



Rabia

Alfredo Martín Caruso

Introducción

El virus de la rabia produce una encefalomiелitis viral aguda, casi siempre mortal, que puede afectar a todos los mamíferos. Se transmite principalmente por la saliva de animales portadores del virus y tiene una distribución universal.

Epidemiología

La rabia es una enfermedad principalmente de los animales, y la epidemiología de la rabia humana es un reflejo de la epizootiología de la enfermedad en los animales y del grado de contacto humano con ellos. En la mayoría de las áreas donde la rabia de los animales domésticos no ha sido adecuadamente controlada, los perros explican el 90 % o más de los casos comunicados en seres humanos y animales. El porcentaje restante lo ocasionan otros animales como, gatos, caballos, ovejas, cerdos, ganado bovino, etc. Por el contrario, en áreas donde la rabia de los animales domésticos se encuentra controlada, como en países de Europa Occidental, Canadá y Estados Unidos, los perros explican menos del 5 % de los casos animales comunicados. Los principales vectores de vida salvaje son: mangosta, chacal, zorro, murciélago vampiro, zorrino, mapache y el murciélago insectívoro.

Los pequeños roedores (ratas, cobayos, ardillas) y los reptiles, rara vez o nunca sirven como reservorio de rabia en la naturaleza o como vectores para el hombre.

La enfermedad está presente en todos los continentes excepto en la Antártida, su incidencia anual se desconoce, pero la OMS estima que hay más de 55.000 muertes por rabia cada año y más de 15 millones de personas reciben profilaxis postexposición lo que evita aproximadamente 327.000 muertes anuales.

Más del 99 % de los casos se producen en los países en vías de desarrollo, en los que la rabia canina sigue siendo endémica, especialmente en India y China. En la Región de las Américas desde 1983 la ocurrencia de casos de rabia humana transmitida por perro ha disminuido en forma sostenida: se registró una reducción de aproximadamente el 90% de casos humanos y caninos, en tanto los casos de rabia transmitida por especies de vida silvestre presentaron un comportamiento cíclico y recurrente, destacándose la persistencia de factores de riesgo de rabia transmitida por vampiros en áreas tropicales y subtropicales.

Francia y España en los últimos años reportaron casos esporádicos de rabia canina los cuales fueron importados de Marruecos.

En diciembre de 2015, la OMS y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), en colaboración con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Alianza Mundial para el Control de la Rabia, lanzaron un marco mundial para lograr que en 2030 no haya ninguna muerte humana por rabia. Esta



iniciativa marca un hito, pues es la primera vez que los sectores de la salud humana y la salud animal se unen para adoptar una estrategia común contra esta enfermedad devastadora, pero masivamente desatendida.

Según datos del SIEPI (Sistema de información epidemiológica) Panaftosa OPS/OMS, los casos de rabia humana confirmados en las Américas fueron, 58 en 2011, 22 en 2012 y 11 en 2013. Durante el año 2014 y 2015 se reportaron casos de rabia humana en Bolivia donde la fuente de contagio fueron los perros. Mientras que Perú reporto casos de rabia humana silvestres donde la fuente fueron los murciélagos.

Se reportaron 11 casos en 2015 y 14 casos 2016, la fuente involucrada en nueve de ellos fue el murciélago hematófago en las localidades de Loreto y Pasco (Perú). Durante 2017 se reportaron 7 casos sin contar los 8 casos de Bolivia, estos no reportados en el sistema epidemiológico.

La enfermedad ha estado presente en varios países de la región, y aunque el número de casos es bajo, la cantidad de personas que viven en las zonas de riesgo (perro con rabia) sigue siendo importante.

En la actualidad existen áreas con circulación activa de virus rabia en la especie canina en gran parte de Bolivia, áreas de Perú, Argentina, Honduras, Haití, Cuba, Guatemala, El Salvador y República Dominicana.

En Argentina, los últimos casos de rabia humana secundaria a mordedura de perro, fueron en 1994 en Tucumán y el reciente caso denunciado en la provincia de Jujuy en julio de 2008. Otros casos (variante murciélago) fueron reportados 1997 en Chaco y en 2001 en Corrientes. En lo que respecta a casos de rabia canina se documentaron brotes de rabia urbana en Salta y Jujuy entre los años 2003-2008.

En octubre de 2010 se confirmó un caso positivo de un cachorro de 4 meses de edad en la ciudad de Tartajal (Salta), brote que fue controlado.

Durante el año 2012 se registraron dos casos de rabia canina , uno en la localidad de Isla Verde, Provincia de Buenos Aires,(variante 4 – murciélago) y el otro en el departamento Patiño , Provincia de Formosa (variante 2).

Los dos casos registrados en el año 2013 están relacionados con el contacto con animales silvestres como zorros y coaties.

En 2015 fueron notificados en el mes de abril 2 casos de rabia canina en Salta en las localidades de Salvador Mazza y Carapay; mientras que otro caso fue notificado en Jujuy en la localidad de Calilegua. En 2017 se notificaron 3 gatos (Santa Fe, Tucumán, Córdoba) y dos perros (Chaco, Córdoba). Durante el año 2018 se registraron 5 casos de rabia canina en Salta (4 en Salvador Mazza y 1 en Tratalgal).



