

Vacunación frente a rabia y evaluación de respuesta inmune en humanos

Aprobado por la Comisión de Salud Pública en la reunión mantenida el 17 de junio de 2022

En España la vacunación frente a rabia no es una vacunación sistemática y, por lo tanto, no está incluida en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida¹. Sin embargo, existen determinadas circunstancias en las que se recomienda la administración de esta vacuna, antes de la exposición al virus (profilaxis preexposición) o después (profilaxis posexposición). A continuación, se detallan las recomendaciones de vacunación en estas dos circunstancias.

A- Profilaxis preexposición

La profilaxis preexposición se recomienda a aquellas personas que tienen un riesgo de exposición al virus de la rabia. Aunque no elimina la necesidad de tratamiento adicional tras la exposición al mismo, simplifica el tratamiento ya que, en general, elimina la necesidad de administrar inmunoglobulina (con la excepción de las personas inmunodeprimidas) y disminuye el número de dosis a administrar.

Para determinar si es necesaria esta profilaxis es necesario previamente realizar una evaluación del riesgo de exposición al virus (contexto local y epidemiología de rabia, acceso a las vacunas, ocupación, riesgo de exposición y factibilidad de control de la rabia en el animal). La vacunación se recomendará para aquellas personas en las que se determine que existe un riesgo alto de exposición, como vivir en áreas endémicas con incidencia de mordeduras de perro mayor al 5% (<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/rabies>) o con presencia de rabia en murciélago vampiro (presentes en las zonas tropicales de México, América Central y Sudamérica) (Tabla 1) y en función del nivel de alerta.

Tabla 1. Grupos de riesgo en los que se recomienda profilaxis preexposición.

GRUPOS EN LOS QUE SE RECOMIENDA PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Personal de laboratorio que trabaja con el virus de la rabia. - Personal de ciertas unidades asistenciales que pueden atender enfermos positivos (especialmente en Ceuta y Melilla). - Personas cuya actividad laboral, a nivel nacional o en zonas endémicas de rabia, implique una alta probabilidad de contacto con animales vectores de rabia: <ul style="list-style-type: none"> • Zoólogos • Geólogos • Veterinarios • Trabajadores de zoológicos • Espeleólogos • Conservacionistas (anilladores de murciélagos) • Personal de centros de protección animal y laceros, fundamentalmente los que trabajan con animales potencialmente susceptibles de presentar rabia (animales salvajes, murciélagos, mofetas, mapaches, etc.) - Viajeros con dificultad de acceso a servicios médicos para la administración de profilaxis posexposición, que van a realizar actividades de alto riesgo (que vayan a tener contacto directo con animales carnívoros o murciélagos o que van a realizar actividades en cuevas con contacto probable con murciélagos) y/o que van a vivir por periodos largos de tiempo en zonas de rabia endémica.

Se recomienda la administración intramuscular^a de dos dosis de 1 ml (0 y 7 días)^{2,3,4}. En zonas de riesgo alto de transmisión como son Ceuta y Melilla, se seguirán las recomendaciones vigentes establecidas por las autoridades de salud pública de dichas Ciudades. Se administrarán tres dosis (0, 7 y 21-28 días) en personas con inmunosupresión y en aquellas personas que tras evaluación del riesgo individualizada la autoridad de salud pública lo estime conveniente. Además, en personas con inmunosupresión la respuesta inmunológica puede no ser la esperada, por lo que debe valorarse la realización serología de control y/o la administración de dosis adicionales⁵.

La vacuna se inyecta por vía intramuscular en la zona del deltoides. En personas con muy poca masa muscular en el deltoides, o por otra razón que impida la inyección en esa zona, la vacunación puede realizarse en el muslo, en el tercio medio del músculo vasto lateral externo. No se administrará en el glúteo ya que puede proporcionar una menor respuesta inmune.

En personas con alteraciones de la coagulación la vacuna se puede administrar por vía subcutánea profunda para reducir el riesgo de sangrado y mantener presión en el punto de inyección durante dos minutos.

Múltiples estudios demuestran que la respuesta inmune proporcionada en la mayoría de la

^a También se podrá administrar por vía intradérmica^a (0,1 ml/dosis) con una pauta de dos dosis/día los días 0 y 7, con la excepción de personas con inmunosupresión o que estén en tratamiento con cloroquina como profilaxis de malaria. Esta opción de administración puede ser de utilidad también en caso de problemas de suministro de vacuna.

población es predecible y duradera en el tiempo⁶ a partir de los 14 días tras la vacunación. Por ello, de manera general, no se recomienda la administración de dosis de recuerdo. Sin embargo, si existe exposición continuada se recomienda la determinación de anticuerpos neutralizantes cada 6-24 meses (según la evaluación del riesgo) y la administración de una dosis de recuerdo si los títulos de anticuerpos caen por debajo de 0,5 UI/ml⁷.

