
Vacuna antirrábica de uso humano

Rabia humana

En la República Argentina, el último caso de rabia humana transmitida por perro se registró en 1994 en la provincia de Tucumán. Los dos últimos casos humanos registrados, en el año 1997 (Chaco) y en el año 2001 (Corrientes), ocurrieron por accidentes por mordedura infectante a virus rábico de murciélago.

Bases generales del tratamiento antirrábico humano

- a) La profilaxis contra la rabia debe ser iniciada lo más precozmente posible.
- b) Siempre que fuese indicado tratar al paciente en cualquier momento, INDEPENDIEMENTE del tiempo transcurrido entre la exposición y el acceso a la consulta médica. Es de destacar que el retardo en el inicio del tratamiento respecto de la fecha de la exposición disminuye notoriamente el fracaso del mismo.
- c) La historia de vacunación del animal agresor **NO** constituye, por sí sola, un elemento suficiente para descartar el tratamiento antirrábico a la persona agredida.
- d) Si se interrumpe el tratamiento antes de la dosis N° 5, se debe recomenzar la vacunación desde la 1ra. dosis.
Se recomienda que el paciente evite esfuerzos físicos excesivos y bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- e) No se indica el uso de gammaglobulina antirrábica homóloga para los pacientes considerados inmunizados por tratamiento anterior (se debe evaluar serológicamente), excepto en caso de aquellos individuos inmunodeprimidos o cuando existan dudas sobre su estado inmunológico. Cuando esté indicado, debe aplicarse dentro de los primeros días de ocurrida la exposición, dado que su efectividad disminuye con el tiempo y no es recomendable su uso transcurridos los 7 días de la mordedura.

1. Agente inmunizante

Las vacunas antirrábicas de uso humano emplean como agente in-

munizante el virus rábico inactivado. Todas las vacunas emplean un descendiente del virus fijo producido en el laboratorio por Luis Pasteur.

2. Composición y características

Actualmente hay disponibles 3 tipos de vacunas, que se diferencian por el sustrato donde se realiza la replicación del virus:

- a) Vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales.
- b) Vacuna antirrábica producida en células Vero.
- c) Vacuna antirrábica purificada producida en embrión de pato.

a) Vacunas antirrábicas de tejido nervioso:

- **Vacuna CRL (Fuenzalida & Palacios)**

El medio que se utiliza para obtener la multiplicación viral es el cerebro de ratón lactante de un día de vida. Es una vacuna trivalente que contiene 3 cepas de virus rábico: CVS, 51 y 91 inactivadas.

- **Conservación:** se conserva refrigerada entre 2° y 8° C. Congelada o a temperatura ambiente pierde rápidamente su potencia. Estas vacunas líquidas tienen validez por un año a partir de la fecha de producción.

- **Sitio de inoculación:** se administra por vía subcutánea, preferentemente en regiones glúteas altas; otra opción es la región deltoidea o la interescapular. Se deben rotar los sitios de inoculación.

Efectos adversos: en general es bien tolerada. Pueden manifestarse dolor, prurito, eritema, induración en la zona de inoculación.

En relación al riesgo de la utilización de encéfalos de animales en la producción de vacunas, las nuevas metodologías utilizan ratones lactantes que no desarrollan mielina sino hasta varios días después de nacidos. Si bien la inoculación parenteral de estos biológicos estimula la formación de anticuerpos antimielina y podrían presentarse complicaciones como Síndrome de Guillain Barré, la parálisis ascendente de Landry y encefalitis desmielinizantes, los riesgos son extremadamente bajos, considerando el tipo de animales utilizados y la incorporación al protocolo de producción, de procedimientos de purificación que eliminan al máximo los restos de mielina.

Contraindicaciones: por tratarse de una vacuna inactivada no tiene contraindicaciones debido a que las partículas virales que la com-

ponen no conservan capacidad para multiplicarse. Las personas que hayan manifestado hipersensibilidad al sustrato (tejido nervioso animal), deberán iniciar nuevos tratamientos o continuarlos luego de las reacciones adversas con vacunas elaboradas sobre la base de otro sustrato (células Vero o embrión de pato).