Caracteres del agente y sus aspectos epidemiológicos

El virus de la rabia pertenece a la familia Rhabdoviridae y dentro de ésta, al genero Lyssavirus, pudiendo diferenciarse distintas cepas por anticuerpos monoclonales según su origen geográfico. El ácido nucleico viral es una molécula única de tipo ARN y el virión, con característica forma de bala, mide aproximadamente 75 nm. de diámetro y 160-180 nm. de longitud.

Existen dos componentes funcionales-estructurales, un core de ribonucleo proteínas (nucleocápside) y una envoltura lipoproteica circundante; de esta se proyectan espigas que cubren la superficie del virión.

El virus contiene múltiples copias de 5 proteínas estructurales: polimerasa viral (L), glucoproteína (G), nucleoproteína (N), proteína asociada a la nucleocapside (NS), y matriz proteica (M). La glucoproteína y la proteína de la nucleocápside inducen protección contra la rabia en animales experimentales; la primera a través de la inducción de anticuerpos neutralizantes, y la segunda por inducción de células T citotóxicas.

Se encuentra en la saliva del animal rabioso y también se halla en otras secreciones como la lagrimal, pancreática y en la leche, aunque en menor concentración que en la primera. La mayor concentración de virus se encuentra en el cerebro, cerebelo y bulbo del animal enfermo, lo que representa un riesgo para los laboratoristas o quienes realizan las autopsias de estos animales. Se inocula por mordedura, arañazos o a través de lameduras de zonas donde la piel ha perdido su integridad. Está descripta como puerta de entrada excepcional, la vía aérea superior y la transmisión persona a persona a través de trasplante de órganos reportados en los últimos años.

Después de la inoculación se piensa que el virus se fija a la superficie de las células musculares y el mismo puede entrar inmediatamente en los nervios periféricos. En las infecciones naturales suele seguir un periodo de incubación que varía entre los 20 y 90 días, dependiendo de la cepa, tamaño del inóculo y grado de innervación y proximidad del SNC. Durante este periodo el virus se amplifica hasta alcanzar concentración suficiente que permite que las unidades infectantes atraviesen la unión neuromuscular e ingresen al SNC. Es durante este periodo de incubación que se puede prevenir la enfermedad con inmunización.

Agente inmunizante y tipos de vacunas

La OMS promueve el uso de vacunas modernas (productos purificados preparados en cultivos celulares), que cumplan los criterios de OMS para potencia, para inocuidad y que se hayan evaluado satisfactoriamente en los seres humanos, en ensayos de campos bien diseñados. De la misma manera apoya la tendencia a abandonar completamente la producción de las vacunas de tejido nervioso.



En 2012, solo se precalificaron tres vacunas antirrábicas para uso intramuscular: la vacuna antirrábica purificada producida en células Vero, la vacuna purificada de células de embrión de pollo y la vacuna purificada de embrión de pato. La lista, que se actualiza siempre que sea necesaria, se puede encontrar en http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_prequalification_vaccine_list_en/en/.

El Comité de la OMS fomenta la participación de los fabricantes de vacunas antirrábicas en el proceso de precalificación de la OMS así como la compra por parte de los Estados Miembros de las vacunas precalificadas por la OMS

Las vacunas de uso en nuestro país son las modernas y todas de distribución gratuita en hospitales y centros asistenciales.

1. Vacunas antirrábicas producidas en cultivos celulares y huevos embrionados (VCCHE)

Vacuna antirrábica producida en células diploides humanas (HDVC): Se prepara actualmente a partir del virus rábico fijo de la cepa PITMAN-MOORE PM 1503-3M (ATCC-VR 320) y propagada en cultivo de células diploides humanas MRC-5. Esta inactivada con beta-propionolactona y la potencia es de 2,5 UI/ml. Se presenta como frasco /vial de vacuna liofilizada en monodosis, con una jeringa de 1 ml de agua destilada como diluyente. Debe evitarse la exposición a la luz y conservarse en refrigerador entre 2º y 8 º C.

Son excelentes preparados que protegen frente al virus rábico y frente a los serotipos Duvenhage de la rabia de murciélagos insectívoros. En la serie primaria alcanzan títulos de anticuerpos específicos el 93-98% de los vacunados con vacuna intramuscular y del 83 al 95% con la intradérmica. El CDC acepta como válidos títulos de neutralización de 1/5 o mayores por la prueba rápida de inhibición de focos fluorescentes con cultivo celular después de 3-4 semanas del inicio de la serie primaria. Suelen mantenerse títulos significativos durante 2 años. En las personas con riesgo permanente de contraer la enfermedad deben chequearse anticuerpos cada 6 meses y en aquellas con menor riesgo, cada 2 años.