B- Profilaxis posexposición

La profilaxis preexposición frente a la rabia no elimina la necesidad de profilaxis posexposición, sino que, como se ha mencionado previamente, simplifica el tratamiento tras la exposición al virus.

La profilaxis posexposición, al igual que la profilaxis preexposición requiere de una evaluación previa del riesgo (país o área en la que tuvo lugar el contacto o de donde provenga el animal, especie del animal, estado clínico y vacunación del animal, disponibilidad del animal para observación, tipo de contacto y situación inmunológica de la persona). En base a dicha evaluación se categorizará el tipo de riesgo y el tratamiento a administrar (Tabla 2).

Por ello, en caso de mordedura de un animal doméstico o salvaje, antes de tomar cualquier decisión sobre la forma de proceder y ante cualquier duda al respecto, se debe consultar a los servicios de Salud Pública para evaluar el riesgo y considerar la pertinencia de adoptar las medidas que correspondan al caso en concreto.

Tabla 2. Tipo de profilaxis posexposición según la evaluación del tipo de contacto con un animal de riesgo

CATEGORÍA	PPOE	IG	COMENTARIOS
I (Tocar un animal o alimentarlo)	No	No	Lavar superficies que hayan estado expuestas
II (pequeñas mordeduras en piel no cubierta o abrasiones sin sangrado o contacto con saliva)	<u>No PPE</u> : Vacunación 4 dosis ^a	No ^b	Lavado minucioso de la zona expuesta durante 10-15 minutos con agua y jabón, y aplicar antiséptico
	<u>Con PPE</u> : Vacunación 2 dosis	No ^b	Lavado cuidadoso de la zona expuesta durante 10-15 minutos con agua y jabón
III (una o varias mordeduras transdérmicas o arañazos, contaminación de membranas mucosas con saliva, etc.)	<u>No PPE</u> : Vacunación 4 dosis ^a	Sí	Lavado cuidadoso de la zona expuesta durante 10-15 minutos con agua y jabón
	<u>Con PPE</u> : Vacunación 2 dosis ^a	No ^b	Lavado cuidadoso de la zona expuesta durante 10-15 minutos con agua y jabón

IG: Inmunoglobulinas

PPE: Profilaxis preexposición

PPOE: Profilaxis posexposición

^a En personas con inmunosupresión se administrarán cinco dosis si no ha recibido PPE previamente o cuatro dosis si ha recibido PPE y se realizará serología de control a las 2-4 semanas para valorar la administración de dosis adicional

^b En personas con inmunosupresión se administrarán IG siempre

Independientemente de la evaluación del riesgo, en todos los casos se lavará minuciosamente la herida con agua y jabón tan pronto como sea posible. El lavado de la herida por sí solo reduce la probabilidad de rabia en más de un 90%⁸. Así mismo, se deben lavar las mucosas que hayan estado expuestas a la saliva del animal. Se aplicará antiséptico cuando sea posible. Además, se valorará la necesidad de tratamiento antibiótico y/o profilaxis antitetánica.

Una vez que se ha decidido que hay que administrar profilaxis posexposición, esta se administrará lo más pronto posible tras la exposición. Pero, como el periodo de incubación de la rabia puede ser prolongado, hay que valorar su administración aun cuando no se haya administrado inmediatamente.

El número de dosis de vacuna a administrar o la administración de inmunoglobulinas dependerá

de la situación inmunológica de la persona:

- **Personas sin profilaxis preexposición.** En estas personas se valorará el tipo de herida. Si presenta pequeñas mordeduras en piel no cubierta o abrasiones sin sangrado o contacto con saliva (categoría II) se administrará vacuna frente a rabia y, si presenta una o varias mordeduras transdérmicas o arañazos, contaminación de membranas mucosas con saliva, etc. (categoría III), además se administrarán inmunoglobulinas. En personas con inmunosupresión se administrarán siempre inmunoglobulinas.

Las dosis completa de inmunoglobulinas, o tanto como sea anatómicamente posible (pero evitando un posible síndrome compartimental), se administrarán dentro o lo más cerca posible de la(s) herida(s)² o sitio de exposición, y en el mismo momento en que se administra la primera dosis de la vacuna (día 0). En caso de que no haya herida obvia, haya muchas pequeñas heridas o la exposición sea a través de aerosoles (p. e. exposición a murciélagos) se administrará la inmunoglobulina por vía intramuscular en el lugar anatómico más próximo al lugar de exposición, en la medida en que sea anatómicamente factible. En caso de exposición de mucosas sin herida, además de la administración intramuscular, se podrá considerar el enjuague con inmunoglobulina.