Tabla 1. Esquema para complementar la vacunación contra la rabia con vacuna de cultivo celular en caso de efectos adversos severos por vacuna *Fuenzalida & Palacios modificada*

Dosis de aplicadas de <i>Fuenzalida & Palacios modificada</i>	Nº de dosis de vacuna de cultivo celular	Días de administración
Hasta 3	5 dosis	0*, 3, 7, 14, 28
De 4 a 6	4 dosis	0*, 4, 11, 25
De 7 a 9	3 dosis	0*, 7, 21
Antes del 1er. refuerzo	2 dosis	Datos previstos para los refuerzos de vacuna <i>Fuenzalida & Palacios modificada</i>
Antes del 2do. o 3er. refuerzo	1 dosis	Datos previstos para 2do. y 3er. refuerzo de vacuna <i>Fuenzalida & Palacios modificada</i>

* **Día de inicio de administración de la vacuna de cultivo.**

El Estado brinda los tratamientos antirrábicos con Fuenzalida-Palacios en forma gratuita.

b) Vacunas antirrábicas producidas en células Vero:

La vacuna es una suspensión estabilizada y liofilizada de virus rábico fijo de cepa Winstar, Pitman-Moore 38-1503-3M. El sustrato que se utiliza para producir la multiplicación del virus es un cultivo de células Vero (Kidney, African green monkey, 1976).

Presentación: se presenta como frasco/vial que contiene una dosis, con una jeringa que contiene 0,5 ml de diluyente (solución de cloruro de sodio al 0,4 %).

Conservación: la estabilidad de la vacuna es muy buena; de 2º a 8º C se mantiene estable durante 5 años y a 37º C es estable durante

3 años, por lo que sería la vacuna ideal para las provincias donde la temperatura media es elevada.

Sitio de inoculación: se administra por vía intramuscular, en la región deltoidea.

Efectos adversos: habitualmente es bien tolerada. Puede presentar efectos locales como dolor, eritema, pápula indurada, prurito local y adenopatías en la cadena ganglionar local, o generales como fiebre, astenia, adinamia y erupción.

Contraindicaciones: No tiene contraindicaciones primarias por tratarse de una vacuna inactivada. Esto significa que las partículas virales no tienen capacidad para multiplicarse, por lo cual es apta para administrarse en el transcurso de cualquiera de los trimestres del embarazo y en niños con problemas neurológicos. Se debe emplear con precaución en las personas que tienen antecedentes de hipersensibilidad a la neomicina, la polimixina B y la estreptomina, ya que son constituyentes de la vacuna.

c) Vacuna antirrábica producida en embrión de pato:

El medio que se utiliza para producir la multiplicación viral son huevos embrionados de pato. Se emplea la cepa viral Pitman-Moore (PM). El inóculo se propaga a través de 12 o 13 pasajes sucesivos. El virus se inactiva con betapropiolactona.

Presentación: se presenta en frasco/vial con el inmunógeno liofilizado. Se reconstituye con 1 ml de agua destilada estéril.

Conservación: se debe conservar entre 2° y 8° C. Por ser una vacuna liofilizada es estable por varios años; el laboratorio productor indica en lugar visible la fecha de vencimiento. Cuando se reconstituye, se debe aplicar de inmediato.

Sitio de inoculación: se administra por vía intramuscular, en la región deltoidea. Se debe evitar la región glútea dado que se ha demostrado que tiene menos capacidad para producir anticuerpos. Aunque es menos recomendable, también puede aplicarse por vía intradérmica.

Efectos adversos: puede producir efectos locales como eritema, induración y prurito en el 10 o 15 % de los casos, o generales que son extremadamente raros.

Contraindicaciones: no tiene contraindicaciones primarias por tratarse de una vacuna inactivada. Se deben evitar reacciones de hipersensibilidad en personas alérgicas a las proteínas del huevo y a la estreptomina, el cloranfenicol y el timerosal sódico (merthiolate).

3. Indicaciones

Profilaxis pre-exposición

Dada la gravedad de la situación que implica el posible contacto con el virus de la rabia, se recomienda profilaxis pre-exposición a aquellos grupos humanos con alto riesgo a dicho contacto, ya sea por motivos laborales o recreacionales:

- Trabajadores de laboratorio de diagnóstico, investigación, producción y control que manipulan el virus de la rabia.
- Veterinarios clínicos.
- Espeleólogos (exploradores de cuevas).
- Cuidadores de animales.
- Trabajadores relacionados y personas que mantienen contacto con animales silvestres como murciélagos, zorros, mapaches, además de gatos, perros u otras especies con riesgo de tener rabia.
- Viajeros en turismo aventura en áreas endemo-epidémicas.