Vacuna antirrábica producida en células Vero (Verorab): Consiste en una suspensión estabilizada y liofilizada de virus rábico fijo de la cepa Waistar PM/WI 38-1503-3 M, obtenida en cultivo celular de células vero e inactivada con beta-propionolactona. Tiene una potencia igual o mayor a 2.5 ul/ml. Se presenta como frasco /vial de vacuna liofilizada en monodosis, con una jeringa 0,5 ml (solución de cloruro de sodio al 0.4 %) de diluyente. Si bien la estabilidad de la vacuna es buena se recomienda almacenar en refrigerador entre 2º y 8ºC. La seroconversión se obtiene en el 100% de los casos a los 14 días del inicio de la vacunación, con niveles detectables a los 7 días.



Vacuna producida en embrión de pato

Vacuna antirrábica purificada producida en embrión de pato (Lissavac): El medio que se utiliza para producir la multiplicación viral son huevos embrionados de pato. Se emplea la cepa viral PITMAN-MOORE. El inóculo se propaga en 12 o 13 pasajes sucesivos. El virus se inactiva con beta-propionolactona. Puede presentar trazas de proteínas de origen animal pero carece totalmente de mielina. También contiene trazas de cloranfenicol, estreptomycin y timerosal sódico. Se presenta en frasco /vial de vacuna liofilizada y se reconstituye con 2 ml de agua destilada estéril. La potencia de la vacuna es de 2.5 UL/ml. Debe conservarse refrigerada entre 2º y 8º C.

Vacuna inactivada obtenida en embrión de pollo

Vacuna inactivada obtenida por propagación del virus rábico en embrión de pollo (PCEC) Vacuna liofilizada obtenida de la cepa FLURY LEP, obtenida de American Type Culture Collection, en cultivo primario de fibroblastos de pollo. La potencia es de 2.5 UL/ml. La vacuna debe ser almacenada a 2º y 8º C

Indicaciones

Vías de administración de las vacunas.

Las vacunas antirrábicas actuales se producen como dosis individuales para inyección intramuscular. No obstante, el costo de las vacunas basadas en el cultivo de células para la administración intramuscular limita su uso generalizado en muchas áreas donde la rabia está presente. La administración intradérmica de estas vacunas es una alternativa igual de segura e inmunogénica. Sólo se requieren uno o dos viales de vacuna para terminar un ciclo completo de la profilaxis post-exposición por vía intradérmica, reduciendo así el volumen utilizado y el costo directo de la vacuna en un 60-80% en comparación con la inyección intramuscular estándar. La vacunación intradérmica produce una respuesta inmune equivalente con una dosis más baja, ahorrando por lo tanto vacuna en la profilaxis pre-y post-exposición. Se debe impartir la capacitación apropiada para asegurar la instilación intradérmica completa de la vacuna y para evitar una inyección subcutánea accidental. Una dosis intradérmica de 0,1 ml por sitio representa desde una quinta hasta una décima parte de la dosis intramuscular, dependiendo de su volumen después de la reconstitución. Aunque los títulos de anticuerpos son más altos y más sostenidos después de la inyección intramuscular, ambas rutas inducen respuestas de memoria rápidas en la inmunización de refuerzo. La vacunación intradérmica no se recomienda en individuos inmunocomprometidos, ya que la enfermedad subyacente parece alterar el transporte de células dendríticas presentadoras de antígeno a ganglios linfáticos de drenaje y, con ello, la magnitud de la respuesta de anticuerpos.

Una vez abiertos, los viales deben ser almacenados durante no más de 6 horas, lo cual conlleva a desperdiciar vacuna, especialmente en los centros donde el número de



pacientes inyectados diariamente es pequeño. Sin embargo, la administración intradérmica sigue siendo rentable, tanto para las profilaxis pre-exposición como post-exposición.

Sólo dos de las tres vacunas precalificadas por la OMS, la antirrábica purificada de células Vero y las vacunas purificadas de células de embrión de pollo, han demostrado ser seguras y eficaces cuando se administran por vía intradérmica a una dosis de 0,1 ml en un régimen de profilaxis pre-exposición o post-exposición recomendado por la OMS.

Los fabricantes de vacunas deben proporcionar evidencia clínica de que los nuevos productos son inmunogénicos, eficaces y seguros cuando se administran por vía intradérmica. La administración debe cumplir con las orientaciones de la OMS para esa vía y contar con la aprobación previa de las autoridades sanitarias nacionales.

En los países donde la administración intradérmica es una vía aprobada para la profilaxis pre o post-exposición, los fabricantes de aquellas vacunas que se ha demostrado son seguras y eficaces cuando se administran por esta vía, deberán registrar su producto para uso intradérmico y declarar en el prospecto del producto que su vacuna puede ser utilizada por vía intradérmica.

Duración de la inmunidad

Las CCEEVs establecen memoria inmunológica que, presumiblemente, persiste durante la vida del individuo, incluso después de disminuir los títulos de anticuerpos neutralizantes. Datos clínicos confirman que las personas vacunadas responden a la vacunación de refuerzo, incluso aunque el curso inicial de la profilaxis pre- o post-exposición se haya administrado años antes, con independencia de la vía de administración de la vacuna inicial o de la de refuerzo (intramuscular o intradérmica) y de la presencia o ausencia de títulos detectables de anticuerpos específicos del virus de la rabia en el momento de la dosis de refuerzo.

