

VACUNA ANTIRRÁBICA DE USO HUMANO

LINEAMIENTOS TÉCNICOS

Argentina **2011**

Autoridades Nacionales

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Sr. Ministro de Salud de la Nación

Dr. Juan Luis Manzur

Sr. Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Máximo Andrés Diosque

Sra. Jefa Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

Dra. Carla Vizzotti

Vacuna antirrábica de uso humano

Equipo responsable

Dr. Cristián Biscayart | *Coordinación General*

Dra. María Eugenia Langan

Dra. Silvia Cosido

Dra. Miriam Bruno

Dr. Tomás Orduna

Asesoría Científica

Sociedades Científicas

Dr. Martín Caruso

Sociedad Argentina de Pediatría

Dr. Vicente Luppino

Dr. Ricardo Rüttimann

Sociedad Argentina de Infectología

Dr. Salvador García Jiménez

OPS/OMS

Rabia humana

La rabia es una zoonosis viral que puede afectar todo tipo de mamíferos. Los reservorios primarios, sin embargo, pertenecen a los órdenes Carnívora (Subórdenes: Caniformia –cánidos- y Feliformia –felinos-) y Chiroptera (murciélagos). El perro doméstico (*Canis familiaris*) es la especie más significativa en cuanto a la transmisión del virus al ser humano y como tal es responsable de millones de exposiciones y decenas de miles de muertes humanas por año en todo el mundo. La encefalitis por rabia, de curso fatal, se presenta cuando una persona tiene un accidente con un animal transmisor y no se adoptan las medidas profilácticas adecuadas para prevenirla, que incluyen un adecuado cuidado de la herida, más el uso de vacuna y -cuando es necesario- gammaglobulina específica.

En 2008 se registró, después de 14 años sin denuncias, un caso de rabia humana transmitida por perro en un niño de la Provincia de Jujuy. La lista de los últimos años de nuestro país se completa con otro de transmisión canina (Tucumán, en 1994) y dos más, ambos consecutivos a mordeduras de quirópteros (Chaco, en 1997 y Corrientes, en 2001).

Consideraciones generales sobre la profilaxis “postexposición”

a) La profilaxis “postexposición” debe efectuarse lo más precozmente posible, **en caso en que la situación clínica lo hiciese recomendable**. No es una emergencia, pero sí una urgencia médica. Téngase en cuenta que su postergación, por cualquier motivo, puede tener como consecuencia el fallo y, por ende, la muerte del afectado, si el animal estuviera rabioso.

b) No hay, por otro lado, un lapso de tiempo límite para efectuarla, cuando fuese considerada necesaria, **independientemente del tiempo transcurrido entre la exposición y el acceso a la consulta**.

c) La profilaxis “postexposición” debe contemplar la ejecución de todos los pasos pertinentes. La literatura médica documenta varios casos de fallos por omisiones de procedimientos, retrasos o desvíos de los esquemas de vacunación.

d) Si el animal responsable de la agresión es un potencial vector en una región en la que la rabia es endémica, no debe esperarse el resultado de la observación del animal (si este es observable), ni resultados de laboratorio (serología de la persona agredida) para iniciar la profilaxis “postexposición”, si estuviera indicada por las características del accidente y el sitio anatómico de la agresión (cabeza y cuello, pulpejo de dedos, dedos de los pies y genitales).

e) Si se interrumpe el tratamiento con vacuna de cultivo en cerebro de ratón lactante (“Fuenzalida-Palacios”, o CRL) antes de la quinta dosis y han transcurrido más de 10 días desde la aplicación de la última dosis, se recomienda reiniciar el esquema, a menos que se pudieran titular los anticuerpos neutralizantes (Guarnera E. y col. Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre. Publicación Técnica N° 2. 1994. OPS-OMS).

f) En el caso de los abandonos de tratamiento con vacunas de cultivo en líneas celulares, si el lapso transcurrido desde la última dosis aplicada fuera de unos pocos días, puede proseguirse con el esquema sin recomenzarlo. Esta recomendación se basa en la potencia de este tipo de vacunas, que inducen una respuesta inmune más predecible que la obtenida con vacuna CRL (Plotkin, Orenstein & Offit. Vaccines, Fifth Edition. Saunders-Elsevier, 2010).

g) El uso de gammaglobulina en pacientes que se consideran inmunizados por haber efectuado una profilaxis “postexposición” previa (independientemente del número de dosis de vacuna utilizada) puede interferir con la potencia relativa de la vacuna o la rapidez de la respuesta inmune anamnésica. Esto es válido cuando la profilaxis hubiera sido efectuada con vacunas de cultivo en líneas celulares, cuya respuesta anamnésica en huéspedes normales es previsible, como se mencionara en el punto anterior, pero podría no ser así cuando previamente se hubiera empleado vacuna de tejido nervioso (véase Khawplod P. Vaccine 1996; 14:1549-1552 y WHO expert consultation on rabies, 2004, en http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf).

En este último caso, si hubieran transcurrido más de diez años desde la vacunación previa con vacuna CRL, debe considerarse seriamente el uso simultáneo de gammaglobulina con el nuevo esquema.

h) Cuando el tipo de accidente hiciera aconsejable su indicación, la gammaglobulina debe administrarse independientemente del tiempo transcurrido desde el accidente.

