

LA RABIA: ACTUALIZACIÓN PARA EL PEDIATRA DE PRIMARIA Y SITUACIÓN EN ESPAÑA

Ramirez Balza,O Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. La Rabia: Actualización Para El Pediatra y Situacion En España. Actualizado 5 de Noviembre 2018
Disponible en: <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos>

¿Qué es la rabia?

La rabia es una zoonosis (enfermedad transmitida al ser humano por animales) causada por un virus que se transmite por mordedura o por contacto de heridas con saliva de animales domésticos y salvajes infectados.

La enfermedad está presente en todo el mundo, y casi el 50% de los casos se dan en niños entre 4 y 15 años. La mayor incidencia y mortalidad se produce en zonas rurales pobres de Asia y Africa, donde gran parte de los animales no están vacunados.

¿Cuál es el agente etiológico y dónde se encuentra?

El virus causante de la rabia pertenece a la familia de los Rhabdoviridae del género *Lyssavirus*. Sólo el tipo 1 es capaz de producir rabia en humanos.

Este virus tiene forma de bala y consta de una sola cadena de RNA que codifica las proteínas y glicoproteínas de la cápside. Estas son el elemento antigénico responsable de la fijación en las células nerviosas y dan lugar a la formación de anticuerpos neutralizantes que confieren protección frente a la enfermedad.

Los perros son el principal reservorio del virus. Es el animal a partir del cual se transmite con mayor frecuencia la rabia a los humanos en la mayor parte de países en desarrollo. Sin embargo, en los países desarrollados como el nuestro, donde los perros están obligatoriamente vacunados, el virus se encuentra sobre todo en murciélagos, zorros, mapaches, hurones y lobos.

¿Cómo se transmite el virus de la rabia?

El virus se transmite a través de la saliva del animal infectado generalmente por mordedura o en ocasiones por lamido de zonas de piel lesionadas o con heridas.

Más raramente se transmite por aerosol en cuevas contaminadas con guano de murciélago y también a personas que trabajan en laboratorios con el virus. No se transmite entre una persona y otra.

¿Existe la rabia en España?

España estaba libre de rabia terrestre desde el año 1978, fecha en la que se produjo el último foco. Únicamente en las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla se daban casos importados de rabia en perros de forma esporádica, dada su cercanía con Marruecos, país endémico de rabia. Así, en 2004 una mujer de origen marroquí murió

en Madrid tras haber contraído la enfermedad en su país, donde la rabia en perros aún no ha sido erradicada.

En junio de 2013 se confirmó un caso de rabia en un perro que procedía de Cataluña que estuvo previamente en Marruecos durante cuatro meses. Este perro agredió a cuatro niños y un adulto en Toledo antes de ser abatido por la policía. Los análisis microbiológicos de las muestras tomadas del perro sugieren que el virus procedía de Marruecos y se tomaron las medidas de control específicas.

Sin embargo, en el año 2018, la rabia vuelve a estar de actualidad en España debido a que una mujer de 59 años en Valladolid y un joven de 19 años en Huelva tuvieron que recibir este verano tratamiento antirrábico tras ser mordidos por murciélagos portadores del virus de la enfermedad. En ambos casos llevaron consigo a los murciélagos, que fueron remitidos al Centro Nacional de Microbiología y se pudo comprobar que eran portadores del *Lyssavirus* de murciélago europeo tipo 1 (EBLV 1).

Además, dos genotipos del virus de la rabia circulan en murciélagos autóctonos en España, pero estos genotipos aún siendo del género *Lyssavirus* son distintos al de la rabia que suele afectar mamíferos terrestres. Cualquiera de ellos puede producir la rabia en mamíferos y en humanos.

¿Existe riesgo de ser infectado por el virus de la rabia en España?

Sólo existen dos posibles situaciones de riesgo, aunque ambas con baja probabilidad en nuestro entorno habitual. El primero sería en el caso de ser mordido por un perro en las ciudades de Ceuta y Melilla. A diferencia del resto del país, esto supone una urgencia que debe ser atendida de forma inmediata.

El otro sería en el caso de mordedura de murciélago. Las especies de murciélagos en España se alimentan de insectos y excepcionalmente atacan a humanos pero **cualquier mordedura de este animal debe notificarse a las autoridades sanitarias y debe también tratarse de forma urgente. Si es posible lo ideal es llevar al murciélago atacante.** Es muy importante lavar bien la herida con agua y jabón y acudir inmediatamente a un centro de la red sanitaria pública.