Además, los datos publicados indican que las dosis de refuerzo periódicas de la vacuna no son necesarias después de la primera vacunación contra la rabia, excepto como una precaución adicional para las personas cuya ocupación los pone en riesgo continuo o frecuente exposición. Sin embargo, todos los individuos vacunados que posteriormente sean expuestos a la rabia, de acuerdo con la definición de exposición de la OMS, deben recibir un curso abreviado de profilaxis post-exposición, según se detalla más adelante.

Indicaciones

1. Profilaxis preexposición: (PPrE) está destinada a personas con alto riesgo de contraer la enfermedad, como veterinarios, cuidadores de animales, y trabajadores de laboratorios de diagnóstico, investigación y producción quienes manipulan el virus de la rabia, viajeros en turismo aventura en áreas endemo epidémicas. Los recién nacidos y



niños de zonas de alta endemicidad pueden considerarse también dentro del grupo de personas a recibir profilaxis preexposición según OMS.

El esquema con vacuna de cultivo en líneas celulares, es (IM): 2 dosis, los días 0 y 7.

Realizar serología post PPrE (excepto viajeros) entre los 14 y 30 días para evaluar respuesta y luego repetir según riesgo de exposición. Las personas en riesgo continuo son aquellas que trabajan en ámbitos en los que el virus está presente en altas concentraciones, y en los que se puede adquirir no solo a través de mordeduras, sino por contacto con mucosas o por inhalación de aerosoles (incluye personal de laboratorios donde se trabaja con el virus, personal de laboratorios donde se producen vacunas o gammaglobulina antirrábica). En ellas se recomienda la determinación cada seis a doce meses. Si el título obtenido fuera menor que 0,5 UI/ml o si el valor de la neutralización por RIFFT es menor que 1:5, se deben aplicar dosis de refuerzo hasta alcanzar el título aconsejado.

A la categoría de riesgo frecuente pertenecen los trabajadores de laboratorios en los que se efectúa diagnóstico de rabia, espeleólogos, guarda parques, veterinarios y personal de estas personas los anticuerpos deben medirse cada dos años. Si el nivel de anticuerpos fuera menor que 0,5 UI/ml o si el valor de la neutralización por RIFFT fuera menor que 1:5, debe indicarse dosis de refuerzo hasta alcanzar el título aconsejado.

Finalmente, las personas con riesgo infrecuente de exposición son los veterinarios y personas que controlan animales en áreas donde la rabia es poco común o rara, personas que trabajan en contacto con animales en zoológicos y reservas, y viajeros a áreas del mundo con rabia canina y acceso limitado al sistema de salud o potencial carencia de vacunas y gammaglobulina. En caso en que la persona comprendida en esta categoría sufriera una exposición de riesgo, deberá recibir dos dosis de vacuna de líneas celulares, en un esquema 0-3 días. No es necesario medir anticuerpos, a menos que se trate de una persona inmunosuprimida

Los productos biológicos que se utilizan en los tratamientos son de aplicación gratuita en el sistema de salud pública del país (excepto para viajeros).

| Profilaxis preexposición: Esquema | | |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|
| Tipo de vacunación | Vía | Esquema |
| Primaria | Intramuscular | VCCHE : 0-7 |
| Refuerzo | Intramuscular | VCCHE : 1 dosis |



La profilaxis preexposición es administrada por varias razones: simplificar el tratamiento al no tener que suministrar gammaglobulina específica y disminuir el número de dosis de vacunas necesarias, proteger contra las exposiciones inaparentes con el virus de la rabia y a las personas en quienes la terapia post exposición no ha comenzado de inmediato.

Las personas con inmunosupresión pueden recibir profilaxis preexposición pero la respuesta puede ser inadecuada, es preferible no realizar esta profilaxis y evaluar la posibilidad de cambio de tareas en el trabajo. En caso de no ser posible, utilizar el esquema preexposición y dosar anticuerpos. La falla en la seroconversión después de la tercera dosis debe ser consultada.

2. Profilaxis postexposición: (tratamiento antirrábico)

¿Qué debemos hacer ante un paciente que nos consulta por una lesión producida por un mamífero?

a). Tratar la herida: Limpieza inmediata con agua y jabón. Si es posible usar yodo povidona. Educar a la población en zona con rabia endémica para que proceda al lavado de las heridas en forma inmediata, y no utilizar procedimientos que puedan contaminar la herida

b). Diferir la sutura de la herida, (si no es posible diferirla, asegurarse que se haya infiltrado previamente la gammaglobulina antirrábica si la misma estaba indicada).

c). Controlar cobertura antitetánica, si la misma es inexistente o está incompleta, iniciar o completar (gammaglobulina antitetánica y/o vacuna según corresponda)

d). Profilaxis antibiótica de otras infecciones de las heridas.

e). Siempre asistir en forma inmediata al centro antirrábico de referencia para iniciar si está indicada la profilaxis postexposición según normas y la observación o estudio del animal implicado en el accidente. Si se trata de un animal salvaje o callejero ponerse en contacto en forma inmediata para que el personal idóneo proceda a la captura del mismo.