No obstante, en el caso de tratamientos “postexposición” que se hubieran iniciado sin su aplicación (pero su indicación fuese necesaria), **no se debe utilizar más allá del séptimo día después de la primera dosis de vacuna, para no interferir los mecanismos de respuesta inmune que esta debe estimular.**

i) Las dosis de vacuna en pediatría son las mismas que en población adulta. No se deben reducir por ningún motivo.

j) El embarazo no constituye una contraindicación para la profilaxis “postexposición”. En esta situación, el beneficio de la profilaxis supera con creces cualquier riesgo sobre el feto, por tratarse de una enfermedad casi invariablemente mortal.

Agente inmunizante

Las vacunas antirrábicas de uso humano se elaboran con el virus inactivado. En Argentina se dispone de dos tipos, que se diferencian por el sustrato en el que se realiza la replicación del virus:

a. *Vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales.*

b. *Vacuna antirrábica producida en cultivo en líneas celulares.*

a. Vacunas antirrábicas de tejido nervioso de animales:

Vacuna CRL (Fuenzalida-Palacios)

El modelo de ratón lactante, desarrollado por los científicos chilenos Fuenzalida y Palacios a comienzos de la década de 1950 permitió, a diferencia del modelo de conejo adulto empleado hasta ese momento para la elaboración de vacunas, la utilización de menor dosis de tejido nervioso, por una parte, y disminuyó la probabilidad de accidentes postvacunales por el bajo contenido de mielina, por otra. El Centro Panamericano de Zoonosis consideró la vacuna CRL diez veces menos paratóxica que las vacunas previas. Comenzó a usarse en perros en 1958 y en seres humanos en 1963 (Chile y Uruguay), 1964 (Argentina y Perú), 1965 (Brasil y Venezuela), 1966 (Colombia), 1967 (Cuba y México) y 1969 (Ecuador y Guatemala). Con modificaciones posteriores, es la que se ha utilizado en nuestro país en forma mayoritaria hasta el presente.

En su elaboración se utilizan las cepas 51, 91 y CVS. El medio que se utiliza para obtener la multiplicación viral es el cerebro de ratón lactante de un día de vida. Contiene, por ello, menos del 1% de tejido nervioso.

- **Conservación:** se conserva refrigerada entre 2° y 8° C. Se inutiliza si se congela. Tiene validez por un año a partir de la fecha de producción.

- **Sitio de inoculación:** se administra por vía subcutánea. La cantidad de dosis necesarias hace virtualmente imprescindible la rotación de los sitios de inoculación.

Nota: No hay evidencias disponibles acerca de la utilidad o pertinencia de la realización de pruebas intradérmicas con la vacuna antes de comenzar el esquema de inmunización.

Efectos adversos:

Reacciones sistémicas generales

Es bien tolerada, en general, y se han documentado muy escasos accidentes graves en Argentina. Se han reportado efectos adversos leves y moderados que pueden desencadenarse durante una serie de vacunación antirrábica, como fiebre, cefalea, insomnio, palpitaciones y diarrea.

Reacciones locales

Siete a diez días después del comienzo del tratamiento pueden presentarse placas eritematosas y edema sobre la piel unas pocas horas después de la vacunación.

Reacciones graves

Los accidentes neuromusculares constituyen el mayor riesgo de las vacunas en tejido nervioso. La vacuna CRL, aun considerando su alto grado de pureza, puede inducir la producción de anticuerpos antimielina y, por lo tanto, desencadenar de forma infrecuente reacciones neuromusculares, que se presentan habitualmente entre los 13 y 15 días de comenzada la profilaxis, bajo tres formas clínicas:

Tipo Landry (ascendente): aparece rápidamente. El paciente se presenta con hipertermia y dolor lumbar; parálisis flácida de miembros inferiores que, en 24 horas compromete los miembros superiores. La parálisis incluye la cara, la lengua y otros músculos. La tasa de letalidad puede ascender al 30%. En el 70% restante la recuperación es rápida. La incidencia documentada, según Stanley Plotkin, oscila entre 1/7000 hasta 1/42.000 personas vacunadas.

Dolor dorsolumbar: es de menor gravedad que la parálisis de Landry y el más común de los accidentes neuropáticos. Los hallazgos clínicos corresponden fisiopatológicamente

a una mielitis dorsolumbar. El paciente puede presentarse febril y con decaimiento, con paresia de los miembros inferiores, hipoestesia y trastornos esfinterianos. La mortalidad es baja, alrededor del 5%.

Tipo neurítico: en este tipo de accidente el paciente desarrolla fiebre y habitualmente presenta parálisis facial, glossofaríngea, del nervio neumogástrico o vago y de los músculos oculomotores. También se ha reportado neuritis óptica.