Es imprescindible verificar que la profilaxis pre-exposición induzca la producción de anticuerpos protectores (mínimo 0,5 UI/ml). Por este motivo y mientras persista la situación de riesgo se debe evaluar el nivel de anticuerpos con una frecuencia entre seis meses y un año según el nivel de exposición.

La profilaxis pre-exposición se debe administrar a los grupos de riesgo por varias razones:

1. Si bien no excluye la aplicación de terapias adicionales frente a una nueva exposición, simplifica el tratamiento, ya que elimina la necesidad del uso de sueros antirrábicos (homólogos o heterólogos) y disminuye la cantidad de nuevas dosis de vacuna antirrábica de refuerzo.
2. Proteger a las personas frente a exposiciones inaparentes.

Está destinado a personas en alto riesgo de contraer la enfermedad.

- Trabajadores de laboratorio de diagnóstico, investigación, producción y control que manipulan el virus de la rabia.

- Veterinarios clínicos, espeleólogos (exploradores de cuevas).
- Cuidadores de animales.
- Trabajadores relacionados y personas que mantienen contacto con animales silvestres como murciélagos, zorros, mapaches, gatos, perros u otras especies con riesgo de tener rabia.
- Viajeros en turismo aventura en áreas endemo-epidémicas.

Esquemas y vías de administración

El esquema de profilaxis de pre-exposición con vacuna de tejido nervioso es de 4 dosis aplicadas los días 0, 7, 28 y 90. Un esquema abreviado igualmente útil es aplicar las dosis los días 0, 2, 4 y un refuerzo el día 10 después de la última dosis.

Las vacunas de células Vero y de embrión de pato se administran en tres dosis los días 0, 7 y 21 o 28.

Profilaxis post-exposición (tratamiento antirrábico)

Las personas que padecieron una exposición o que fueron mordidas por un animal silvestre deben recibir un tratamiento compuesto por vacunas y gammaglobulina antirrábica homóloga.

Se indicará a cualquier persona en las siguientes circunstancias:

- En las exposiciones si el animal agresor desaparece, muere o no hay certeza en la identificación del mismo.
- En las exposiciones, con lesiones en la cara, cuello, punta de los dedos de las manos o mucosas, si el animal desaparece, muere o no hay certeza de su identificación o mientras se inicia la observación.
- Lameduras o rasguños de animales sospechosos desaparecidos.
- Heridas profundas en piel o de cualquier tipo en las mucosas.
- En personas inmunocomprometidas.
- En todo accidente de mordedura por especies silvestres como murciélagos, coatíes, monos, zorros, etc.
- Personal de laboratorio accidentado con material contaminado a pesar de que haya recibido profilaxis preexposición.

Esquemas y vías de administración

Exposiciones leves:

Vacuna de tejido nervioso: el esquema reducido comprende 7 dosis, en forma diaria y consecutiva, y 3 refuerzos a los 10, 20 y 30 o 60 días de la última dosis del esquema diario.

Vacunas de células Vero y de embrión de pato: las dosis se deben administrar los días 0, 3, 7, 14, 28, y un refuerzo optativo a los 90 días (protocolo de 6 dosis, Essen 1988).

Esquema optativo: se administran 2 dosis el día 0, 1 dosis el día 7 y 1 dosis el día 21. Las dos dosis del día cero se deben dar en ambos deltoides. La ventaja de este esquema es que alcanza el 100 % de seroconversión el día 14 de iniciado el tratamiento. La desventaja es que nunca se debe programar cuando se administra junto con inmunoglobulina, dado que los anticuerpos circulantes caen rápidamente y a los 90 días solamente el 80 % de los vacunados mantienen niveles protectores.

Exposiciones graves:

Vacunas de tejido nervioso: en las exposiciones graves se emplea gammaglobulina antirrábica. En este caso se administran 7 dosis, en forma diaria y consecutiva, y 3 refuerzos en los 10, 20 y 30 o 60 días después de la última dosis diaria. Si el perro fue identificado, controlado y dado de alta, se debe suspender el tratamiento.

