

MEDICINA AL DIA

ACTUALIZACION DEL TRATAMIENTO DE LA RABIA NUEVOS CONCEPTOS

* Dra. Rosalda Damiano
* Dr. Gustavo Rojas Lara
* Dr. Rafael Ramos Betances

Durante el lento transcurrir de los años el ser humano ha tratado de encontrar infructuosamente un arma con que combatir esta enfermedad. Una vez manifestado el cuadro clínico el resultado es inexorablemente la muerte; es así que el tratamiento se divide en tres etapas:

- 1) Profilaxis pre-exposición
- 2) Profilaxis post-exposición
- 3) Campaña eficaz de vacunación de animales domésticos.

Para evitar contraer la enfermedad el arma más importante con que contamos es la vacuna antirrábica, y por tanto antes de desglosar los diferentes esquemas de tratamiento pre y post exposición, pasaremos a hablar de los diferentes tipos de vacunas antirrábicas existentes.

Desde que Luis Pasteur usó por primera vez su vacuna antirrábica, a finales del siglo pasado, hasta nuestros días, se han desarrollado cuatro tipos de vacunas, que son:

A) NTV (Nerve Tissue Vaccine). Este tipo de vacuna se obtiene de tejido cerebral de animales adultos, es muy potente, pero su gran inconveniente es el de producir grandes reacciones neurológicas severas, con una frecuencia de 1:1000 aproximadamente. La causa de que estas reacciones indeseables ocurran se debe a la presencia de proteínas encefalitógenas en la mielina de los animales usados para la obtención de la vacuna con el consecuente desarrollo de una encefalomielitís alérgica.

B) SMV (Sucking Mice Vaccine). Esta vacuna fue desarrollada en la década del 50, en vista de los inconvenientes

que presentaba la NTV. Presenta algunas ventajas en relación a la anterior, ya que sus efectos secundarios son más atenuados y la incidencia de complicaciones neurológicas es de 1:8,000.

Esta vacuna se obtiene al inocular virus fijos en cerebros de ratones lactantes, ya que en ellos no existen fibras mielínicas, y por lo tanto no son capaces de estimular la producción de anticuerpos contra estas fibras mielínicas. En su inicio se pensó que no podía producir las reacciones neurológicas severas, pero en el 1964 se reportó un primer caso y luego surgió un brote en Venezuela; esta vacuna sigue siendo usada, sobre todo en muchos países subdesarrollados.

C) DEV (Duck Embryo Vaccine). Esta se obtiene al inocular embriones de pato con virus fijo y luego son inactivados con betapropiolactona. El resultado obtenido es una vacuna con efectos colaterales tan mínimos que se redujo la incidencia de complicaciones neurológicas en un 625%, ya que la incidencia es de 1:50,000. La desventaja que esta vacuna presenta es que no es lo suficientemente potente, ya que aproximadamente 20% de los individuos vacunados no alcanzan los niveles de anticuerpos deseados. Aunque ésta es de gran uso en los E.U.A., últimamente está siendo sustituida por la vacuna humana de células diploides.

D) HDCV (Human Diploid Cell Vaccine). Es la vacuna antirrábica reciente y a pesar de haber sido usada con éxito durante algunos años en Europa, no fue sino hasta el 1980 que se autorizó su uso en los E.U.A. Se obtiene al infectar fibroblastos humanos con una cantidad determinada de virus fijo y el resultado ha sido una disminución de los efectos secundarios y hasta el momento no se han reportado casos de efectos neurológicos severos.

(*) Médicos egresados de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU). Santo Domingo, D.N.