Contraindicaciones

No tiene contraindicaciones. Es una vacuna inactivada y las partículas virales que la componen no conservan capacidad para multiplicarse. Las personas que hubieran manifestado hipersensibilidad al sustrato (tejido nervioso animal), deberían recibir vacunas producidas en otro sistema (células Vero, fibroblastos de embrión de pollo, etcétera). El embarazo tampoco es una contraindicación para la vacunación (la enfermedad es siempre fatal!)

b. Vacunas de cultivo en líneas celulares

La solución a los aspectos relacionados con la seguridad y la menor potencia de las vacunas antirrábicas elaboradas en tejido nervioso radicó en el desarrollo y la producción de productos preparados con virus cultivados en líneas celulares libres de tejido nervioso, o en modelos aviarios.

Para cada una de las vacunas disponibles en el presente, la potencia de una dosis debe ser igual o mayor al estándar recomendado por la OMS de 2,5 UI/ml de vacuna.

Se utilizan tanto en regímenes “preexposición”, como para los esquemas “postexposición”.

Las vacunas antirrábicas de cultivo en líneas celulares inducen la producción de anticuerpos neutralizantes que se detectan entre siete y diez días posteriores a la vacunación y persisten por varios años. Son viables durante al menos 3 años desde su manufactura.

Un esquema debe iniciarse y completarse preferentemente con el mismo producto, aunque no hay estudios que documenten cambios en la eficacia o la frecuencia de efectos adversos cuando la serie de inmunización se ha comenzado con una vacuna de cultivo en líneas celulares y finalizado con otra similar, habida cuenta de su equipotencia.

NOTA: DEBE EVITARSE LA INTERCAMBIABILIDAD ENTRE VACUNAS DE DIFERENTE GENERACIÓN (CRL Y VACUNAS DE CULTIVO EN LÍNEAS CELULARES), POR LA DIFERENTE POTENCIA DE CADA UNA. POR EJEMPLO, SI SE HA COMENZADO UN ESQUEMA (“PRE” O “POSTEXPOSICIÓN”) CON VACUNA CRL, DEBE TERMINARSE CON ESTA MISMA. DE IGUAL MODO, SI LA SERIE SE HUBIERA COMENZADO CON VACUNAS DE CULTIVO CELULAR, DEBE CONCLUIRSE CON ESTAS MISMAS.

Es por ello que, si no fuese posible utilizar durante todo el esquema vacuna CRL, deberá considerarse la necesidad de reiniciar el esquema con vacuna de cultivo en líneas celulares, a menos que se pudiera efectuar determinación de anticuerpos que documenten protección adecuada.

Vacunas en producción en el mundo

A lo largo de los años se han desarrollado varios modelos de vacunas de cultivo celular, los más difundidos actualmente, según la OMS, son cuatro:

-células diploides humanas (HDCV), células primarias de embrión de pollo (PCECV), células de riñón de mono (células Vero) (PVRV) y en embrión de pato purificado (PDEV).

Se describe la que en nuestro país ha recibido aprobación de la ANMAT.

Vacuna en líneas de células de riñón de mono verde africano (*Cercopithecus aethiops*) (células Vero 76) (PVRV)

Ha habido grandes esfuerzos mundiales para producir vacunas más asequibles, sin sacrificar potencia ni seguridad.

Una línea celular continua en células Vero ha sido usada como sustrato para la producción de vacunas virales. Una ventaja de este sistema de producción es su alto rendimiento.

Se utiliza la cepa viral Wistar Pitman-Moore PM/WI381503-3M. El virus se cosecha, concentra y purifica por centrifugación zonal, y se inactiva mediante betapropiolactona.

El producto final contiene albúmina humana y maltosa.

- Conservación: se conserva refrigerada entre 2° y 8° C.
- Sitio de inoculación: se administra por vía intramuscular, en músculo deltoides en adultos y en la cara lateral del muslo en los niños que todavía no deambulan. Siempre debe aplicarse en sitio diferente que la gammaglobulina cuando en el esquema “postexposición” debe también darse este producto biológico.

Efectos adversos:

Reacciones locales

En un porcentaje no mayor al 25% pueden aparecer dolor, eritema, prurito e induración en el sitio de la inyección.

Reacciones sistémicas

La incidencia de efectos adversos sistémicos, en relación con el uso de la vacuna PVRV, tales como fiebre moderada, escalofríos, malestar general, astenia, cefalea, mareos, artralgias, mialgias, alteraciones gastrointestinales, náuseas, dolor abdominal, es menor al 10%.

Excepcionalmente, se han descrito casos de reacciones anafilactoides, urticaria y erupción, como eritema polimorfo.

Contraindicaciones

No tienen contraindicaciones. Si se presentaran reacciones alérgicas graves a alguna de estas vacunas, debe completarse el tratamiento con una vacuna producida en otro sustrato.

Gammaglobulina antirrábica humana

La inmunoglobulina antirrábica humana es una solución concentrada y purificada de anticuerpos preparada a partir de hemoderivados de individuos sanos inmunizados. Es un producto de producción limitada y, por eso, de baja disponibilidad y costoso. Debe ser conservado entre +2° C a 8° C, protegido de la luz.