En relación a la vacuna, en personas inmunocompetentes se administrarán cuatro dosis IM^b (0, 3, 7 y 14-28 días o dos dosis el día 0 y una dosis los días 7 y 21-28). En personas con inmunosupresión^{9,10,11} se administrará una quinta dosis (IM) entre los días 21-28¹², y se realizará serología de control a las 2-4 semanas de la primera dosis.

El día 0 es el día que se administra la primera dosis, no necesariamente el día de exposición. Se recomienda iniciar la pauta posexposición tan pronto como sea posible.

En caso de administrar dos dosis de vacuna el día 0 se administrarán en lugares anatómicos diferentes (por ejemplo, deltoides derecho e izquierdo).

Nunca deben administrarse la vacuna y la inmunoglobulina con la misma jeringa ni en el mismo lugar.

La pauta de inmunoglobulina es la administración de 20 UI por kg de peso corporal. Debido al riesgo de posible interferencia con la producción de anticuerpos tras la vacunación, no se debe aumentar la dosis recomendada de inmunoglobulina antirrábica ni repetirla.

- **Personas con antecedente de profilaxis preexposición.** En estas personas solo se recomienda la administración de dos dosis IM^c de vacuna frente a rabia (0 y 3 días). Dependiendo de las circunstancias de la agresión, de la localización geográfica y de la posibilidad de identificar al animal. No se recomienda la administración de inmunoglobulinas.

^b También se podrán administrar las dosis por vía intradérmica con pauta de dos dosis (0,1ml/dosis) cada día los días 0, 3 y 7.

^c También se podrán administrar por vía intradérmica dos dosis (0,1ml/dosis) cada uno de los días 0 y 3; o 4 dosis el día 0 (en lugares anatómicos distintos).

En personas con inmunosupresión, si hay riesgo importante de exposición (categoría III), se administrarán cuatro dosis (0, 3, 7, 14-28) e inmunoglobulinas en todos los casos. A las 2-4 semanas después de la primera dosis administrada se recomienda la realización de serología para evaluar la respuesta inmune y la necesidad de dosis adicional.

En general y como para cualquier vacuna, si se retrasa algún intervalo entre las dosis, no es necesario iniciar la pauta de nuevo. Se continuará hasta que se hayan administrado todas las dosis recomendadas reajustando la pauta de administración para que se apliquen los intervalos mínimos entre dosis. Se recomienda completar la pauta de vacunación con la misma vacuna. Aunque las vacunas son equivalentes en inmunogenicidad, y teóricamente podrían sustituirse por otra vacuna, hay pocos datos al respecto¹³.

Si la administración de la inmunoglobulina antirrábica se retrasara por alguna razón (por ejemplo, inicio de pauta posexposición en países con baja disponibilidad de inmunoglobulina), esta debe administrarse como máximo ocho días después de la administración de la primera dosis de vacuna.

C- Consideraciones especiales

▪ Embarazadas

La vacuna frente a rabia y las inmunoglobulinas pueden administrarse de manera segura en embarazadas y mujeres que dan lactancia materna. No hay evidencia acerca de que la vacuna esté asociada a malformaciones fetales u otros efectos adversos durante el embarazo^{14,15}. El embarazo no es una contraindicación para la administración de profilaxis posexposición cuando es necesario. El riesgo de rabia después de una exposición siempre supera al riesgo de recibir la vacuna.

También se recomienda la administración de profilaxis preexposición en mujeres embarazadas con alto riesgo de exposición frente a rabia.

▪ Personas inmunocomprometidas

Las personas inmunocomprometidas, como profilaxis posexposición, se recomienda hacer hincapié en el lavado de la herida. Además, si hay riesgo importante de exposición, se administrarán cuatro dosis IM (0, 3, 7, 14-28) e inmunoglobulinas si ha recibido previamente profilaxis preexposición, o cinco dosis (0, 3, 7, 14 y 28) si no ha recibido profilaxis preexposición.

La respuesta inmunológica en este grupo de población puede no ser la esperada, por lo que se debe valorar la realización de serología de control y/o la administración de dosis adicionales.

En profilaxis posexposición, a las 2-4 semanas tras la primera dosis administrada se recomienda la realización de serología para evaluar la respuesta inmune y la necesidad de dosis adicional.