Tabla 1
REACCIONES REPORTADAS EN ESTUDIANTES QUE RECIBIERON
CUATRO DOSIS DE HDCV O DEV

REACCIONES LOCALES	REACCIONES LOCALES		REACCIONES SISTEMICAS	REACCIONES SISTEMICAS	
	DEV	HDCV		DEV	HDCV
Eritema	16 (94%)	19 (100%)	Fiebre	1 (6%)	2 (10%)
Dolor	16 (94%)	19 (100%)	Náuseas	2 (12%)	1 (5%)
Hinchazón	15 (88%)	16 (84%)	Vómitos	1 (6%)	0
Mialgias	5 (29%)	6 (32%)	Dolor abdominal	1 (6%)	0
Linfadenopatías	8 (47%)	4 (21%)	Diarreas	1 (6%)	0
Prurito	9 (53%)	9 (47%)	Urticaria	0	1 (5%)
Calor	1 (6%)	2 (10%)	Linfadenopatías	1 (6%)	0
			Artralgias	1 (6%)	2 (10%)
			Sibilancias	0	1 (5%)
			Cefaleas	3 (18%)	6 (32%)
			Mareos	3 (18%)	2 (10%)
			Mialgias	2 (12%)	0
			Tos	1 (6%)	0

FIGURA 1
ELEVACION DE ANTICUERPOS USANDO
UNA DOSIS DE REFUERZO DE VACUNAS
HDCV Y DEV

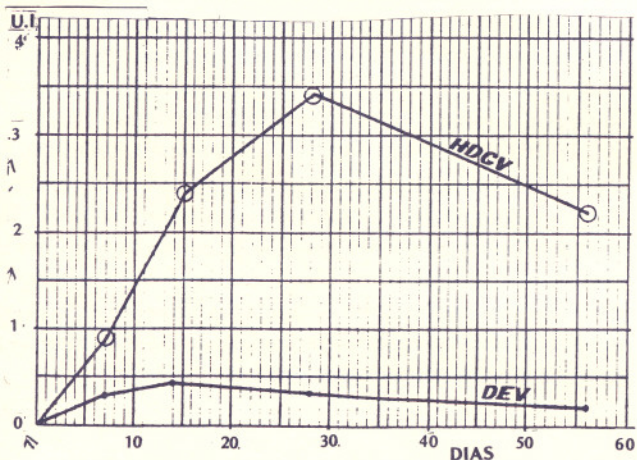
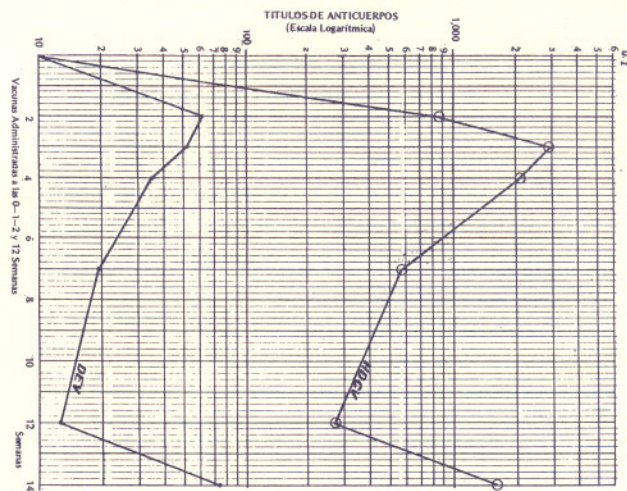


FIGURA 2
ELEVACION DE ANTICUERPOS USANDO
CUATRO DOSIS DE VACUNAS HDCV Y DEV



SUEROS ANTIRRABICOS

En el año 1954 fue añadido al tratamiento antirrábico el uso de sueros hiperinmunes. Básicamente existen dos tipos:

- 1) Suero homólogo, obtenido del plasma de donadores humanos hiperinmunizados
- 2) Suero heterólogo, obtenido de animales.

La inmunoglobulina humana es el tratamiento de elección siempre que sea posible, pues con el heterólogo existe una alta incidencia de enfermedades del suero (20-40%) y de shock anafiláctico. Su uso debe ser precedido de una prueba, en vista de la alta posibilidad de una reacción alérgica. La inmunoglobulina humana antirrábica posee efectos colaterales menores, tales como dolor local y fiebre de bajo grado, pero no se ha visto incriminada en reacciones más severas, ni aun aquellas que se desarrollan con el uso de otras inmunoglobulinas humanas como síndrome nefrótico, edema angioneurótico y shock anafiláctico.