El mayor riesgo se da en espeleólogos y trabajadores de las cuevas, por lo que a ellos se les aplica una prevención especial.

¿Qué manifestaciones clínicas produce esta enfermedad?

El **periodo de incubación** de la rabia suele ser de entre uno y tres meses pero puede oscilar entre pocos días y casi un año. La duración de esta etapa depende de la cantidad de inóculo, de la inervación de la zona afectada y de la distancia del inóculo al sistema nervioso central.

La **fase prodrómica** dura aproximadamente 2 semanas. Desde las células musculares donde ha sido inoculado, el virus progresa a través de los axones hasta los ganglios dorsales periféricos y el sistema nervioso central. Aparecen síntomas inespecíficos como dolor, prurito, quemazón o parestesias en la zona de la herida y en ocasiones fiebre y cefalea.

A medida que el virus se propaga por el sistema nervioso central se produce una inflamación progresiva del cerebro y la médula espinal que acaba produciendo coma y muerte en el 99% de los casos de no ser tratada.

La enfermedad adopta dos formas:

- **Rabia furiosa:** presenta signos de hiperactividad, excitación, desorientación, convulsiones, espasmos de cuello y diafragma que suelen dar lugar a hidrofobia y aerofobia y espasmos laríngeos y faríngeos con hipersalivación. Pueden aparecer priapismo y eyaculaciones espontáneas. La muerte se produce a los pocos días por parada cardiorrespiratoria.
- **Rabia paralítica,** representa aproximadamente un 30% de los casos humanos y tiene un curso menos dramático y generalmente más prolongado que la forma furiosa. Los músculos se van paralizando gradualmente, empezando por los más cercanos a la mordedura o arañazo. El paciente va entrando en coma lentamente, y acaba por fallecer.

¿Cómo se diagnostica la Rabia?

En animales, la rabia se diagnostica mediante la tinción directa de anticuerpos fluorescentes (IFD) contra antígenos virales de la rabia en el tejido cerebral.

El diagnóstico únicamente clínico puede ser difícil ya que pueden presentarse formas paralíticas, neuropatías atípicas o cuadros de encefalitis inespecíficas. Además es clave el diagnóstico muy precoz ya que una vez instaurada la enfermedad las posibilidades de supervivencia son mínimas.

Ante una mordedura de perro, el animal debe ser localizado y verificarse que ha sido correctamente vacunado. De no ser así, se vigilará estrechamente al animal en busca de signos de la enfermedad.

En humanos existen varios métodos diagnósticos:

- **Detección directa de antígenos:** se realiza los primeros días de la clínica por fluorescencia directa (IFD) en biopsia cutánea de los nervios que rodean al folículo piloso de la piel de la nuca. También pueden utilizarse técnicas de PCR-RT (ampliación de cadena de polimerasa) a partir de saliva, lágrimas o LCR. En ocasiones se puede intentar el cultivo celular o la visualización directa del virus por microscopía electrónica.
- **Diagnóstico indirecto:** en fases posteriores y a lo largo de la evolución, la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos en el suero de una persona no vacunada indican un diagnóstico positivo de exposición al virus. También pueden ser detectados en LCR ante la sospecha de encefalitis.
- **Diagnóstico postmortem:** si el paciente fallece, debe confirmarse la etiología en los tejidos. Aparte de las técnicas de IFD en diversos tejidos del sistema nervioso, el diagnóstico histopatológico de certeza se basa en el hallazgo de los corpúsculos de Negri en tejido cerebral.

En cuanto al **diagnóstico diferencial**, debe hacerse con el síndrome de Guillain-Barré y otras parálisis flácidas. En niños, también con encefalitis víricas, intoxicaciones y sepsis.

¿La Rabia se puede prevenir o tratar?

La rabia no tiene un tratamiento específico farmacológico como tal, pero es prevenible mediante una atención médica inmediata y adecuada. El lavado, la **desinfección inmediata de la herida, la vacuna antirrábica** administrada lo antes posible según pauta y, en algunos casos, la administración de **inmunoglobulina purificada**, aseguran la prevención de la infección en casi el 100% de los casos.

Es fundamental el **tratamiento local de la herida** tan pronto sea posible tras la exposición mediante lavado inmediato y concienzudo de la misma durante un mínimo de 15 minutos con agua y jabón, detergente, alcohol o povidona yodada. Esto ha demostrado reducir sensiblemente la posibilidad de contraer la enfermedad.