En cuanto a la profilaxis preexposición, pueden recibirla de acuerdo con las recomendaciones del apartado A.

D- Conclusiones

- Profilaxis preexposición. Tras realizar una evaluación del riesgo se recomienda la administración de dos dosis de vacuna frente a rabia (0 y 7). En zonas de riesgo alto de transmisión (Ceuta y Melilla), se seguirán las recomendaciones vigentes establecidas por las autoridades de salud pública.
- Profilaxis posexposición. Tras una evaluación del riesgo (preferentemente conjunta con Salud Pública) se recomienda lavado de la herida y:
 - Si no ha recibido profilaxis preexposición: se recomienda la administración de cuatro dosis de vacuna frente a la rabia (0, 3, 7 y 14-28 días o dos dosis el día 0, y una dosis los días 7 y 21-28) junto con inmunoglobulinas alrededor de la herida el día 0 si el contacto es de categoría III. Si el paciente tiene algún tipo de inmunosupresión se administrará una quinta dosis y serología de control a las 2-4 semanas.
 - Si ha recibido profilaxis preexposición: se recomienda la administración de dos dosis de vacuna frente a la rabia (0 y 3). No se administrarán inmunoglobulinas.
- En embarazadas y mujeres que dan lactancia también la administración de la vacuna frente a la rabia y las inmunoglobulinas es segura.
- En personas con inmunosupresión se administrarán tres dosis de vacuna (0, 7 y 21-28) como profilaxis preexposición. En profilaxis posexposición se recomienda la administración de cuatro dosis (0, 3, 7, 14-28) **si hay riesgo importante de exposición** y ha recibido profilaxis preexposición previa o cinco dosis (0, 3, 7, 14 y 28) si no la ha recibido e inmunoglobulinas en todos los casos. Además, se valorará la realización de serología de control y/o la administración de dosis adicionales.

E- Bibliografía

¹ Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario a lo largo de toda la vida. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm>

² WHO Expert Consultation on Rabies, third report. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO Technical Report Series, No. 1012). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?ua=1>

³ World Health Organization. Weekly epidemiological record. Rabies vaccines: WHO Position Paper 2018 – April 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

⁴ Soentjens P., Andries P., Aerssens A., et al. Preexposure Intradermal Rabies Vaccination: A Noninferiority Trial in Healthy Adults on Shortening the Vaccination Schedule From 28 to 7 Days, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 68, Issue 4, 15 February 2019, Pages 607–614, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy513>

⁵ World Health Organization. SAGE October 2017. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization 17 - 19 October 2017. Executive Boardroom. Background paper: Proposed revisión de la policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins, 279-330. Disponible en: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2017/SAGE_Yellow_Book_Oct_2017.pdf

⁶ Mansfield KL, Andrews N, Goharriz H, et al. Rabies pre-exposure prophylaxis elicits long-lasting immunity in humans. *Vaccine*. 2016;34(48):5959–5967. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.09.058. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27997343.

-
- ⁷ Rabies Working Group and World Health Organization. Proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins. SAGE meeting, September 2017. Disponible en: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Background_paper_WG_RABIES_final.pdf?ua=1,
- ⁸ Dean DJ, Baer GM, Thompson WR. Studies on the local treatment of rabies-infected wounds. Bull World Health Organ 1963; 28:477.
- ⁹ Enright JB, Franti CE, Frye FL, et al. The effects of corticosteroids on rabies in mice. Can J Microbiol 1970; 16:667.
- ¹⁰ Deshpande A, Briggs DJ, Dietzschold B et al. Immune response to purified chick embryo cell vaccine (PCECV) in HIV-infected individuals in Mumbai India using a simulated rabies post-exposure regimen. In: Proceedings of the IX International Meeting on Research Advances and Rabies Control in the Americas, Puerto Vallarta Mexico, December 1998.
- ¹¹ Kopel E, Oren G, Sidi Y, David D. Inadequate antibody response to rabies vaccine in immunocompromised patient. Emerg Infect Dis 2012; 18:1493.
- ¹² Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Recomm Rep 2010; 59:1.
- ¹³ BriggsDJ, Dreesen DW, Nicolay U, et al. Purified chick embryo cell culture rabies vaccine: interchangeability with human diploid cell culture rabies vaccine and comparison of one versus two dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons. Vaccine 2000; 19:1055.
- ¹⁴ Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. Clin Infect Dis 1995; 20:818.
- ¹⁵ Varner MW, McGuinness GA, Galask RP. Rabies vaccination in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 143:717.