El motivo para usar la inmunidad pasiva es que proporciona al paciente una cobertura provisional y rápida hasta que su sistema inmunológico comience con la producción de anticuerpos inducidos por la vacunación.

PROFILAXIS PRE EXPOSICION

La vacunación antirrábica no se usa preventivamente en la población general, como ocurre con los otros tipos de vacuna, sino que solamente se vacunan aquellas personas que poseen un riesgo aumentado de contraer la enfermedad, como es el caso de veterinarios, laboratoristas que manipulan preparados de virus, etc. Para este propósito pueden usarse ambas vacunas, ya sea la de embrión de pato o la humana de células diploides. Tal inmunización no elimina la necesidad de una terapia en caso de contagio, pero el individuo previamente inmunizado no necesita de inmunoglobulinas, y además se utiliza menor número de dosis. La HDCV es la vacuna de elección para estos casos y debe administrarse IM en tres dosis de 1 ml. los días 0, 7, 21 o 28. Si luego de dos a tres semanas de la última inyección no se obtienen niveles adecuados de anticuerpos, deberá administrarse un refuerzo. Si se requiere una inmunización más rápida, pueden darse tres dosis de la DEV con un intervalo de una semana entre ellas, y luego una cuarta dosis tres meses más tarde.

PROFILAXIS POST EXPOSICION

Cualquier persona que haya sido mordida por un ani-

mal salvaje, requiere profilaxis contra la rabia (mordidas de murciélagos, hurones, zorros, etc.) y la serie de vacunas sólo será detenida si el animal es capturado y el estudio de su cabeza y de laboratorio resulta negativo.

Ahora bien, el manejo de las mordidas producidas por animales domésticos (gatos, perros) está basado en tres principios:

- 1) ¿Fue provocado el ataque?
- 2) ¿Al momento del ataque estaba el animal comportándose normalmente (sin mostrar signos de incoordinación o conducta alterada)?
- 3) ¿Fue capturado el animal y está disponible para su estudio?

Todo ataque que no haya sido provocado debe considerarse como potencialmente rabioso y debe ser manejado como tal. Si el animal es capturado debe ser examinado por un veterinario; si el resultado es enteramente normal, se dejará el animal en observación por un período de 4 a 10 días y detener la profilaxis administrada al paciente. Si el examen del veterinario demuestra algo anormal, el animal deberá ser sacrificado y su cabeza deberá ser enviada al laboratorio para su estudio. La profilaxis contra la rabia deberá comenzarse inmediatamente y sólo será detenida si el examen de laboratorio resulta normal. En general los animales vacunados son resistentes a la enfermedad y en consecuencia la profilaxis humana no es necesaria a menos que exista una duda de la salud del animal.

Cuando la decisión de iniciar el tratamiento está tomada, lo primero que debe hacerse es tratar de eliminar la mayor cantidad de virus posible de la herida, lo cual se consigue lavando bien con agua y jabón; también puede usarse alcohol al 40% o 70%. El lavado local de las heridas es efectivo para remover virus hasta 48 horas después de la mordida.

Luego de que se haya lavado bien la herida se procederá a inmunizar contra el tétano o dar un refuerzo; también deben darse antibióticos profilácticos preferiblemente penicilina cristalina.

La inmunización pasiva contra el tétanos se deberá hacer en las primeras 48 horas a dosis de 20 UI/K de peso, la mitad IM y la otra mitad infiltrada alrededor de la herida. Si la inmunoglobulina humana no puede ser conseguida se usará el suero heterólogo equino a dosis de 40 UI/K de peso, mitad y mitad.

La inmunización activa contra la rabia se debe realizar preferiblemente con la HDCV por su gran potencia y pocos efectos secundarios. Debe administrarse a dosis de 1 ml los

días 0, 3, 7, 14 y un esfuerzo el día 28. En caso de no conseguirse la HDCV se deberá vacunar con la DEV a dosis de 1 ml diario por 21 días, seguido de dos refuerzos, uno 10 días después y el otro 21 días después.

