Información Regional para la Vigilancia de la Rabia [Internet]. Available from: <https://sirvera.panaftosa.org.br/>
- Laval E, Lepe P. Una visión histórica de la rabia en Chile. *Rev Chil Infectol*. 2008; 25 (Supl): S2-S7. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000200014>
- Ministerio de Salud de Chile. Decreto Exento N° 614 Aprueba Norma Técnica N° 169 sobre vacunación antirrábica en humanos [Internet]. 2014 p. 6. Available from: <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/07/Decreto-N°614-vacunacion-antirrabica-en-humanos-min.pdf>
- Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Inmunizaciones. Presentación: Vacunación antirrábica y antitetánica [Internet]. 2021. Available from: https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/07/Vacunacion-Rabia-y-Tetanos_MRI_14.10.2021.pdf
- Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Rabia Humana. Situación Epidemiológica [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://epi.minsal.cl/rabia-humana-situacion-epidemiologica/>
- Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Informe de resultados vigilancia de rabia animal. Chile, 2023 [Internet]. Santiago de Chile; 2023. Available from: https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2024/10/Informe-RABIA_13ago2024-3-1-1.pdf
- Ren J, Yao L, Sun J, Gong Z. Zagreb regimen, an abbreviated intramuscular schedule for rabies vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(1):1-5. doi: 10.1128/CVI.00531-14
- World Health Organization (WHO). Rabies vaccines: WHO position paper - April 2018. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2018;16:201-20. Available from: <http://www.who.int/wer>
- Ministerio de Salud de Chile. Reglamento para el Ejercicio de las Profesiones Auxiliares de la Decretos N° 261, de 1978, y y Farmacia y Otras, y Deroga Medicina, Odontología, Química N° 1.704, de 1993, Ambos del Ministerio de Salud [Internet]. 2017 p. 1-16. Available from: https://seremi6.redsalud.gob.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/08/9_Aprueba-Reg.-para-Ejercicio-de-las-Profesiones-Auxiliares-.pdf
- Serum Institute of India. RABIES VACCINE INACTIVATED Freeze dried [Internet]. Available from: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/vwa_vaccine/pq_336_Rabies_1dose_SII_PI-2020.pdf
- Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Inmunizaciones. Informe de Cobertura Nacional de Inmunizaciones año 2023 (Preliminar). Período enero-diciembre. 2024; Available from: https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/06/Informe-de-Coberturas_2023_enero_diciembre_final.pdf
- Centro Panamericano de Fiebre Aftosa y Salud Pública Veterinaria - PANAFTOSA/SPV-OPS/OMS. Informe Final 17ª Reunión de directores de los programas de rabia de Las Américas. 2023; Available from: https://www.paho.org/sites/default/files/informe_final_redipra17_versionesp_-_rev150224_0.pdf
- Xu C, Lau C L, Clark J, Rafferty A C, Mills D J, Ramsey L, et al. Immunogenicity after pre- and post-exposure rabies vaccination: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Vaccine* 2021; 39(7): 1044-50. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.023>.
- Jin F, Zhu L, Wang Y, Qin G, Tian Y, Xie Y, et al. Randomized, blind, controlled phase III clinical trial: Assessing the immunogenicity and safety of freeze-dried human rabies vaccine (vero cell) with a 4-dose regimen (2-1-1) in a 10-60 year-old demographic. *Vaccine*. 2024 Oct 3;42(23). doi: 10.1016/j.vaccine.2024.06.026.
- Haradanahalli R S, Banerjee R, Kalappa M S, Narayana A, Annadani R R, Bilagumba G. Safety and immunogenicity of rabies vaccine as 4 - dose Essen Intramuscular regimen for post exposure prophylaxis: A non - randomized, comparative controlled study. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(8): 2554-9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1883388>
- Li J, Wu Z, Wu X, Wang Y, Shi L, Zhao D, et al. Safety and immunogenicity of freeze-dried human rabies vaccines: A phase 3 clinical trial of Zagreb and Essen regimes. *Hum Vaccin Immunother* 2024; 20(1): 2426289. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2426289>
- Whitehouse E R, Mandra A, Bonwitt J, Beasley E A, Taliano J, Rao A K. Human rabies despite post-exposure prophylaxis: a systematic review of fatal breakthrough infections after zoonotic exposures. *Lancet Infect Dis*. 2023; 23(5):e167-174. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00641-7.
- Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recommendations and reports* : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 2010;59(RR-2):1-9.
- Cantaert T, Borand L, Kergoat L, Leng C, Ung S, In S, et al. A 1-week intradermal dose-sparing regimen for rabies post-exposure prophylaxis (RESIST-2): an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):1355-62. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30311-1
- Tarantola A, Ly S, Chan M, In S, Peng Y, Hing C, et al. Intradermal rabies post-exposure prophylaxis can be abridged with no measurable impact on clinical outcome in Cambodia, 2003-2014. *Vaccine* 2019; 37 Suppl 1: A118-A127. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.054.
- Kessels J, Tarantola A, Salahuddin N, Blumberg L, Knopf L. Rabies post-exposure prophylaxis: A systematic review on abridged vaccination schedules and the effect of changing administration routes during a single course. *Vaccine* 2019; 37: A107-17. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.041.
- World Health Organization. Off-label vaccine use: explanatory note for countries. 2023; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/off-label-vaccine-use--explanatory-note-for-countries>