Vacunas de células Vero y embrión de pato: las vacunas de alta potencia aplicadas los días 0, 3, 7, 14 y 28 combinadas con gammaglobulina hiperinmune antirrábica producen protección en todas las personas agredidas y es el esquema recomendado actualmente por el CDC de Estados Unidos.

Interrupción de los esquemas: si se emplea la vacuna de tejido nervioso y se interrumpe antes de la 5ta. dosis, recomenzar el esquema desde la primera dosis. Los abandonos a partir de la 6ta. dosis se deben evaluar por serología. Si esta no está disponible, cuando el abandono es menor de 10 días, el esquema se completa con 1 dosis y los 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.

No hay experiencia en abandono de tratamientos con vacunas de células Vero, 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).

Esquema general normas de tratamiento post-exposición en personas expuestas riesgo de infección rábica:*1) Riesgo de contacto por animales vivos y aparentemente sanos y controlados en el momento de la consulta.*

1.1. Contactos o mordeduras de cualquier tipo y localización. Animal con antecedentes epidemiológicos confiables o no sospechosos. **NO VACUNAR.**

1.2. Mordeduras por animal con antecedentes epidemiológicos de riesgo. Heridas graves en cualquier parte del cuerpo o leves en cabeza, cuello o dedos. **VACUNAR LOS TRES PRIMEROS DÍAS.**

En estos casos la continuidad del tratamiento quedará supeditada a la evolución clínica del animal mordedor en el período de observación: 10 días a partir de la fecha de la mordedura.

2) Riesgo de contacto por animal rabioso, sospechoso, desaparecido o muerto.

2.1. Falta de contacto directo con la boca o saliva del animal. **NO VACUNAR.**

2.2. Contactos con la boca o saliva del animal. Piel sin lesiones preexistentes. **NO VACUNAR.**

2.3. Contactos con la boca o saliva del animal sobre mucosas o piel con lesiones preexistentes. Igual indicaciones cuando, sin lesiones en el momento de la consulta, hubiese dudas sobre el estado de integridad de la piel en oportunidad del contacto. **7 VACUNAS, UNA POR DÍA Y REFUERZOS A LOS 10 Y 20 DÍAS DE FINALIZADA LA SERIE INICIAL.**

2.4. Mordeduras de cualquier tipo anatómico y localización. **7 VACUNAS UNA POR DÍA Y REFUERZOS A LOS 10 Y 20 DÍAS DE FINALIZADA LA SERIE INICIAL.**

Observación: en el caso de animales sospechosos clínicamente (perros y gatos), se suspenderá la vacunación cuando la evolución de su estado permita descartar rabia en cualquier momento de la observación veterinaria de rigor.

En todo accidente de mordedura por especies silvestres como murciélagos, coatíes, monos, zorros, etc., *deben recibir un tratamiento compuesto por vacunas y gammaglobulinas antirrábicas.*

Revacunación (nuevas exposiciones)

Si el paciente fue nuevamente mordido dentro del año de finalizado el tratamiento anterior, se deberá hacer el examen serológico o en su defecto colocar una dosis de refuerzo (para los 3 tipos de vacunas).

En toda nueva exposición que se produzca luego de un año se debería realizar serología para determinar el nivel de anticuerpos mientras se coloca simultáneamente 1 dosis; según el título de anticuerpos obtenido se aplicarán las dosis necesarias hasta alcanzar un nivel de 0,5 UI/ml.

En general: si han transcurrido 1 a 3 años se hacen 3 dosis los días 0, 2 y 4 con vacuna de tejido nervioso, y los días 0 y 7 con vacunas de cultivo.

Luego de transcurridos 3 años, se hacen 4 o 5 dosis.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

El esquema completo con vacuna de tejido nervioso confiere protección durante un año como mínimo. Las vacunas de alta potencia producen anticuerpos por un tiempo mayor.