La dosis indicada es de 20 UI/kg de peso. Se debe aplicar todo el volumen en el sitio de las lesiones, siempre que fuera anatómicamente posible. Téngase especial cuidado de no producir síndromes compartimentales, especialmente en los miembros. Si la región no permitiera la infiltración de toda la dosis, la cantidad restante (la menor posible) debe inyectarse por vía intramuscular en la región glútea. Cuando las lesiones fuesen muy extensas o múltiples, la dosis indicada deberá ser diluida en solución fisiológica normal (0,9%) para que todas puedan ser tratadas por igual. **No obstante, debe tenerse sumo cuidado en no excederse en la dilución (no más de dos diluciones).**

Por el contrario, no se debe aplicar una dosis mayor que la indicada según el peso, aún cuando las heridas fueran muy extensas, para no interferir con la respuesta a la vacuna.

Cuando no se pudiera determinar el sitio anatómico de contacto con el animal, o si este hubiera sido membranas mucosas, debe procederse a la administración intramuscular en región glútea.

En el caso en que el paciente consultara tiempo después del accidente y fuera necesario administrar gammaglobulina como parte de la profilaxis “postexposición”, debe administrarse de igual modo que ante accidentes recientes, es decir que debe infiltrarse el sitio anatómico afectado, aunque allí no hubieran quedado cicatrices visibles. Si no se pudiera infiltrar toda la cantidad necesaria allí, el resto deberá inyectarse en sitio anatómico diferente, por vía intramuscular.

La gammaglobulina es eficaz cuando se indica simultáneamente con la primera dosis de vacuna el día “cero” y siempre debe aplicarse en sitios anatómicos diferentes. **Si no hubiese podido inyectarse en ocasión de la primera dosis de la vacuna, puede administrarse hasta el séptimo día de iniciado el esquema de vacunación (desde luego, en el caso en que estuviera indicado su uso).**

Eventos secundarios de la gammaglobulina:

Manifestaciones locales:

Puede provocar reacciones de carácter benigno como dolor, edema, eritema e induración y, más raramente, abscesos.

Manifestaciones sistémicas:

Cefalea y fiebre son los eventos adversos más comúnmente reportados con el uso de gammaglobulina humana. No se observa con ella enfermedad del suero, como sí puede suceder con el derivado de equinos (que, de todas formas, no está disponible en nuestro país).

Usos de la vacuna antirrábica

La vacuna antirrábica se utiliza en dos modalidades estratégicas: esquemas de “preexposición” y de “postexposición” (o tratamiento antirrábico, como clásicamente se lo ha denominado)

-Profilaxis “preexposición”

La profilaxis “preexposición” permite simplificar los tratamientos antirrábicos, ya que elimina la necesidad del uso de gammaglobulina antirrábica en el caso de ulteriores exposiciones. Esto tiene al menos tres objetivos fundamentales: dar alguna posible protección a individuos que tuvieran exposiciones inadvertidas, minimizar la exposición a productos hemoderivados y reducir costos.

Se la utiliza en personas que tienen riesgo de exposición al virus (ver más abajo), aunque

el médico, ante cualquier situación que juzgara oportuna, puede apelar a este tipo de estrategia. Es especialmente interesante en el caso de viajeros que se dirigen a áreas en las cuales, sea por el tipo de actividad que van a desarrollar o, simplemente, por visitar lugares con rabia doméstica endémica, pueden estar más expuestos a tener accidentes con riesgo de transmisión del virus.

Los veterinarios y auxiliares de veterinarias que manipulan animales deben estar inmunizados con este esquema. En el caso de estudiantes de veterinaria, se debe evaluar el riesgo real de exposición a animales pasibles de estar rabiosos para su indicación.

Es imprescindible verificar que la profilaxis preexposición induzca la producción de anticuerpos protectores, en valor mínimo de 0,5 UI/ml o la neutralización completa en dilución sérica de 1:5 mediante el método rápido de inhibición de focos fluorescentes (RIFFT) siempre que se juzgue que una situación de riesgo de exposición es **continuo o frecuente**. Personas en **riesgo continuo** son aquellas que trabajan en ámbitos donde el virus está presente en altas concentraciones, y donde se puede adquirir no solo a través de mordeduras, sino por contacto con mucosas o por inhalación de aerosoles (incluye personal de laboratorio donde se trabaja con el virus, personal de laboratorios donde se producen vacunas o gammaglobulina antirrábica). En ellas se recomienda la determinación cada 6 meses. Si el título obtenido fuera menor a 0,5 UI/ml o si el valor de la neutralización por RIFFT es menor a 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, guardaparques, veterinarios y personal de veterinarias en **regiones donde la rabia es enzoótica** y personas que manipulan murciélagos. En estas personas los anticuerpos deben medirse cada dos años, en el caso de haberse empleado vacunas de cultivo en líneas celulares. En el caso de uso de vacuna CRL, debe considerarse la medición en forma más frecuente, puesto que la caída del título de anticuerpos es más errática. Si el nivel de anticuerpos fuera menor a 0,5 UI/ml o si el valor de la neutralización por RIFFT fuera menor a 1:5, se debe indicar dosis de refuerzo hasta alcanzar el título aconsejado.

Todas las personas que tuvieran riesgo infrecuente de exposición (veterinarios y personas que controlan animales en áreas en las que la rabia es poco común o rara, personas que trabajan en contacto con animales en zoológicos y reservas y los viajeros a áreas del mundo con rabia canina y acceso limitado al sistema de salud o potencial carencia de vacunas y gammaglobulina), deben efectuar un esquema "preexposición". Si 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.

