

Vacuna de la rabia

FERNANDO DE JUAN^{a,b} Y ENRIQUE BERNAOLA^{a,c}

^aComité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría.

^bSección de Infectología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^cServicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España.

med005937@saludalia.com; enrique.bernaola.iturbe@cfnavarra.es



Roger Ballabera

Puntos clave

● La incidencia de la rabia es muy elevada en Asia, África y América del Sur. En la India mueren anualmente más de 30.000 personas por esta enfermedad, la mayoría niños.

● En los países en desarrollo, los perros son la causa más frecuente de transmisión de la rabia. En los países desarrollados, los murciélagos se han convertido en el reservorio principal.

● El diagnóstico de rabia se basa en la biopsia cerebral y en la demostración del antígeno del virus rábico. Se puede realizar la detección del virus en saliva, líquido cefalorraquídeo, herida, biopsia de piel u orina mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

● La profilaxis preexposición está indicada en personas que están expuestas al virus rábico en el laboratorio, o que tienen contacto con mamíferos, incluidos murciélagos.

La rabia es una zoonosis viral que, en ciertas partes del mundo, es enzoótica tanto en animales salvajes como domésticos. Es una enfermedad producida por un virus de la familia *Rhabdoviridae* y del género *Lyssavirus*, que se transmite de los animales al hombre. Los huéspedes son los animales carnívoros y numerosas especies de quirópteros (murciélagos)¹.

Todos los genotipos de *Lyssavirus* producen un cuadro de encefalomielitis que conduce inexorablemente a la muerte. Recientemente, se ha publicado algún caso transmitido por murciélagos que ha evolucionado de forma favorable². La clínica de la rabia se desarrolla en 5 etapas: a) incubación; b) prodrómica; c) manifestaciones neurológicas agudas; d) coma, y e) muerte. El período de incubación es de 4-6 semanas, pero varía entre 5 días a 1 año^{3,4}.

El método diagnóstico definitivo es la biopsia cerebral y la demostración del antígeno del virus rábico o de inclusiones específicas (cuerpos de Negri). Se puede intentar detectar el virus en la saliva, el líquido cefalorraquídeo, la herida y la biopsia de piel y orina por medio de la técnica de reacción encadenada de la polimerasa (PCR)⁵. La técnica diagnóstica estándar es la detección del antígeno del virus de la rabia en el cerebro, por medio de la técnica de anticuerpos fluorescentes o por inmunoenjuenqueo.

Incidencia

Es muy elevada en Asia, África y América del Sur. Solamente en la India mueren anualmente más de 30.000 personas, la mayoría niños. Se estima que el 13% de los viajeros que visitan el sudeste Asiático tienen contacto con animales⁶⁻⁸. En España, los últimos casos de rabia tuvieron lugar en la década de los años sesenta⁹.

Mecanismo de transmisión

El virus está presente en la saliva de los animales infectados. La transmisión se realiza habitualmente por mordeduras de animales. El perro es el más frecuente y los niños son los que tienen más contacto con estos animales. La rabia se puede transmitir también por aerosoles, como puede ocurrir en cuevas donde habitan millones de murciélagos, y mediante trasplante de órganos (se han descrito casos por trasplante de córnea). En los países más desarrollados, que tienen un buen control sanitario de los perros, los murciélagos se han convertido en el reservorio principal^{10,11}.

Vacunas antirrábicas

Tipos de vacunas

Las vacunas disponibles pueden ser de 2 tipos: cultivadas en tejido nervioso y en cultivos celulares.

Las vacunas antiguas o de primera generación se preparaban a partir de tejido nervioso de animales. Fueron las vacunas utilizadas inicialmente por Pasteur, pero tenían reacciones adversas graves debidas a la respuesta inmunitaria desencadenada por los antígenos neuronales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado el cese de su fabricación. Las vacunas modernas o de segunda generación están preparadas en cultivos celulares de células diploides humanas (HDCV), células Vero (PVRV), células de embrión de pollo (PCECV), riñón de hámster (PHKCV), embrión de pato (PDEV) o de células diploides de mono Rhesus (RVA). La ventaja de estas vacunas es que están libres de proteínas heterólogas, inducen buena respuesta inmunitaria y presentan una eficacia muy buena. El principal inconveniente es su elevado precio. Todas las vacunas de cultivos celulares tienen

Tabla 1. Profilaxis postexposición a la rabia. Centers Disease and Control Prevention de Estados Unidos, 1999

Tipo de animal	Evaluación y disponibilidad del animal	Profilaxis postexposición recomendada
Perros, gatos y hurones	Sanos y disponibles para observación durante 10 días	Los pacientes no deben comenzar profilaxis hasta que el animal no desarrolle signos de rabia ^a
	Rabioso o sospechoso	Vacunación inmediata más IGRH
	Desconocido (p. ej., escapado)	Consultar a las autoridades sanitarias
Murciélagos, mapaches, zorros, marmotas y otros carnívoros	Considerar como rabioso hasta que se demuestre que es negativo por los tests de laboratorio ^b	Vacunación inmediata más IGRH
Ganado, roedores y logomorfos (conejos y liebres)	Considerar de forma individual	Consultar a las autoridades sanitarias. Mordeduras de ardillas, hámster, cobayas, jerbos, ratas, ratones, otros pequeños roedores, conejos y liebres casi nunca requieren profilaxis antirrábica postexposición

IGRH inmunoglobulina antirrábica humana.