- a) Vacuna de células Vero: a los 7 días ya hay anticuerpos detectables y a los 14 días del inicio de la serie vacunal se obtiene el 100 % de seroconversión. Esta situación no se puede predecir en personas inmunosuprimidas, por lo que se debe hacer serología post-vacunación para conocer el estado de inmunidad antirrábica.
- b) Vacuna de tejido nervioso: los niveles protectores se alcanzan a los 10 días de la aplicación (0,5 UI/ml), llegando a este nivel con 5 o más dosis.
- c) Vacuna de embrión de pato: se obtiene el 100 % de seroconversión luego de 14 días de iniciado el tratamiento; a los 7 días es posible medir anticuerpos aún cuando su título no es protectorio (menos de 0,5 UI/ml).

Uso simultáneo con otras vacunas

Las vacunas antirrábicas se pueden administrar simultáneamente con cualquiera de las otras vacunas actualmente en uso. Deben ser aplicadas en sitios diferentes.

Inmunocomprometidos

En las personas inmunocomprometidas la respuesta al inmunógeno no

siempre es eficiente. La mejor respuesta se logra con vacunas de cultivo con el esquema de 5 dosis y gammaglobulina. En estos pacientes se debe medir la respuesta y aplicar nuevos refuerzos si no se alcanza el nivel de anticuerpos protectores.

4. Inmunoglobulina antirrábica humana

La inmunoglobulina antirrábica humana es una solución concentrada y purificada de anticuerpos preparada a partir de hemoderivados de individuos inmunizados con antígeno rábico. Es un producto más seguro que el suero heterólogo, de producción limitada y por eso de baja disponibilidad y alto costo. Debe ser conservado entre +2° C a 8° C, protegido de la luz, debe observarse el plazo de vencimiento impuesto por el fabricante.

La dosis indicada es de 20 UI/kg de peso. Se debe infiltrar la mayor cantidad posible en las lesiones. Cuando éstas fuesen muy extensas o múltiples, la dosis indicada puede ser diluida en suero fisiológico para que todas las lesiones sean tratadas. En caso de que la región anatómica no permita la infiltración de toda la dosis, la cantidad restante (la menor posible) debe ser aplicada por vía intramuscular en la región glútea.

Las gammaglobulinas son eficaces cuando se aplican simultáneamente con la primera dosis de vacuna el día cero, administrada en sitios distintos. A partir de este momento la eficacia disminuye en proporción directa a los días que separan la aplicación del accidente rábico.

La indicación de la administración de gammaglobulina antirrábica y de la vacuna depende de varios factores:

- Tipo de contacto (mordedura o contacto con herida o piel lesionada, etc.).
- Tipo de animal, y si es posible controlarlo y evaluarlo.
- La prevalencia de la enfermedad en la región geográfica.

Por ejemplo, en los lugares en los cuales no prevalece la rabia, y frente a mordeduras de gatos o perros que lucen saludables y pueden ser controlados durante 10 días, no se recomienda la profilaxis a menos que el animal desarrolle signos de rabia, en cuyo caso inmediatamente debe implementarse la profilaxis correspondiente.

Eventos post-vacunación:

Manifestaciones locales: puede provocar reacciones de carácter benigno como dolor edema, eritema y más raramente absceso.

Manifestaciones sistémicas: leve estado febril. En presencia de agamaglobulinemia o hipogamabulinemia puede ocurrir reacción de tipo anafiláctico. Raramente puede ocurrir reacción de hipersensibilidad.

Los eventos supuestamente atribuidos a vacunación-inmunización (ESAVI), por vacuna o inmunoglobulina antirrábica deben ser investigados y notificados por ficha al sistema de vigilancia post-vacunación. Ver capítulo Seguridad de Vacunas.

Referentes

MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Dirección de Epidemiología, Departamento de Zoonosis y Vectores

Centro Nacional de Referencia y Coordinación (CNRC):

Departamento de Rabia, Dirección de Laboratorios y Control Técnico (DILAB), Servicio Nacional de Sanidad Animal y Calidad Agroalimentaria (SENASA), Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación.

Servicio de Neurovirosis (SNV), Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

Departamento de Diagnóstico y Producción, Instituto de Zoonosis Luis Pasteur (IZLP), Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (G.C.A.B.A).

Hospital Durán, Medicina Preventiva, Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (G.C.A.B.A). Para consultas sobre tratamiento de pacientes, disponible 24 horas, 365 días del año, 4981-3177.