Criterios para aplicar o diferir la profilaxis postexposición:

Deben considerarse los siguientes factores cuando se decide iniciar o no la administración de la profilaxis postexposición mientras se observa al animal o se esperan los resultados de laboratorio:

1. Naturaleza del contacto
2. La presencia o no de rabia en el área geográfica a la cual pertenece el animal implicado.
3. La especie del animal implicado



4. El estado clínico del animal implicado, las vacunas previamente aplicadas al mismo, el tipo de vacuna utilizado y la posibilidad de observar y/o realizar estudios de laboratorio al animal

Un gato o perro aparentemente sano que muerde a una persona puede o no justificar el inicio del tratamiento antirrábico dependiendo del riesgo que se perciba. Si el animal implicado es un perro o un gato debe estar bajo observación de un veterinario durante 10 días, si se hubiese iniciado el tratamiento antirrábico el mismo puede discontinuarse si durante su observación el animal estuvo sano durante ese período.

Las personas en contacto con otros animales que estén sospechados de ser rabiosos deben recibir tratamiento completo postexposición a menos que el animal sea atrapado y pueda ser humanamente eutanaciado y ser estudiado en el laboratorio de referencia para rabia.

Teniendo en cuenta que la rabia es una enfermedad de evolución fatal, no se consideran situaciones que contraindiquen la aplicación de la vacuna como profilaxis postexposición. El embarazo y ser menores de un año o ancianos no contraindican la aplicación de la profilaxis postexposición.

Debido al prolongado período de incubación de la rabia cualquier persona que se presente para ser evaluada luego de haber tenido una probable exposición, aunque hayan pasado meses, debe ser tratada igual que si el contacto hubiese sido reciente.

Existen dos categorías de exposición que deben considerarse: mordeduras y no mordeduras.

- **Mordeduras:** todas las mordeduras son un riesgo potencial de transmisión del virus de la rabia. Las lesiones ocasionadas por murciélagos pueden ser leves e incluso inaparentes por lo que la profilaxis postexposición debe ser considerada en personas que están en una misma habitación que un murciélago y no saben si fueron mordidas o no por ellos, y no es posible capturar y estudiar el murciélago dentro de las 48-72 hs. de la exposición en el centro antirrábico de referencia.
- **No mordedura:** La adquisición de la enfermedad es a través de soluciones de continuidad, erosiones, mucosas, etc. contaminadas con saliva u otro material infectado de un animal con rabia. La exposición por sí sola sin mediar solución de continuidad no es indicación de profilaxis, ya que el virus de la rabia es inactivado por la desecación y la radiación ultravioleta. Si el material contaminado está seco no es considerado contaminante. Se han descrito casos de rabia adquiridos por transmisión aérea, como por ejemplo en laboratorios o en cuevas de murciélagos. Se notificó transmisión hombre-hombre en casos de trasplante de córnea (Tailandia, India, Irán, Estados Unidos y Francia) y por contacto con saliva (beso). La atención de pacientes con rabia no es indicación de profilaxis a menos que



haya contacto de material contaminado con mucosas o soluciones de continuidad en piel.

Se indica profilaxis a cualquier edad en las siguientes circunstancias:

En exposición leve

- Si el animal agresor desaparece o no hay certeza en la identificación del mismo, o si durante la observación dentro de los 10 días el animal desarrolla signos de rabia*

En las exposiciones graves

-si el animal desaparece, mientras se observa el animal (en algunas situaciones, según el riesgo percibido)

-si el animal presenta un comportamiento al agredir al individuo que nos lleve a sospechar que esté rabioso *

-si mientras se inicia la observación (sólo para rabia humana transmitida por perro, gato) el perro o gato desarrollan síntomas de estar rabioso.*

El animal debe ser eutanaciado y estudiado dentro de los más rápido posible (no más allá de las 48-72 hs), no se recomienda en estos casos la observación del mismo. La profilaxis se discontinúa si los test de inmunofluorescencia del individuo son negativos.

En todo accidente de mordedura por especies silvestres. En caso de que se trate de un murciélago y el mismo es capturado y estudiado en el centro antirrábico de referencia (siempre y cuando sea dentro de las 48-72 hs de exposición) puede diferirse la decisión de administrar profilaxis hasta tener el resultado de laboratorio.

Personal de laboratorio accidentado con material contaminado a pesar de que haya recibido profilaxis preexposición.

Categorías de la exposición y profilaxis post-exposición según OMS.

En los países o zonas enzoóticas de rabia, la exposición a animales (domésticos y silvestres) con sospecha o confirmación de rabia se clasifican de la siguiente manera:

Categoría I: tocar o alimentar animales, lametones en piel intacta, contacto de la piel intacta con secreciones o excreciones de un animal rabioso o de un humano con la enfermedad. Estos casos no se consideran como exposiciones, no requiriéndose la profilaxis post-exposición.



Categoría II: mordisquear la piel al descubierto, pequeños arañazos o abrasiones sin sangrado. La vacuna debe ser inyectada a la mayor brevedad posible.

