



Comité
Asesor de
Vacunas

Publicado en *Comité Asesor de Vacunas de la AEP* (<https://vacunasaep.org>)

Rabia

Abril 2020

1. INTRODUCCIÓN

- La rabia es una zoonosis descrita hace más de 4000 años que se manifiesta habitualmente como una encefalomiелitis aguda progresiva con una letalidad cercana al 100 %. A pesar de los grandes logros obtenidos mediante la vacunación masiva de mamíferos carnívoros (fundamentalmente perros domésticos), el virus causante de la enfermedad ha sabido adaptarse y encontrar otros reservorios salvajes que mantienen activo su ciclo vital.
- Esta zoonosis es un ejemplo de cómo un acto tan simple e inocuo como es la administración de una vacuna consigue prevenir, en la inmensa mayoría de los casos, el padecimiento de una enfermedad infecciosa que casi siempre resulta letal.

2. EL PATÓGENO

- El virus de la rabia, un virus neurotrófico ARN, pertenece al género *Lyssavirus*, dentro de la familia *Rhabdoviridae*. Existen 16 especies de *Lyssavirus*, muchas aisladas en murciélagos y algunas recientemente descritas, como *Lleida bat Lyssavirus*, aislado en 2011 en un murciélago de Cataluña.
- En condiciones ambientales puede persistir activo algunas horas, siendo muy sensible a la acción del calor, jabones, detergentes, etanol al 45 % o soluciones yodadas, de ahí la recomendación de realizar un lavado enérgico de la herida como primera medida terapéutica tras la mordedura.

3. EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

- La rabia forma parte del grupo de las Enfermedades Olvidadas según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y mata anualmente a unos 59 000 individuos en todo el planeta, el 95 % de ellos en África y Asia, habitantes de regiones rurales y pobres. Las cifras reales de mortalidad son probablemente mayores, pues muchos casos se producen en niños erróneamente diagnosticados de meningitis, sepsis o malaria cerebral. Dada su innata atracción por los animales, los niños son víctimas frecuentes de mordeduras (la mitad de los casos que se notifican en el mundo ocurre en menores de 15 años).

- En el caso de los viajeros, su riesgo es proporcional al contacto que tengan con mamíferos potencialmente rabiosos (en general, muy bajo). En los países enzoóticos de rabia canina se notifica una media de 100 mordeduras de riesgo cada 100 000 habitantes/año. Cabe recordar que, una vez que el virus ha alcanzado el sistema nervioso central, la rabia se convierte en una enfermedad invariablemente mortal.
- Los animales suelen transmitir la enfermedad días antes de desarrollar los síntomas, durante el período de incubación, o poco después de que estos se hayan iniciado (por ello se recomienda la vigilancia del animal los 10 días siguientes al ataque). La transmisión se produce a través de la saliva, tras la mordedura o arañazo procedente de un animal enfermo. Es necesaria la inoculación del virus en el tejido subcutáneo, existiendo también riesgo de contagio cuando la saliva del animal enfermo contacta con mucosas o con piel dañada. Testimonialmente se han declarado casos tras trasplante de órganos contaminados, mediante inhalación de aerosoles o por vía sexual. El contagio interhumano, aunque posible, es anecdótico. La manipulación sin protección adecuada de órganos o de tejido nervioso de un animal rabioso implica el riesgo de adquirir la enfermedad. La OMS divide en tres categorías las situaciones o contactos de riesgo, definiendo para cada contexto una actuación bien definida ([tabla 1](#)).
- En el 99 % de los casos, son los perros domésticos los que transmiten la enfermedad, pero otros mamíferos también puede ser fuentes de infección (murciélagos, zorros, mapaches, mangostas, lobos o gatos). España está considerada zona libre de rabia humana, pero se comunican ocasionalmente casos importados de rabia canina. En este [enlace](#) puede consultarse el listado de países enzoóticos de rabia.

Tabla 1. Recomendaciones de la OMS según tipo de contacto con animal potencialmente transmisor de la rabia.