Esquemas y vías de administración

El esquema de profilaxis “preexposición” con vacuna de tejido nervioso (CRL) es de 4 dosis aplicadas los días 0, 7, 28 y 90. Un esquema abreviado igualmente útil consiste en aplicar las dosis los días 0, 2, 4 y un refuerzo el día 10 después de la última dosis.

Nota: siempre que fuera posible, se recomienda utilizar vacuna de cultivo en líneas celulares para efectuar esquemas de preexposición.

Las vacunas de cultivo en líneas celulares se administran en tres dosis los días 0, 7 y 21 o 28.

Profilaxis “postexposición” (tratamiento antirrábico)

Las indicaciones de tratamiento “postexposición” dependen del tipo de contacto con el animal presuntamente rabioso.

Los componentes de la profilaxis “postexposición” son el tratamiento local de la herida, la vacunación y la administración de gammaglobulina específica. El tratamiento de las heridas consiste en el lavado escrupuloso, con agua y jabón neutro, seguido de la aplicación de un desinfectante (alcohol 70%, povidona iodada, clorhexidina al 2% o compuestos con amonio cuaternario al 0,1%). En la medida de lo posible (según anatomía) debe evitarse la sutura quirúrgica. Si fuese necesario este procedimiento, se deberá intentar colocar la menor cantidad de puntos posible para afrontar bordes, pero no agredir los tejidos dañados. En cualquier caso, la gammaglobulina debe administrarse antes de la sutura. Deben indicarse antibióticos (amoxicilina-ácido clavulánico; fluoroquinolonas más clindamicina, en el caso de alergia a β lactámicos) y vacuna antitetánica, si el último refuerzo se hubiera aplicado más de cinco años antes.

Categorías de contactos según la OMS

Cuadro 1- OMS: Profilaxis “postexposición” recomendada contra la rabia (ver aclaraciones en texto)

Tipo de exposición al animal presuntamente rabioso	Medidas “postexposición”
Tipo I – alimentación de animales, contacto con ellos, o lamaduras en zonas con piel intacta (es decir, ausencia de exposición)	Ninguna
Tipo II – mordisqueo de piel no cubierta, arañazos o abrasiones menores sin sangrado	Vacunación y tratamiento local de la herida inmediatos
Tipo III – mordeduras o arañazos transdérmicos únicos o múltiples, lamaduras sobre piel no intacta; contaminación de membranas mucosas por lamaduras; exposición a murciélagos	Vacunación y administración inmediata de inmunoglobulina antirrábica; tratamiento local de la herida

Si fuera posible, el animal presuntamente rabioso debe mantenerse diez días bajo observación (solo el perro, el gato y el hurón -*Mustela putorius furo*- son considerados animales observables).

Tipos de exposición y tratamiento

Es obligatoria una correcta articulación entre el profesional médico que atiende al paciente accidentado y el organismo responsable de la vigilancia veterinaria en la jurisdicción, para que todo animal observable quede bajo supervisión efectiva y no indicarse profilaxis “postexposición” en forma innecesaria. El profesional veterinario actuante deberá certificar fehacientemente el estado de salud del animal y esa certificación deberá obrar en el expediente o historia clínica del caso.

I) Contacto con animales vivos y aparentemente sanos y con posibilidad de ser observados durante 10 días

I.1. Contactos o mordeduras de cualquier tipo y localización anatómica (excepto cabeza, cuello, mano, pie, mucosas y genitales) **con animal con antecedentes epidemiológicos confiables o no sospechosos:**

CONDUCTA: TRATAMIENTO DIFERIDO, SEGÚN LO EMANADO DE LA OBSERVACIÓN DEL ANIMAL.

I.2. 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, mucosa o genitales:

CONDUCTA: VACUNAR CON TRES DOSIS

VACUNA CRL: 0 – 1 – 2 días

VACUNA DE CULTIVO EN LÍNEAS CELULARES: 0 – 3 – 7 días

La continuidad del tratamiento en estas situaciones quedará supeditada a la evolución clínica del animal agresor en el período de observación (diez días a partir de la fecha de la agresión).

2) Contacto con animal sospechoso, desaparecido o muerto sin posibilidad de estudio.

2.1. Contactos con la boca o saliva del animal en piel sin lesiones preexistentes:

CONDUCTA: NO VACUNAR (estos tipos de contacto corresponden a la categoría I de la OMS resumidas en el cuadro 1).

2.2. Exposición a mordiscos sobre piel desnuda, pequeños rasguños o abrasiones sin sangrado, contactos con la boca o saliva del animal sobre mucosas o piel con lesiones preexistentes (o con dudas razonables, en el momento de la consulta, acerca del estado de integridad de la piel en ocasión del contacto), independientemente de la extensión o localización anatómica de la herida.

CONDUCTA: VACUNAR

VACUNA CRL: 7 dosis seguidas más tres refuerzos a los 10, 20 y 30 (o 60) días después de la última dosis del esquema de 7.

VACUNA DE CULTIVO EN LÍNEAS CELULARES: dosis los días 0 – 3 – 7 – 14 y 28 (Esquema de “Essen”).