^aDurante el período de observación de 10 días, la profilaxis postexposición debe comenzar al primer signo de rabia en el perro, gato o hurón. Si el animal manifiesta signos clínicos de rabia, debe ser sacrificado de forma inmediata y sometido a test de laboratorio.

^bEl animal debe ser sacrificado y sometido a tests de laboratorio tan pronto como sea posible. Tenerlo para observación no está recomendado. Interrumpir la vacunación si el test de inmunofluorescencia en el animal es negativo.

una eficacia parecida y están libres de desencadenar reacciones alérgicas importantes. En España están disponibles las vacunas HDCV y PCECV.

Vacunación por vía intradérmica. El coste de las pautas intramusculares es elevado, prohibitivo para países en desarrollo. La OMS ha recomendado la utilización de la vía intradérmica en estos países. Tienen la ventaja que requieren menos cantidad de vacuna y resultan más económicos en el 60-80%¹². Las vacunas que pueden usarse por esta vía son HDCV, PVRV, PCECV y PDEV. La vía intradérmica no está autorizada en España.

Inmunogenicidad

La vacunación induce rápidamente una respuesta humoral elevada. La vacuna tiene una elevada inmunogenicidad y, después de la tercera dosis, en el 99% de los vacunados provoca la producción de anticuerpos por encima del nivel considerado protector. La vacuna induce también una respuesta de memoria inmunológica que se caracteriza por el incremento rápido del título de anticuerpos después de una dosis *booster*.

Eficacia

Es difícil determinar la eficacia de la vacuna antirrábica, por la dificultad a la hora de realizar ensayos clínicos placebo/paciente, y por el desconocimiento del riesgo de tener la enfermedad después del contacto. Si se valora en función de la profilaxis postexposición, la eficacia de la vacuna sola o asociada a inmunoglobulina es muy elevada, cercana al 100%.

Seguridad e interacciones

Las reacciones secundarias a las vacunas de segunda generación son escasas. Se han descrito reacciones locales moderadas (dolor, eritema e induración) y reacciones sistémicas (cefaleas y malestar general). Se ha observado algún caso de síndrome de Guillain-Barré, pero su asociación con la vacu-

na no se ha confirmado. Las manifestaciones adversas más significativas se deben a reacciones alérgicas en forma de urticaria, artritis o angioedema.

Profilaxis frente a la rabia

Profilaxis preexposición¹²⁻¹⁶

Está indicada en personas que están expuestas al virus rábico en el laboratorio, o que tienen contacto con mamíferos, incluidos los murciélagos. Igualmente, está indicada en viajeros con destino a países endémicos de rabia, especialmente si visitan áreas alejadas de centros urbanos y no hay garantía de realizar una profilaxis postexposición adecuada.

Pauta de vacunación preexposición

En nuestro medio, consiste en administrar por vía intramuscular 3 dosis de 1 ml de vacuna HDCV o PCECV los días 0, 7 y 21. No es necesaria gammaglobulina antirrábica.

En personas que están en situación de riesgo profesional, se aconseja analizar una muestra de suero cada 6 meses, y si el título de anticuerpos está por debajo de 0,5 U/ml está indicada una dosis *booster* de 1 ml por vía intramuscular.

Para reducir el coste de la vacuna, puede entrar en consideración la vacunación por vía intradérmica en países autorizados a la dosis de 0,1 ml los días 0, 7 y 21. Tiene el inconveniente que presenta más dificultades técnicas en su administración, y se necesita personal muy bien formado. Además, su administración concomitante con cloroquina reduce la respuesta inmunitaria, circunstancia a tener en cuenta en viajeros internacionales que tengan que recibir profilaxis del paludismo.

Profilaxis postexposición¹²⁻¹⁷

Se utiliza para prevenir la enfermedad en individuos expuestos, habitualmente después de ser mordidos por un animal sospechoso de tener rabia. La actitud a tomar va a depender del animal agresor y del tipo de exposición (tablas 1 y 2).