Tipo de exposición	Categoría I Tocar, alimentar o ser lamido por animales sobre piel intacta No exposición	Categoría II Mordisqueos de la piel desnuda sin sangrado. Arañazos o escoriaciones sin sangrado Exposición	Categoría III Una o más mordeduras o arañazos transdérmicos. Contaminación de las mucosas o de la piel erosionada, por saliva, después del lamido de un animal. Exposición por contacto directo con murciélagos. Exposición grave
Medidas profilácticas posexposición	Ninguna	Tratamiento local de la herida y vacunación, de inmediato	Rápido tratamiento local de la herida, vacunación y administración de inmunoglobulina antirrábica

PATOGENIA

- Tras ser inoculado en el tejido muscular de la víctima, el virus se replica y atraviesa la unión neuromuscular. El virus de la rabia posee diversos mecanismos para la evasión de las defensas del hospedador, entre las que destacan la inhibición en la expresión de determinados genes involucrados en la respuesta inmune, el secuestro de patrones moleculares asociados a patógenos o la modulación de la producción de determinadas citocinas por parte de las células presentadoras de antígeno.

Mediante transporte axonal retrógrado, asciende hasta el sistema nervioso central (SNC), donde se produce una replicación masiva del virus. No existe habitualmente viremia. La afectación del sistema límbico provoca la conducta agresiva en el animal que le predispone a morder. Desde el SNC, los viriones se dispersan ahora de forma centrífuga, utilizando las redes axonales para depositarse en órganos periféricos diana, entre los que destacan las glándulas salivares, lugar donde también se replican. En autopsias se detectan virus en miocardio, glándula lacrimal, riñón, bazo, páncreas, ganglios linfáticos, hígado y suprarrenales.

4. CLÍNICA Y COMPLICACIONES

- El período de incubación oscila entre 4 días y varios años, pero en el 60 % de los casos se encuentra entre los 20 y los 90 días. Cuanto más cerca de la cabeza se produzca la mordedura, más corto será el período de incubación. Existe una constelación de síntomas prodrómicos que anteceden en una semana a las manifestaciones clínicas más graves. Estos síntomas iniciales incluyen: prurito y parestesias circundando la mordedura, fiebre, mialgias, fatiga, odinofagia, síntomas gastrointestinales, irritabilidad e insomnio. Se conocen dos formas de presentación de la enfermedad:

- En la forma **encefalítica o furiosa**, la más común en humanos, destaca la hidrofobia, manifestada por espasmos faríngeos y disfagia al intentar beber. Pueden aparecer con la simple mención o visión del agua y también, en algunos casos, tras la exposición a corrientes de aire. Aparecen dolorosos espasmos diafragmáticos al inspirar, tos, atragantamiento e hipersalivación. Luego, fiebre/hipotermia, paranoia, alucinaciones, agresividad, alternando con períodos de calma, disartria, arritmias, distonías, opistótonos, convulsiones, estupor, y finalmente, coma y muerte tras apnea o colapso cardiocirculatorio.
- Menos frecuente, es la presentación **paralítica**, la cual comienza con los síntomas prodrómicos, a lo que se suman parestesias centrípetas desde el lugar de la mordedura, hipotonía, fasciculaciones, estreñimiento, retención urinaria, hidrofobia, parálisis flácida ascendente y fallo respiratorio.

5. DIAGNÓSTICO

- En la valoración en nuestro medio de un paciente proveniente de un área enzoótica de rabia, como ocurre con otras enfermedades importadas, la clave está en la sospecha clínica inicial. En ocasiones, el paciente no recuerda el antecedente de haber interactuado con el animal enfermo, especialmente en el caso de los murciélagos, ya que sus arañazos o mordeduras pueden pasar inadvertidas.

- Cabe hacer diagnóstico diferencial entre la rabia y otras enfermedades con afectación del SNC: otras encefalitis infecciosas (virus herpes simple, virus del Nilo Occidental, enterovirus), meningitis, intoxicaciones, Guillain-Barré, poliomielitis, parasitosis (p. ej. tripanosomosis africana, malaria cerebral), epilepsia o tétanos.

- Los hallazgos de laboratorio en sangre son inespecíficos (leucocitosis). En el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede encontrarse pleocitosis mononuclear moderada, normoglucorraquia e hiperproteíorraquia discreta. Los estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o cultivo viral en biopsia cutánea nuchal, saliva, exudado ocular o LCR permiten realizar un diagnóstico preciso, aunque, en el caso del cultivo, tardío y con distintos grados de sensibilidad/especificidad. También

puede ser útil la inmunofluorescencia directa en muestras de piel pilosa. La detección de anticuerpos específicos séricos en no vacunados o en LCR independientemente del estado vacunal, es virtualmente diagnóstica.

- De las técnicas de imagen disponibles, la resonancia magnética es la que mayor sensibilidad presenta, aunque pueden no encontrarse alteraciones significativas en las primeras etapas. Son hallazgos típicos el edema cerebral y las alteraciones de la señal en los ganglios de la base, tallo cerebral y/o hipocampo.

6. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

- La primera medida preventiva a tomar, especialmente en los viajeros, es evitar acercarse a animales vagabundos o asilvestrados en áreas enzoóticas (perros, gatos, monos, murciélagos, mapaches, coatíes, etc.), especialmente los niños, quienes se sentirán rápidamente atraídos por los animales y buscarán el contacto físico.
- Vacunas e inmunoglobulinas para la profilaxis de la rabia
 - Las vacunas actualmente disponibles contra esta zoonosis, obtenidas en cultivo celular o en huevo embrionado, son más seguras y efectivas que las antiguas que eran producidas en tejido cerebral. Suelen estar disponibles en los principales centros urbanos de la mayoría de los países de baja renta, pero la inmunoglobulina antirrábica hiperinmune escasea en todo el mundo y no está siempre disponible. La medida principal en el control de la rabia es veterinaria, y pasa por la vacunación de más del 70 % de la población canina. Las actuales vacunas de uso humano se utilizan en la profilaxis pre y posexposición y se acepta tanto la administración por vía intradérmica (permitiendo el ahorro de dosis), como por vía intramuscular. Las zonas anatómicas de elección para la inoculación son el deltoides o el vasto externo, según la edad del paciente, evitándose el glúteo (se obtienen títulos de anticuerpos más bajos). La inmunogenicidad obtenida tras la administración intradérmica es equivalente e incluso superior a la observada tras la inoculación por vía intramuscular. El esquema recomendado por la OMS ha sido recientemente actualizado ([tabla 2](#)).

Profilaxis preexposición (PPrE)

- Indicada en viajeros con estancia prolongada en zonas enzoóticas, en lugares aislados donde el acceso a los servicios de salud pueda ser dificultoso o en aquellos con especial riesgo (mochileros, espeleólogos, veterinarios) y en población residente en áreas de alta incidencia o con evidencia de rabia transmitida por murciélagos hematófagos (vampiros).
- La pauta recomendada actualmente por la OMS en viajeros se ha simplificado a 2 dosis vía intramuscular o, mejor, intradérmica (0,1 ml por dosis), los días 0 y 7. En inmunodeprimidos se recomienda una tercera dosis (día 21 o 28). En la pauta intradérmica se aplican dos dosis en cada acto (miembros diferentes). La protección comienza a los 30 días y se prolonga hasta 3 años (intramuscular). La profilaxis preexposición no se recomienda en menores de un año.

Tabla 2. Profilaxis de la rabia con vacunas.

Indicación	Vía de administración	Días de administración (El superíndice indica el número de dosis en el mismo acto)			
Preexposición (PrEP)	ID	0 ²	7 ²	28 ²	
	IM	0	7	28	
Posexposición (PPE)	ID	0 ²	3 ²	7 ²	
	IM	0	3	7	21*
	IM	0 ²		7	21
Posexposición en previamente vacunados	ID	0	3		
	ID	0 ⁴			
	IM	0	3		

ID: intradérmica. IM: intramuscular. Los datos en **color rojo** solo aplican para inmunodeprimidos. Las pautas IM con varias dosis en el mismo acto, se administrarán una en cada extremidad (deltoides o vasto externo). Para las aplicaciones múltiples en pautas ID se eligen: el deltoides, la región supraclavicular o el muslo. Se exponen varias opciones en pautas posexposición.

* Se acepta entre los 14 y los 28 días.

Profilaxis posexposición (PPE)

- Si se produce la mordedura u otro contacto con un animal potencialmente rabioso, estando o habiendo llegado de un área enzoótica de rabia, se debe buscar atención médica inmediatamente y actuar acorde a la categorización del riesgo según se expone en la [tabla 1](#) . La aplicación estricta del esquema preventivo recomendado evita el desarrollo de la enfermedad en casi el 100 % de los casos.

- Las acciones encaminadas a la profilaxis posexposición son tres:

- Limpieza enérgica de la herida durante 15 minutos agua, jabón y antiséptico. Es muy importante, pues contribuye a la reducción del inóculo infeccioso. Se debe valorar la necesidad de protección contra el tétanos y el uso de antibióticos, según el caso.

- Inmunización activa: Se ha de administrar lo antes posible tras el contacto de riesgo. Actualmente, se pueden recomendar varios regímenes, según la OMS, con administración intradérmica o intramuscular ([tabla 3](#)).