En pacientes inmunocomprometidos se realizará vacunación más aplicación de gammaglobulina (Ver más adelante en: **Pacientes inmunocomprometidos**)

2.3. Las personas que hubieran tenido una exposición al virus, hubieran sido mordidas o hubieran tenido contacto con un **animal silvestre** deben ser vacunadas, por el hecho que en este tipo de animales el comportamiento de la enfermedad (período de incubación, sintomatología) no está totalmente dilucidado. En esta categoría de animales se incluyen **murciélagos**, coatis, monos, zorros, zorrinos, comadreas, etcétera.

Contacto con murciélago: Se recomienda la profilaxis “postexposición” a todo individuo que tuviera contacto físico con un murciélago -aún cuando este contacto no se tratara de una mordedura, rasguño o exposición mucosa-, **si el animal no hubiese podido ser estudiado para evaluar su estado de portación mediante pruebas**

diagnósticas validadas procesadas por laboratorios de referencia. Una persona que se despierta y encuentra un murciélago en la habitación debe ser inmunizada, **con este mismo criterio y bajo la misma condición**, porque en ese caso puede ser imposible determinar fehacientemente si hubo o no exposición al quiróptero.

La profilaxis “postexposición” en estos casos debe consistir en tratamiento con **VACUNA ANTIRRÁBICA MÁS GAMMAGLOBULINA ANTIRRÁBICA.**

VACUNA CRL: 7 dosis en días consecutivos, más tres refuerzos a los 10, 20 y 30 (o 60) días después de la última dosis del esquema de 7.

VACUNA DE CULTIVO EN LÍNEAS CELULARES: dosis los días 0 – 3 – 7 – 14 y 28.

GAMMAGLOBULINA ANTIRRÁBICA: 20 UI/kilogramo de peso.

Si el murciélago pudiera ser estudiado, se iniciará la vacunación antirrábica (desde luego, en el caso de incidentes correspondientes a la categoría III). La aplicación de gammaglobulina se podrá diferir 72 horas, hasta obtener el resultado. **Debe quedar muy claro que el resultado debe estar disponible, sin excepción, en este lapso de tiempo.** Si fuera positivo, se administrará la gammaglobulina y se continuará con el esquema de vacunación. Si fuera negativo, **por laboratorio de referencia y método adecuado**, se podrá suspender el tratamiento antirrábico. Evalúese, en estos casos, la posibilidad de completar esquema de vacunación como si se hubiese tratado de una profilaxis “preexposición” para que, en caso de que la persona sufriera un incidente en el futuro, el tratamiento pudiera simplificarse y solo fuera necesario indicar dos dosis de vacuna de cultivo en líneas celulares, sin el uso simultáneo de gammaglobulina. **Para considerar esta situación, el requisito es que la persona hubiera sido vacunada con vacunas de cultivo en líneas celulares y no con la CRL, por las razones enumeradas en el apartado g) (página 6) de este documento.**

Ante cualquier duda en cuanto al diagnóstico del animal, la profilaxis debe completarse.

3) Contacto con animales domésticos de interés económico o de producción

Debe ser adecuado a la situación epidemiológica, al lugar geográfico, al animal en cuestión, a una correcta anamnesis, y a los pormenores del accidente en sí. Este punto debe tenerse en cuenta en las regiones de nuestro país en las que existe rabia transmitida

por vampiro común (*Desmodus rotundus*), que se alimenta del ganado y puede además transmitir rabia a otros mamíferos (variante antigénica 3). Los animales domésticos de interés económico o de producción tales como bovinos, caprinos, ovinos, equinos, pílferos, etc. tienen riesgo de contraer la enfermedad. Es importante conocer el tipo, la frecuencia y el grado de contacto o exposición que tienen los encargados de su cuidado, o los profesionales que tienen relación con ellos. Se han descrito accidentes de exposición al virus de rabia en humanos por estos animales y la presencia del virus en secreciones debe considerarse de riesgo. Por ejemplo, la manipulación de la boca de un animal favorece el contacto directo con su saliva y la posibilidad de inhalar microgotas o de sufrir salpicaduras sobre mucosas (conjuntiva, boca, nariz, etcétera). Por otra parte, la extracción de tejido nervioso es también un procedimiento de alto riesgo para el operador y, para realizarlo, deben usarse guantes y máscaras protectoras.

Para referencias bibliográficas sobre la rabia en estos animales, véase: Delpietro HA, Larghi OP y Russo RG. Virus isolation from saliva and salivary glands of cattle naturally infected with paralytic rabies. *Prev Vet Med* 2001; 48: 223-228.

4) Roedores

Si bien es verdaderamente raro que los roedores puedan transmitir rabia al hombre, un contacto de riesgo con uno de estos animales ha de evaluarse médicamente como cualquier otro. Como regla, en la amplia mayoría de las situaciones de mordeduras por roedores pequeños se podrá descartar con toda confianza el uso de profilaxis postexposición, pero esto depende intrínsecamente de la epidemiología de la región y cada situación debe ser individualizada. Estos animales presentan formas paralíticas o, inclusive, mueren sin mostrar ningún síntoma que ofrezca sospechas de enfermedad neurológica.