Tabla 2. Guía para el tratamiento postexposición frente a la rabia

Categoría	Tipo de contacto con animal salvaje o doméstico sospechoso o con rabia confirmada o sin posible observación	Profilaxis recomendada
I. Sin exposición	Tocar o alimentar animales Lameduras sobre piel intacta	Ninguna (si se tienen datos fiables sobre las circunstancias de la exposición)
II. Exposición menor	Mordisco de piel descubierta Arañazos o erosiones leves sin hemorragia	1. Tratamiento inmediato y correcto de la herida 2. Vacunación inmediata. Suspender si el animal sigue sano después de 10 días de observación. Suspender si las muestras analizadas del animal son negativas utilizando técnicas diagnósticas apropiadas
III. Exposición grave	Mordeduras o arañazos transdérmicos únicos o múltiples, lameduras en piel lesionada Contaminación de membrana mucosa con saliva (lamedura) Exposición a murciélagos	1. Tratamiento inmediato y correcto de la herida 2. Inmunoglobulina antirrábica 3. Vacunación inmediata (suspender igual que en la categoría II)

La profilaxis postexposición correcta implica: limpieza cuidadosa de la herida, administración de inmunoglobulina antirrábica (cuando está indicada) y vacunación.

La limpieza de la herida debe realizarse de inmediato con jabón y agua abundante a chorro, como mínimo durante 15 min. Si no se dispone de jabón, se utilizará sólo agua. Desinfección con amonio cuaternario, alcohol de 70° o solución acuosa de povidona yodada al 10% y debe asociarse la vacunación antitetánica y tratamiento antibiótico (amoxicilina-ácido clavulánico).

La inmunoterapia pasiva se utiliza en el caso de que el individuo esté encuadrado en la categoría III, o en la II si es un inmunodeprimido (tabla 2). Se dispone de inmunoglobulina antirrábica humana (IGRH), de inmunoglobulina antirrábica equina purificada (IGRE) o de fragmentos de IGRE: F(ab')². Actualmente, en los países desarrollados se usa la IGRH, pero debido a su precio elevado se sigue utilizando el antisero equino en países en vías de desarrollo. Cuando está indicada la aplicación de IGRH, se administrará el día 0, a la dosis de 20 U/kg de peso, y si se utiliza IGRE o F(ab')², a 40 U/kg. Actualmente, se aconseja que la dosis total se administre alrededor o dentro de la herida. Si no es posible poner la dosis total a nivel local por circunstancias anatómicas, la cantidad sobrante se inyectará en otra zona por vía intramuscular, pero siempre alejada del lugar de administración de la vacuna. Deben evitarse las suturas en la zona de las lesiones, o retrasarlas lo máximo posible durante varias horas, para que la inmunoglobulina se difunda bien en los tejidos¹⁸. Si la superficie lesionada es muy amplia y no es suficiente, la inmunoglobulina calculada se diluirá en suero fisiológico para aplicar en todas las lesiones.

Según el criterio de la OMS, se procederá a la vacunación y a la administración de inmunoglobulina específica en las circunstancias que se indican en la tabla 2.

Pauta de vacunación postexposición

1. Individuos no vacunados previamente

La pauta vacunal recomendada por la OMS es de 5 visitas-5 dosis (régimen Essen). Consiste en administrar por vía intramuscular 5 dosis de 1 ml de vacuna los días 0, 3, 7, 14 y 28 (fig. 1).

La protección se alcanza después de la tercera dosis, a partir del día 14 del inicio de la vacunación. En nuestro medio, las vacunas que se administran son HDCV y PCECV.

La vacunación intramuscular en adultos siempre debe realizarse en la región deltoidea y en los niños en la zona anterolateral del muslo. Nunca se utilizará la región glútea.

Vacunación intradérmica

La OMS recomienda 2 pautas de vacunación intradérmica, siempre que las autoridades competentes del país hayan autorizado la vacunación por esta vía.

1.^a pauta: (8-0-4-0-1-1). Se realiza con vacunas HDCV y PCECV:

— Día 0: se inyecta por vía intradérmica 0,1 ml en 8 lugares distintos y simétricamente situados. Una dosis en cada región deltoidea, en lateral de ambos muslos, región supraescapular y cuadrante inferior del abdomen.

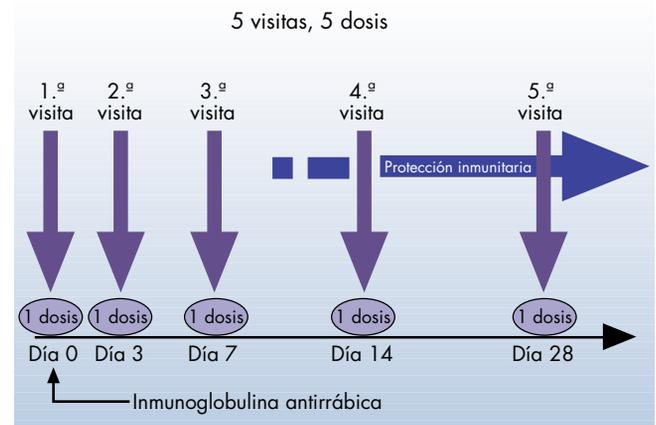


Figura 1. Pauta estándar intramuscular de la vacunación postexposición.