- Inmunización pasiva. Se utiliza inmunoglobulina antirrábica humana (IGRH) o equina purificada (IGRE) de forma conjunta con la primera dosis de vacuna siempre que sea posible, aunque puede administrarse hasta 7 días después. La dosis de inmunoglobulina hiperinmune completa o la mayor cantidad posible de ella se administrará en la herida y a su alrededor, y si el niño es pequeño o esto no es posible, la dosis restante se aplicará vía intramuscular en un punto distante del lugar donde se puso la vacuna. La aplicación de inmunoglobulina o es necesaria si se recibió profilaxis preexposición (excepto en inmunodeprimidos).

Tabla 3. Profilaxis posexposición. Recomendaciones según la OMS.

Tipo de exposición	Categoría I	Categoría II	Categoría III
Sujetos no inmunizados de cualquier edad. No PPrE	Limpieza de las superficies cutáneas expuestas No requieren PPE	Limpieza de la herida Vacunación inmediata con cualquiera de las siguientes pautas: • ID en 2 lugares los días 0, 3 y 7 Total: 6 dosis ID en 3 visitas • IM en 1 lugar los días 0, 3, 7 y 14 a 28 Total: 4 dosis IM en 4 visitas • IM en 2 lugares el día 0 y en un lugar IM los días 7 y 21 Total: 4 dosis IM en 3 visitas No se requiere inmunoglobulina antirrábica	Limpieza de la herida Vacunación inmediata con cualquiera de las siguientes pautas: • ID en 2 lugares los días 0, 3 y 7 Total: 6 dosis ID en 3 visitas • IM en 1 lugar los días 0, 3, 7 y 14 a 28 Total: 4 dosis IM en 4 visitas • IM en 2 lugares el día 0 y en un lugar IM los días 7 y 21 Total: 4 dosis IM en 3 visitas Se recomienda inmunoglobulina antirrábica
Sujetos previamente vacunados (PPrE) de cualquier edad	Limpieza de las superficies cutáneas expuestas No requieren PPE	Limpieza de la herida Vacunación inmediata con cualquiera de las siguientes pautas: • ID en 1 lugar los días 0 y 3 • ID en 4 lugares en el día 0 • IM en 1 lugar los días 0 y 3 No se requiere inmunoglobulina antirrábica	Limpieza de la herida Vacunación inmediata con cualquiera de las siguientes pautas: • ID en 1 lugar los días 0 y 3 • ID en 4 lugares en el día 0 • IM en un lugar los días 0 y 3 No se requiere inmunoglobulina antirrábica

PPrE: profilaxis preexposición, PPE: profilaxis posexposición, ID: vía intradérmica, IM: vía intramuscular.

Fuente: World Health Organization [sede Web]. Abela-Ridder B. Rabies vaccines and immunoglobulins: WHO position. Summary of 2017 updates. Jan 2018. Geneva.

https://www.who.int/rabies/resources/who_cds_ntd_nzd_2018.04/en/

• La vacuna utilizada en las pautas pre y posexposición es la misma. La ingesta de cloroquina puede reducir la respuesta de anticuerpos a las vacunas antirrábicas de cultivo celular administradas por vía intradérmica. Las vacunas contra la rabia se comercializan como Vacuna Antirrábica Merieux y Rabipur. En [este enlace](#) pueden consultarse las fichas técnicas de estas vacunas.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Ptersen BW, Wallace RM, Shlim DR. Traveller's Health. Yellow Book 2020. Chapter 4. Travel-related infectious diseases. Rabies. Disponible en:

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-d...>

- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Rabia. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; oct/2019. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-34>
- UpToDate. DeMaria A, Hirsch MS, Mitty J. Clinical manifestations and diagnosis of rabies [sede Web]. Sept 26, 2018. ed. UpToDate. Waltham, Massachusetts.
- Warrell MJ. Rabies. En Cook GC, Zumla AI, editores. Manson's Tropical Diseases, 23rd ed. London: Elsevier Limited. 2014. p.195-206.
- Montesdeoca Melián A. Virus de la rabia. En García JJ, Cruz O, Mintegi S, Moreno JM, editores. Manual de Pediatría M. Cruz, 4.ª edición. Madrid: Ergón. 2020. p. 472-3.
- World Health Organization [sede Web]. Abela-Ridder B. Rabies vaccines and immunoglobulins: WHO position. Summary of 2017 updates. Jan 2018. Geneva. Disponible en: https://www.who.int/rabies/resources/who_cds_ntd_nzd_2018.04/en/

Dirección URL original: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/rabia>