En Eidson M et al. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 932-35, se reportan varios casos de roedores domésticos rabiosos. En algunas de estas situaciones debió indicarse la profilaxis "postexposición". Si bien la epidemiología en nuestra región no es directamente trasposable a la norteamericana, debe tenerse en cuenta que en Sudamérica se ha documentado rabia paralítica en carpinchos (*Hydrochoerus hydrochaeris*) (Delpietro HA, Lord RD, Russo RG, Gury-Dohmen F. *J Wildl Dis* 2009; 45: 1169-73). La rabia paralítica en roedores no suele constituir un riesgo mayor para la salud humana, pero debe tenerse en cuenta que el carpincho se "domestica" y se utiliza con fines comerciales en varias regiones de nuestro subcontinente.

5) Contacto con animal con diagnóstico confirmado de rabia

Estas personas deberán recibir tratamiento con VACUNA ANTIRRÁBICA, MÁS GAMMAGLOBULINA ANTIRRÁBICA HUMANA (si correspondiera su uso).

SITUACIONES ESPECIALES

Interrupción de Esquemas

Si se emplea la vacuna CRL y el esquema se interrumpe antes de la administración de la quinta dosis, se recomienda recomenzar el esquema desde la primera dosis. En estos casos, se recomienda usar vacunas de cultivo en líneas celulares.

Los abandonos a partir de la sexta dosis se deben evaluar, en lo posible, mediante determinación serológica de anticuerpos. Si esto no fuera posible, el esquema se completa con una dosis cuando el abandono se hubiera producido antes de los diez días de la dosis previa y se indicarán refuerzos los días 10, 20 y 40. Si el abandono excede los 10 días, se aplica un esquema complementario de 3 dosis los días 0, 2 y 4, a partir del nuevo contacto con el paciente, más los tres refuerzos.

Cuando se hubieran utilizado vacunas de cultivo en líneas celulares en el esquema de vacunación, el American Committee for Immunization Practices y autoridades como Stanley Plotkin recomiendan no recomenzar esquemas, frente a interrupciones de esquemas de unos pocos días. No hay experiencia en abandono de tratamientos con vacunas PVRV o PCECV; sin embargo, se sabe que la seroconversión es cercana al 100 % luego de recibir 3 dosis, con niveles próximos al umbral de protección (0,5 UI/ml), con lo que se debe proceder igual que como se hace con esquemas “preexposición” con vacunas de cultivos en líneas celulares.

Revacunación (nuevas exposiciones)

Si el paciente tuviese un contacto de riesgo dentro del año de finalizado el tratamiento anterior, se deberá indicar refuerzo de vacunación (esto vale para todas las vacunas descritas en estas normas).

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 (p.ej. dos dosis), se aplicará esquema “postexposición” completo.

Si se hubiese realizado con vacuna CRL, se aplicará un refuerzo y 24 a 48 horas después se realizará medición de anticuerpos. Si esto no fuera posible, se indicará esquema “postexposición”, según corresponda por el tipo de accidente.

En toda nueva exposición que se produjese después de un año se procederá de la siguiente manera:

Si el tratamiento previo se hubiera realizado con vacunas de cultivo en líneas celulares, se aplicarán dos dosis los días 0 y 3.

Si se hubiese realizado con vacuna CRL, la conducta médica se deberá basar en la medición de los anticuerpos circulantes. Si no se pudiera hacer esto, se deberá indicar un esquema completo (extraído de Guarnera y col. Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre. Publicación Técnica núm. 2. OPS, 1994).

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

Si se tratara de pacientes con inmunodeficiencia conocida debido a una enfermedad inmunosupresora o a un tratamiento inmunosupresor concomitante, debe realizarse un control serológico de anticuerpos entre dos a cuatro semanas después de la vacunación, sin excepción.

Tabla 2. Revacunación

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL TRATAMIENTO ANTERIOR	TIPO DE VACUNA UTILIZADA EN TRATAMIENTO PREVIO	OPCION 1*	OPCION 2*
< de 1 año	CRL	1 dosis + Ac ⁺	2 dosis (0-3) ¹
	Línea celular	2 dosis (0-3)	
> de 1 año	CRL	Ac	Esquema completo
	Línea celular	2 dosis (0-3)	
* En pacientes inmunocomprometidos, siempre se deberá realizar dosaje de anticuerpos post vacunación			
+ Dosaje anticuerpos			
¹ Vacunas de cultivo en línea celular			

Inmunogenicidad y eficacia clínica

Se ha detallado más arriba que un esquema completo con vacuna de tejido nervioso confiere protección al menos durante un año. Las vacunas de alta potencia inducen producción de anticuerpos por un tiempo mayor.

a) Vacuna de células Vero: a los 7 días de la vacunación ya se detectan anticuerpos y a los 14 días del inicio se verifica la seroconversión en el 99% de los vacunados.

b) Vacuna de tejido nervioso: los niveles protectores (0,5 UI/ml) se alcanzan a los 10 días de la aplicación de cinco o más dosis.

Uso simultáneo con otras vacunas

Las vacunas antirrábicas se pueden administrar simultáneamente con cualquiera de las otras vacunas actualmente en uso en el Calendario Nacional de Vacunación. Sólo debe tenerse la precaución de ser aplicadas en sitios anatómicos diferentes.