Categoría III: mordeduras transdérmicas simples o múltiples o arañazos, lametones sobre piel lesionada, contaminación de las mucosas con saliva de lametones y exposición a los murciélagos. La vacuna e inmunoglobulina antirrábica deben administrarse tan pronto sea posible en zonas del cuerpo distantes una de la otra. La inmunoglobulina se puede administrar hasta siete días después de la inyección de la primera dosis de la vacuna.

En todas las categorías, es de suma importancia el tratamiento localizado y minucioso de la herida. Cuando se reconoce la exposición de categoría III, siempre se debe administrar la profilaxis post-exposición, incluyendo la inmunoglobulina antirrábica, incluso meses o años después del contacto.

Profilaxis post-exposición recomendada según el tipo de exposición OMS

| Categoría de exposición | Tipo de exposición a un, animal doméstico o silvestre, presunto o confirmado rabioso, o animal no disponible para pruebas | Profilaxis post-exposición recomendada |
|-------------------------|---|--|
| I | Tocar o dar de comer a animales Lamidas en piel intacta. Contacto de piel intacta con secreciones o excreciones de un animal rábido o un caso humano | Ninguna, si hay un historial clínico fiable Disponible |
| II | Mordisquear piel descubierta Pequeños arañazos o abrasiones sin sangrado. | Administrar vacuna inmediatamente Suspender el tratamiento si el animal permanece saludable a lo largo de un período de observación de 10 días o se confirme un resultado negativo para la rabia por un laboratorio fiable mediante técnicas de diagnóstico apropiadas. |



| | | |
|-----|---|---|
| III | Mordeduras o arañazos transdérmicos individuales o múltiples, lametones sobre la piel lastimada, contaminación de las mucosas con saliva (es decir, lamidas) La exposición a los murciélagos . | Administrar la vacuna antirrábica de inmediato y la inmunoglobulina de la rabia, preferentemente tan pronto como sea posible después del inicio de la profilaxis postexposición. La inmunoglobulina de la rabia se puede inyectar hasta 7 días después de la administración de la primera dosis de vacuna. Suspender el tratamiento si el animal permanece saludable a lo largo de un período de observación de 10 días o se confirme un resultado negativo para la rabia por un laboratorio fiable mediante técnicas de diagnóstico apropiadas. |
|-----|---|---|

a La exposición a roedores, conejos o liebres no requiere la profilaxis post-exposición de la rabia por rutina.

b Si se somete a observación a un perro o un gato aparentemente sano en/de un área de bajo riesgo el tratamiento puede retrasarse.

c Este período de observación se aplica sólo a perros y gatos. Con excepción de las especies amenazadas o en peligro de extinción, otros animales domésticos y silvestres sospechosos de estar rabiosos deben ser sacrificados y sus tejidos examinados mediante las técnicas de laboratorio apropiadas para detectar la presencia de antígeno de la rabia.

d Las mordeduras especialmente en la cabeza, el cuello, la cara, las manos y los genitales son exposiciones de categoría III debido a la rica inervación de esta zona.

e La profilaxis post-exposición se debe considerar cuando se ha producido el contacto entre un ser humano y un murciélago, a menos que la persona expuesta pueda descartar una mordedura o arañazo o la exposición de una membrana mucosa.



Terapia postexposición en personas previamente vacunadas:

Si el tratamiento previo se hubiera realizado con vacuna de cultivo en líneas celulares, se aplicarán dos dosis de refuerzo (0-3 días); si hubiese recibido esquema incompleto, se aplicará esquema "postexposición" completo según tipo de accidente potencialmente rábico.

Si se hubiese realizado con vacuna CRL, se indicara esquema postexposición según corresponda por el tipo de accidente.

En el caso de personas inmunocomprometidas debe efectuarse una titulación de anticuerpos a los 14 a 30 días de la finalización de la PPE a fin de verificar su efectividad.

Siempre que se indiquen dosis de refuerzo, se priorizará la indicación de vacuna de cultivo en líneas celulares, en lugar de usar vacuna CRL.

El uso simultáneo de gammaglobulina específica no está indicado, y solo se podría considerar en algunas situaciones puntuales de pacientes inmunosuprimidos o en aquellas personas que recibieron profilaxis previas con vacuna elaboradas en tejido nervioso y que hubiera transcurrido más de diez años de la vacunación previa.

Profilaxis postexposición al virus de la rabia

| Estado de Vacunación | Tratamiento | Conducta |
|----------------------|---------------------------|--|
| Sin vacuna previa | Limpieza de la herida | Agua y jabón-Yodo povidona |
| | Gammaglobulina específica | Dosis 20 UI/Kg. Infiltrar alrededor de la herida y el remanente IM |
| | Vacuna | VCCHE 0-3-7-14 a 28 * 0-0-7- 21 ** |



| | | |
|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| | | 0-3-7-14-28 # |
| Con vacuna previa | Limpieza de la herida | Agua jabón, yodo |
| | Gammaglobulina específica | No / considerar situaciones esp |
| | Vacuna | VCCHE 0-3 |

* Metodo ESSEN modificado (4 dosis en 4 visitas)

** Metodo ZABREB (4 dosis en 3 visitas

Esquema a usar en pacientes inmunosuprimidos 5 dosis

Interrupción de la profilaxis postexposición

No hay experiencia en abandono de tratamientos con vacunas de cultivo celular, sin embargo se conoce que luego de recibir 2 dosis la seroconversión es del 100%, con niveles próximos al umbral de protección (0,5 UI/ml).