— Día 7: 0,1 ml vía en 4 lugares. Una dosis en ambas zonas deltoideas y lateral de muslos.

— Días 28 y 90: 0,1 ml en un lugar, preferible en región deltoidea.

2.^a pauta: (2-2-2-0-2). Se realiza con vacunas PVRV o PCECV.

— Se inyecta 0,1 ml en 2 regiones distintas los días 0, 3, 7 y 28.

2. Individuos vacunados previamente

La vacuna induce memoria inmunológica y se produce una respuesta anamnésica si se administra una dosis *booster* a un individuo previamente vacunado. Cuando un individuo ya vacunado que ha recibido una pauta completa de vacunación preexposición o postexposición presenta una nueva exposición al virus de la rabia (p. ej., mordedura de un animal sospechoso), debe recibir 2 dosis de recuerdo de vacuna, una el día de la exposición y la segunda a los 3 días. Está indicado el tratamiento local de la herida y no es necesaria la administración de IGRH.

Contraindicaciones

No hay ningún tipo de contraindicación para la profilaxis postexposición para vacunar contra la rabia, ni durante el embarazo ni la lactancia. La mortalidad elevada de la enfermedad hace aconsejable proceder a la inmunización en todos los casos.

Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento

La vacuna debe mantenerse entre +2 y +8 °C, sin congelar y protegida de la luz.

Presentaciones comerciales

En España, se han comercializado 2 vacunas: a) la vacuna antirrábica inactivada cultivada en células diploides humanas (HDCV), con el nombre de Vacuna Antirrábica Merieux® (Laboratorios Sanofi Pasteur MSD, SA), que utiliza la cepa Wistar PM/W138-1503-3M, y b) la vacuna antirrábica preparada en cultivos celulares de células embrionadas de pollo purificadas (PCECV) con el nombre de Rabipur® (Laboratorios Chiron Behring GmbH & Co), que utiliza la cepa Flury LEP. Estas vacunas están disponibles en los centros sanitarios de las diferentes comunidades autónomas.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología
■ Metaanálisis

1. CDC. Human rabies, 2000. *MMWR*. 2000;49:1111-6.
2. Lafon M. Bat rabies the Achilles heel of a viral killer? *Lancet*. 2005;366:876-7.
3. ● Plotkin S. Rabies. *Clin Infect Dis*. 2000;30:4-12.
4. ●● Rupperech C, Hanlon C, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:327-43.
5. ● Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CH. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurology*. 2002;1:101-9.
6. Mealin FX. Rabies as a traveller's risk. Especially in high-endemicity areas. *J Travel Med*. 2005;12:S30-S40.
7. Poetzsch CJ, Mueller T, Kramer M. Summarizing the rabies situation in Europa 1990-2002. *Rabies Bull Eur*. 2002;6:11-6.
8. Bingham J. Canine rabies ecology in Southern Africa. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1337-41.
9. Sanchez LP, Abellan C, Diaz O. Rabia en España. ¿Qué ocurre con la rabia en quirópteros? *Bol Epidemiol Semanal*. 2002;10:109-20.
10. Bohr L, Christensen LS, Christiansen AH. Potential rabies exposure after a bat bite, Denmark, June 2006. *Eurosurveillance*. 2006;11:061103.2.
11. Serra-Cobo J, Amengual B, Abellán C, Bourhy H. European bat Lyssavirus infection in Spanish bat populations. *Emerg Inf Dis*. 2002;8:413-21.
12. Tantawichien T, Tantawichien TH, Supit C, Khawplod P, Sitprija V. Three-year experience with 4-site intradermal booster vaccination with rabies vaccine for post-exposure prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:2085-7.
13. Rupprecht C, Gibbons R. Clinical practice. Prophylaxis against rabies. *N Engl J Med*. 2004;351:2626-35.
14. WHO. Rabies vaccine. *Weekly Epidemiol Rec*. 2002;14:109-20.
15. ●● WHO Rabies Vaccina-update. *Weekly Epidemiol Rec*. 2007;82:62-8.
16. Advisory Committe for Immunization Practices. Human rabies prevention-United States, 1999. *MMWR*. 1999;48(Suppl RR-1):1-21.
17. Warrell M. The challenge to provide affordable rabies post-exposure treatment. *Vaccine*. 2003;21:706-9.
18. Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure treatment of rabies infection: can it be done without immunoglobulin? *Clin Infect Dis*. 2002;34:477-80.