La **profilaxis post-exposición** consiste en la aplicación de una vacuna antirrábica potente y eficaz conforme a las recomendaciones de la OMS y la administración de inmunoglobulina antirrábica en los casos en los que esté indicado.

La **profilaxis post-exposición** dependerá del tipo de contacto con el animal y la posibilidad de que pueda estar infectado por el virus de la rabia. La decisión de comenzar con la vacunación se deberá consultar con el departamento de salud local y dependerá de la información del laboratorio de vigilancia del área geográfica donde ocurrió la exposición. El riesgo es mayor en los siguientes casos:

- el mamífero agresor es de una especie que puede ser reservorio de la rabia
- la exposición tuvo lugar en una zona donde sigue habiendo rabia
- el animal tiene mal aspecto o su conducta es anormal
- la saliva del animal ha contaminado una herida o mucosa
- la mordedura no se produjo como respuesta a una provocación
- el animal no está vacunado

En España, donde no se han declarado casos de rabia animal durante muchos años, la necesidad de vacunación es excepcional, aunque cada caso debe ser valorado por el médico, que actuará según lo regulado por las Autoridades Sanitarias de cada Comunidad incluyendo Ceuta y Melilla.

Es recomendable someter a los animales, perros y gatos agresores normalmente domésticos sanos y vacunados, a observación individual en el domicilio del propietario con el permiso de las autoridades o preferiblemente en perreras municipales o centros de protección animal (y en ciertos casos incluso por Orden Judicial), durante diez a catorce días consecutivos a partir de la mordedura o agresión. Se deberá mantener aislado de personas y otros animales durante la fase de observación. En el caso de animales domésticos sospechosos, desconocidos, o huidos no observables, se deberá consultar a las autoridades sanitarias.

En el caso de murciélagos, que deben sacrificarse, o de perros u otros animales mordedores que mueran o sean sospechosos de rabia, se tomarán con especial precaución sus muestras cerebrales para envío (en condiciones de bioseguridad) y para análisis específico y urgente, a alguno de los Centros de Referencia en España como son los de Zaragoza, Valencia, Málaga o Instituto Carlos III de Madrid.

En el caso de mordedura por animales salvajes desconocidos, o en países de alta endemia, se deberá considerar la vacunación inmediata y además se debe añadir la inmunoglobulina antirrábica si la exposición es grave por mordeduras múltiples o

profundas, contacto de las mucosas con saliva del animal presuntamente rabioso o en casos de contacto con murciélagos. Ambas se aplicarán lo antes posible, incluso de forma inmediata, tras la mordedura.

También, se debe valorar la aplicación de un antimicrobiano de amplio espectro y aplicación de vacuna antitetánica según el estado vacunal del paciente.

La rabia sin las medidas anteriores es mortal prácticamente en el 100% de los casos. Una vez que aparecen los síntomas, la persona rara vez sobrevive a la enfermedad, ni siquiera con tratamiento.

La estrategia más rentable de prevención de la rabia humana consiste en eliminar la rabia animal mediante la vacunación de los animales domésticos y en especial de los perros.

¿Cuáles son las vacunas disponibles en España y qué eficacia tienen?

Existen unas vacunas para uso en humanos y otras para uso en animales. En el ser humano no pueden emplearse vacunas vivas atenuadas de virus rábico. Siempre deben utilizarse "vacunas de virus muertos" o inactivadas.

Las vacunas antiguas se preparaban a partir de tejido nervioso de animales pero las vacunas modernas, de segunda generación, están muy purificadas y se preparan con virus obtenidos de cultivos celulares.

Existen dos vacunas comercializadas en España, ambas de uso hospitalario, con distinta composición:

- **Vacuna antirrábica Merieux** : se presenta como vial de vacuna liofilizada de 1 ml de 2.5UI de virus inactivados que proceden de virus cultivados en células diploides humanas cepa Wistar PM. Contiene neomicina y trazas de albúmina humana.
- **Vacuna Rabipur**: se presenta también en vial de vacuna liofilizada de 1 ml con ≥ 2.5 UI de virus inactivados que proceden de virus cultivados en células embrionarias de pollo purificadas. Contiene la cepa Flury. Contiene como excipientes trometamol, cloruro sódico, edetato disódico, l-glutamato potásico, poligelina y sacarosa. Puede contener trazas de proteínas de pollo, neomicina, clortetraciclina y anfotericina B.

Las vacunas de segunda generación de cultivos celulares tienen una elevada inmunogenicidad, ya que inducen una excelente respuesta protectora de anticuerpos específicos frente a virus serotipo 1 clásico rábico y también frente a los otros serotipos transmitidos desde murciélagos, de interés en España.