Cuando se hubieran utilizado vacunas de cultivo en líneas celulares en el esquema de vacunación, el ACIP (*American Committee for Immunization Practices*) recomiendan no recomenzar esquemas frente a interrupciones de esquemas de unos pocos días.

Esquemas, dosis y administración.

Los esquemas se relacionan con la gravedad de la exposición:

● **Exposiciones leves:** lesiones de tórax, tronco, miembros inferiores y superiores, excepto punta de dedos.

-Vacunas de cultivo celular, embrión de pato y embrión de pollo: 4 dosis los días 0, 3, 7, 14 a 28. #



●**Exposiciones graves:** lesiones de cara, cuello, punta de dedos, lesiones de las mucosas, en inmunocomprometidos o si la agresión fuera por animales silvestres (vampiros, murciélagos, coatíes, monos, etc.)

-Vacunas de cultivo celular, embrión de pato y embrión de pollo: 4 dosis los días 0, 3, 7, 14 a 28 #

Recomendación ACIP de usar 4 dosis para la profilaxis postexposición con vacunas fabricadas en células diploides humanas o embrión de pollo ,utilizando el esquema día 0,3,7 y 14. (MMWR,March,2010,Vol 59,No.RR-2).

Si bien con anterioridad se detallaron los esquemas de vacunación antirrábica ,el uso de vacuna modernas permite en algunas situaciones clínicas (Mordeduras por animal con antecedentes epidemiológicos de riesgo o heridas graves (extensas y/o profundas) en cualquier parte del cuerpo, o de cualquier grado de gravedad en cabeza cuello mano pie y mucosa o genitales) iniciar esquema los días 0-3-7 mientras se observa el animal agresor. Posteriormente la continuidad o no del tratamiento queda supeditada a la evolución clínica del animal en su periodo de observación.

En las exposiciones graves ,o cuando no se pueda observar el animal, o se trate de una zona con rabia endémica o que el animal presente signos clínicos sospechosos de rabia y se eutanacie, hasta tener los resultados de laboratorio, todos los esquemas se deben completar con la administración de inmunoglobulina antirrábica humana, con excepción de los que han recibido previamente un esquema completo pre o postexposición de vacuna antirrábica con vacunas de tipo celular; en aquellas personas que recibieron otras vacunas antirrábicas, sólo títulos de anticuerpos protectores documentados previamente , obviará el uso de gammaglobulina antirrábica

Las vacunas de cultivo celular se aplican por vía intramuscular, preferentemente en músculo deltoides, en los lactantes puede emplearse la región anterolateral de muslo. No debe emplearse la región glútea ya que se observó menor título de anticuerpos.

Administración intradérmica

El régimen actualizado de la Cruz Roja tailandesa con dos sitios de inoculación (2-2-2-0-2) consiste en inyecciones de 0,1 ml de vacuna en dos sitios intradérmicos diferentes en cada uno de los días 0, 3, 7 y 28 . Este régimen puede ser utilizado para las personas con la categoría II o III de la exposición en los países en los que la vía intradérmica ha sido autorizada por las autoridades sanitarias nacionales.

Esquemas recomendados en la actualidad (Guía Rabia 2018)

Se realizará con vacuna producida en línea de cultivos celulares



Esquema de Zagreb (4 dosis en 3 visitas): 2 dosis el día 0 (cada dosis se aplica en un brazo diferente) y 1 dosis los días 7 y 21

Esquema de Essen modificado (4 dosis en 4 visitas): los días 0 – 3 – 7 y 14 a 28

Debe preferirse el **esquema de Zagreb**, porque su uso posibilita el ahorro una visita al centro de salud para la prosecución del esquema de vacunación, con el consiguiente menor riesgo de abandono de tratamientos.

Téngase en cuenta que el esquema Essen 0-3-7-14 y 28 es el que se continuara usando en pacientes inmunocomprometidos.

Efectos adversos

Todas las vacunas pueden producir en el sitio de la inoculación dolor, hiperestesia, eritema, prurito; estos efectos locales ceden a los pocos minutos

También pueden producirse infartos ganglionares en la cadena regional al sitio de inoculación.

Vacuna producida en células VERO: produce fundamentalmente reacciones locales (7 al 33%). Entre las reacciones sistémicas se informaron fiebre, cefaleas, erupción y astenia.

Vacuna producida en células diploides humanas: raramente dan reacciones en los niños y en general son locales (30 al 74%): dolor eritema, prurito o edema discreto de 24-48 hs. de duración. Sistémicos (5 al 40%): cefaleas, náuseas, astenia, erupción cutánea, fiebre, mialgias, síndrome de Guillan Barré (de buena evolución y pronóstico) o cuadro neurológico transitorio. Las complicaciones neurológicas se producen aproximadamente 1/50.000 o 1/500.000 dosis aplicadas, aunque no se ha establecido una relación causal entre las células de cultivo humano y las reacciones adversas graves.