Pacientes inmunocomprometidos

En pacientes inmunocomprometidos, la respuesta al inmunógeno no siempre es adecuada. De ahí que en ellos se deban usar las vacunas de cultivo en líneas celulares, con el esquema de 5 dosis y gammaglobulina y posterior medición de la respuesta de anticuerpos. Se aplicarán dosis de refuerzo, si no se alcanzara el nivel de anticuerpos protectores.

Estos pacientes deben recibir esquemas “postexposición” con gammaglobulina, cuando correspondiera, en el caso de tener incidentes correspondientes a las categorías II y III de la OMS.

Referentes

■ MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI).
(011) 4379-9018

Dirección de Epidemiología. Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas
(011) 4379-9043. Int.4791

■ CENTRO NACIONAL DE REFERENCIA Y COORDINACIÓN (CNRC)

Coordinación de Enfermedades Virales y Enfermedades Exóticas, Dirección de Laboratorio Animal, Dirección General de Laboratorio y Control Técnico (DILAB), Servicio Nacional de Sanidad Animal y Calidad Agroalimentaria (SENASA). Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca. Av. Paseo Colon 367 – C.A.B.A. CP: C1063ACD
Tel: (011) 4121-5000 o 0800-999-2386 webmaster@senasa.gov.ar

Servicio de Neurovirosis (SNV), Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".
Av. Vélez Sarsfield 563 (1281) Buenos Aires.
Tel-fax: (011) 4303-2382 / 2817

Departamento de Diagnóstico y Producción, Instituto de Zoonosis Luis Pasteur (IZLP), Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Avenida Díaz Vélez 4821. Teléfono: (011) 4982-8421 / 4504 / 6666:
Teléfono Guardia: (011) 4982-8421 / 4504 / 6666

■ MINISTERIO DE SALUD DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Hospital Durand, Medicina Preventiva, Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Avenida Díaz Vélez 5044
Teléfono (011) 4981-4842.

Bibliografía sugerida

- Ministerio de Salud de la Nación. Manual de normas y procedimientos para la vigilancia, prevención y control de la rabia. Edición 2007
- Guarnera E. y col. Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre. Publicación Técnica N° 2. 1994. OPS-OMS
- Plotkin S, Koprowski H, Rupprecht C. Rabies Vaccine. En: Plotkin, Orenstein & Offit. Vaccines, Fifth Edition. Saunders-Elsevier; 2010
- Manning S. et al. Human Rabies Prevention. United States 2008. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity and Mortality Weekly Report 2008; 57 (Early release): 1- 26
- Rabies vaccines:WHO position paper-Recommendations. En:Vaccine 2010; 28:7140-42
- Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine 1985-2005. Twenty years of clinical experience. Trav Med Infect Dis 2007; 5: 327-348
- Robertson K, et al. Seroconversion following incomplete human rabies postexposure prophylaxis. Vaccine 2010; 28: 6523-26
- Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin N° 8. 28/2/2011. Accesible en: http://www.rki.de/clin_178/nn_2030884/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/08__11,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/08_11.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2011. Accesible en: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/normas_tec_profilaxia_da_raiva_hum.pdf
- Rupprecht C, Gibbons R. Prophylaxis against Rabies. New Engl J Med 2004; 351: 2626-35
- Khawplod P, Wilde H, Yenmuang W, Benjavongkulchai M, Chomchey P. Immune response to tissue culture rabies vaccine in subjects who had previous postexposure treatment with Semple or suckling mouse brain vaccine. Vaccine 1996; 14: 1549-52
- 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
- Khawplod P, Wilde H, Chomchey P, Benjavongkulchai M, Yenmuang W, Chaiyabutr N, Sitprija V. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? Vaccine 1996; 14: 389-91
- Childs JE, et al. Surveillance and spatiotemporal associations of rabies in rodents and

lagomorphs in the United States, 1985-1994. *J Wildl Dis* 1997; 33: 20-27

- Eidson M, et al. Rabies virus infection in a pet guinea pig and seven pet rabbits. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 932-35

- Delpietro HA, Lord RD, Russo RG, Gury-Dohmen F. Observations of Sylvatic Rabies in Northern Argentina during Outbreaks of Paralytic Cattle Rabies Transmitted by Vampire Bats (*Desmodus rotundus*). *J Wildl Dis* 2009; 45: 1169-73

- Brito MG, et al. Antemortem diagnosis of human rabies in a veterinarian infected when handling a herbivore in Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2011; 53: 39-44.

- Carrieri ML, et al. Laboratory diagnosis of equine rabies and its implications for human postexposure prophylaxis. *J Virol Methods*. 2006; 138: 1-9. Epub 2006 Aug 21.

- Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wacharapluesadee S, Jeamanukoolkit A, Udomchaisakul P, Chattranukulchai P, Wongsaroj P, Khawplod P, Wilde H, Hemachudha T. Failure of Rabies Postexposure Prophylaxis In Patients Presenting with Unusual Manifestations. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 77-9

Deshmukh DG, Damle AS, Bajaj JK, Bhakre JB, Patil NS. Fatal rabies despite post-exposure prophylaxis. *Indian J Med Microbiol* 2011; 29: 178-80