En la serie primaria, a partir de la tercera inyección de vacuna, se alcanzan títulos de anticuerpos específicos neutralizantes en el 99-100% de los vacunados por vía I.M. La OMS acepta como "nivel mínimo aceptable de seroprotección" en el suero del paciente los títulos por encima de 0,5 UI/mL. Estos niveles se mantienen al menos durante 2-3 años tras la vacunación.

Es difícil determinar la eficacia de la vacuna antirrábica por la dificultad de realizar ensayos clínicos de casos/controles con placebo. Si se tiene en cuenta la eficacia de la vacuna asociada a inmunoglobulina en la profilaxis postexposición, la eficacia es

prácticamente del 100%. Los fracasos registrados en todos los casos han sido debidos a mala limpieza de la herida, retrasos en la administración de las vacunas o la inmunoglobulina o pautas insuficientes e incompletas.

¿Cómo y de qué forma se aplican estas vacunas?

Existen dos formas de aplicación según se quiera proteger antes del contacto en situaciones de riesgo o prevenir ante una sospecha de contacto con el virus:

- **Profilaxis preexposición:**

- Personal sanitario que trabaja con el virus rábico
- Profesionales en contacto con animales de riesgo como veterinarios y empleados de perreras y centros municipales de protección de animales.
- Cazadores de zonas afectadas por la rabia
- Personas que están en frecuente contacto con murciélagos como espeleólogos o cuidadores de cuevas.
- Viajeros a países endémicos de rabia que pasen mucho tiempo al aire libre, particularmente en zonas rurales, y realicen actividades como ciclismo, acampadas o senderismo y en especial si existe difícil acceso a servicios sanitarios.
- Niños que corren mayor riesgo por su tendencia a jugar con animales y sufrir mordeduras más graves o no notificarlas. Se debería plantear la vacunación a todos los niños que residan o visiten zonas de alto riesgo.

- **Profilaxis postexposición:**

- Indicada en sujetos expuestos al virus rábico normalmente tras ser mordidos por animal sospechoso de padecer rabia en un área endémica o ser picados por murciélago (tipos II y III de la clasificación OMS 2018).
- La atención médica se considera una emergencia y debe ser lo más inmediata posible. La actitud dependerá del tipo de animal y del tipo de exposición. Se aplicará la guía actualizada por la OMS en septiembre del 2018 .

Profilaxis <u>postexposición</u> recomendada	
Tipo de contacto con un animal presuntamente rabioso, huido o no observable	Medidas profilácticas <u>postexposición</u>
Tipo I –tocar o alimentar animales, lamedura sobre piel intacta	Ninguna
Tipo II - mordisco en piel expuesta, arañazo o erosión leves, sin sangrado	Vacunación y tratamiento local de la herida, de inmediato
Tipo III –mordeduras o arañazos <u>transdérmicos</u> (uno o más), lameduras en piel lesionada; contaminación de mucosas con saliva por lamedura; contacto con murciélagos.	Rápida vacunación y administración de inmunoglobulina antirrábica; tratamiento local de la herida

Cuando se sospecha contacto con rabia, la iniciación del tratamiento no debe esperar los resultados del diagnóstico de laboratorio ni la observación de perros agresores.

Las personas que se presentan para la evaluación y el tratamiento, aún meses después de haber sido mordidas por un animal sospechoso, deben tratarse de la misma manera como si el contacto hubiera ocurrido recientemente (por el largo periodo de incubación)

La **pauta vacunal** variará según el tipo de profilaxis que se vaya a aplicar:

- **Profilaxis preexposición:**

- Vía IM 3 dosis de 1ml de vacuna los días 0, 7 y 21-28
- En profesionales de mucho riesgo se recomienda realizar anticuerpos cada 6 meses y poner dosis de refuerzo si el título baja por debajo de 0,5UI/ml.