Se han descrito reacciones mediadas por inmunocomplejos (6%) al recibir dosis de refuerzo al cabo de 2-21 días, con urticaria generalizada, artralgia, angioedema, fiebre y malestar general. Este cuadro es raro en niños que se vacunan como primovacunación.

Las reacciones asociadas a la presencia de betapropionolactona puede desarrollar anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) por este alérgeno. Las reacciones anafilácticas por HDCV se presentan en una cada 10.000 dosis.

Vacunas obtenidas en embrión de pato: pueden dar reacciones locales en el 10 al 15% de los vacunados. Las reacciones sistémicas son raras: puede producir hipersensibilidad a proteínas de ave.



Precauciones

Durante el **embarazo** no debe contraindicarse la profilaxis postexposición; mientras que la profilaxis preexposición debe ser valorada según riesgo y es preferible emplear vacunas producidas en cultivos celulares antes que las preparadas en tejido nervioso de animales.

En **pacientes inmunocomprometidos**, cuando ocurre exposición al virus, cualquiera sea la situación, se debe administrar gammaglobulina y vacuna. Los agentes inmunosupresores no deben ser administrados en lo posible durante la profilaxis postexposición y terminada la misma es necesario evaluar respuesta inmune por medio de serología.

Vacuna producida en células VERO: Deberá usarse con precaución en casos de alergia verdadera a neomicina, estreptomycin y/o polimixina, pero aun en éstos no debe contraindicarse el tratamiento postexposición.

Vacuna producida en células diploides humanas: (HDCV): En aquellas personas que viajen a zonas endémicas de paludismo y reciban cloroquina como profilaxis no deberá utilizarse simultáneamente esta vacuna por vía intradérmica ya que esta droga interfiere con la respuesta de anticuerpos cuando se administra por esta vía.

Gammaglobulina Hiperinmune Antirrábica

Se disponen de dos tipos, de origen humano y de origen equino. Proporcionan anticuerpos específicos hasta que el paciente responda activamente a las vacunas. Idealmente debe ser administrada inmediatamente luego de la exposición, sin embargo de no ser factible podrá administrarse hasta los 7 días postadministración de la primera dosis de vacuna antirrábica.

Gammaglobulina específica humana: La dosis de recomendada es de 20 UI/kg de peso, cualquiera sea la edad. Se presenta en viales de 2 ml conteniendo 300 UL. Debe conservarse entre +2°C y +8°C. Si anatómicamente es posible debe ser aplicada directamente infiltrando alrededor del área de la herida, lo restante se aplicará por vía intramuscular, en sitio diferente a la vacuna.

El suero de origen animal actualmente no es recomendado por la alta frecuencia de efectos adversos. Dosis 40 UI/kg de peso



Bibliografía

Strady A et al. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. Journal of Infectious Diseases, 1998, 177:1290–1295.

Naraporn N et al. Immune response to rabies booster vaccination in subjects who had postexpo sure treatment more than 5 years previously. Journal of Travel Medicine, 1999, 6:134–136.

Centres for Disease Control. Human rabies prevention-United States, 1999, Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices MMWR, 1999; 48:1, 17.

Dietzschold B. Rabies transmission from transplants in the USA. Lancet 2004; 21: 648-49

División de Prevención y Control de Enfermedades OPS, Vigilancia epidemiológica de la rabia en las América, Boletín de Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en las Ameritas, 2001; 33:

Enfermedades Infecciosas Principios y Practicas, Panamericana , 1997, 139, 1714-1731

Fishbein DB, Bernard KW, Virus de la Rabia. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE,.

Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas AAP, Rabia, En: Pickering, Peter, Baker,

Jackson A et al. Management of Rabies in Humans. CID 2003; 36: 60-63.

Manual de Vacunas de Latinoamérica, Vacuna contra la rabia, 2005; 278, 294.

Plotkin SA, Rabies Virus En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 2003, 241, 1155, 1159.

Red Book Enfermedades Infecciosas en Pediatría , 2001, 464, 471.

Schneider M.C, Belotto.A, Situación epidemiológico de la rabia humana en América Latina en 2004, Boletín Epidemiológico /OPS, marzo 2005; 26: 2, 4.

Suwansrinon K et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity. Vaccine, 2006, 24: 3878–3880.



Centres for Disease Control. Human rabies prevention-United States, 2008, Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR, May,2008; 57.No.RR-3.

Centres for Disease Control, Use of a Reduced (4-Dose) Vaccine Schedule for Postexposure Prophylaxis to Prevent Human Rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR,March,2010,Vol 59.No.RR-2

Consulta de Expertos de OMS sobre Rabia, (serie Informes Tecnicos 982) Traducido al español por el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa – PANAFTOSA – OPS/OMS en mayo de 2015. Impreso en 2015.

Guía para la Prevención Vigilancia y Control de la Rabia en Argentina. Ministerio de la Nación. República Argentina año 2018.