- **Profilaxis postexposición:**

- Pauta clásica (Essen) 5 dosis 1ml vía IM en los días 0,3,7,14 y 28
- Pauta alternativa 4 dosis 1ml vía IM en los días 0 (2 dosis, una en cada deltoides), 7 y 21
- En adultos se administra en el deltoides y en niños menores de 2 años en la región anterolateral del muslo, siendo la dosis la misma para todas las edades. No se recomienda administrar en la región glútea por su menor respuesta inmunógena.
- La protección se alcanza después de la tercera dosis a partir del día 14 de la vacunación.
- La OMS admite pautas intradérmicas (ID) para los países pobres, ya que al requerir mucha menor dosis, suponen un ahorro del 60-80%. En España estas pautas no están autorizadas.
- La administración de inmunoglobulina antirrábica humana (IGRH) está indicada en individuos de contacto categoría III o II si son inmunodeprimidos. Se aplica el día 0 a 20UI/kg la IG humana y a 40UI/kg la IG equina. Se debe infiltrar la mayor parte de la dosis dentro y

- alrededor de la herida y el resto IM en un lugar lo más alejado posible de la primera dosis de vacuna (por ejemplo en el muslo)
- A las personas vacunadas anteriormente de forma correcta y completa, en caso de sufrir una nueva exposición se les aplicará sólo 2 dosis de vacuna vía IM o ID en los días 0 y 3, no siendo necesaria la administración de inmunoglobulina.
 - Se recomienda utilizar siempre el mismo tipo de vacuna en las dosis sucesivas. Si esto no es posible, se terminará la pauta con la vacuna humana que esté disponible.

¿Cómo de seguras son estas vacunas y qué contraindicaciones tienen?

Las reacciones vacunales de las vacunas de segunda generación son escasas. Pueden aparecer reacciones locales moderadas como eritema, dolor e induración y sistémicas como fiebre, cefalea, mialgia y malestar general. Raramente se dan manifestaciones significativas como urticaria o angioedema. En los rarísimos casos de Guillain-Barré descritos, no se ha podido demostrar su relación directa con la vacuna.

En caso de necesidad, dada la elevada mortalidad de la rabia, prácticamente no existen contraindicaciones. Puede administrarse tanto en el embarazo como en la madre lactante.

En caso de alergia grave a algún componente de la vacuna, se puede administrar otra vacuna de otro tipo de cultivo diferente.

Los corticoides o inmunosupresores pueden alterar la respuesta inmune por lo que se deberá realizar estudio de anticuerpos tras la vacunación. No hay problema en administrarla junto con otras vacunas inactivadas en lugares anatómicos distintos.

Nunca debe administrarse por vía intravascular.

¿En España en concreto que tipo de medidas debemos adoptar ante la mordedura de un animal?

En la mayor parte de España, donde no se han declarado casos de rabia animal durante muchos años, la vacunación de rutina ante la mordedura de un perro no es necesaria y es lo excepcional, aunque cada caso debe ser valorado por el médico, que actuará según lo regulado por las Autoridades Sanitarias de cada Comunidad Autónoma.

En las comunidades de Ceuta y Melilla, donde se comunican casos esporádicos de rabia en animales terrestres habitualmente procedentes de Marruecos, la mordedura de perro u otro animal de origen desconocido, a diferencia del resto del país, constituye una urgencia que debe ser comunicada a las autoridades sanitarias y atendida de forma inmediata.

BIBLIOGRAFIA

1. Vacunas. Algo más que el calendario vacunal. Cuestiones y respuestas. Rabia. Olga Ramírez Balza Editores: M^aInés Hidalgo Vicario. Jose Luis Montón Alvarez. AEPap. SEPEAP. 2014 pags. 265-276.
2. www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_docman&view=download&slug=consulta-expertos-oms-sobre-rabia-espanol-0&Itemid=518. 2013.
3. Rabia, datos y cifras. Organización Mundial de la Salud, 13 de septiembre 2018, disponible en :
www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rabies
4. Rabia. [Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades](http://www.cdc.gov/rabies/es/index.html), marzo 2012 disponible en:
www.cdc.gov/rabies/es/index.html
5. Rabia. Manual de Vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. 2008. CAV AEP. Actualizado en abril de 2015. disponible en:
https://vacunasaep.org/documentos/manual_capitulo_34.
6. Vacunaciones en el Niño: de la teoría a la práctica. Javier de Arístegui. Editorial Ciclo S.A. 2004. Pags. 578-607
7. Protocolo de Actuación ante mordeduras de animales. Disponible en:
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/docs/protocoloActuacion_mordeduras_agresiones_animales_Junio2013.pdf
8. Rabies vaccines: WHO position paper. April 2018. Disponible en:
[World Epidemiol Rec. 2018;93\(16\):201-20](http://www.who.int/emergencies/diseases/nipw/rabies-vaccines)
9. Murciélagos y Rabia: ¡Cuidado, no tocar! Mayo 2018. Disponible en:
<https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/rabia-murcielagos>