Sea cual sea la vacuna usada debe tenerse presente que el paciente no esté en tratamiento con esteroides o inmunosupresores, ya que éstos interfieren con la respuesta inmune y pueden hacer al paciente susceptible de la enfermedad; en estos casos deberán discontinuarse los inmunosupresores o esteroides.

Una vez que el paciente presenta las primeras manifestaciones debe ingresarse a una unidad de cuidado intensivo, en donde se le mantendrá por medios artificiales, si fuere necesario, sus funciones vitales. Esto se hace bajo la presunción de que al mantener el estado fisiológico normal, las inmunoglobulinas y vacunas dadas al momento de hacer el diagnóstico, destruirán el virus. Una vez en la unidad, el paciente debe ser aislado en un cubículo con sus propias facilidades, ventilación separada, sistema de comunicación de dos vías. Una vez usado este cubículo, deberá ser debidamente fumigado conjuntamente con los equipos que él contenga. Deberá vacunarse a los técnicos, médicos y paramédicos que trabajen en este cubículo. Cualquiera persona que vaya a estar en contacto con el paciente deberá estar provista de mascarillas, guantes y bata.

CAMPAÑA EFICAZ DE VACUNACION

El hombre no es más que un hospedero accidental de la enfermedad, y no un reservorio; por tanto no está indicada una campaña de vacunación antirrábica en la población, como ocurre con otras vacunas. La mayoría de casos de rabia humana son producidos por mordeduras de un animal infectado; por lo tanto las campañas de vacunación deben estar orientadas hacia ellos. Uno de los obstáculos que posee esta parte del tratamiento, es que con él sólo se logra disminuir la incidencia de rabia en animales domésticos, pero no se logra controlar la rabia selvática; por el contrario, el riesgo de contraer ésta aumenta por la actual costumbre de domesticar animales salvajes.

DROGAS FUTURAS

A pesar de la efectividad de la nueva vacuna humana de células diploides, el hombre en su incesante búsqueda de mejores formas de tratamiento ha abierto nuevos horizontes

en la terapia de esta letal enfermedad. El último de estos descubrimientos es el uso de interferón humano en el tratamiento de la rabia, el cual está todavía en etapa experimental. El interferón es una proteína codificada por la célula, con peso molecular de 30,000 aproximadamente. Esta sustancia interfiere con la multiplicación de virus, es completamente atóxica para los vertebrados y cuando es liberada por una célula infectada protege las demás células. El interferón producido por las células de una especie es específico para las células de esa misma especie mas no para los virus, es decir, un interferón interfiere con diferentes virus.

El interferón afecta directamente la replicación viral, induciendo a la célula a sintetizar una segunda proteína antiviral, denominada proteína inhibitoria de translación (TIP), la cual evita la translación del RNA viral hacia los ribosomas celulares.

CONCLUSIONES

Con el descubrimiento de la nueva vacuna antirrábica y con el concomitante uso del interferón, la ciencia médica parece encaminada hacia una terapéutica eficaz contra esta enfermedad, pero aún persisten numerosos escollos que impiden el triunfo total, los cuales están representados por:

- a) Inutilidad de los medicamentos existentes una vez que el paciente ha desarrollado los síntomas clínicos.
- b) La rabia es un látigo que azota mayormente a países empobrecidos, debido a los ineficaces programas antirrábicos. Esto, unido al precio elevado de la nueva HDCV, y la no existencia de interferón humano en forma comercial, obliga a que se sigan usando los esquemas de tratamiento del pasado.
- c) El esquema recomendado por la Organización Mundial de la Salud para la HDCV es de seis dosis de 1 ml cada una, lo cual encarece su uso y la hace prácticamente inaccesible a la población general.
- d) La vacuna hecha en embriones de pato (DEV) puede utilizarse en sustitución de la HDCV, pero con ella no siempre se alcanzan niveles de anticuerpos deseados.
- e) Las antiguas vacunas hechas en tejido nervioso, a pesar de ser potentes inductoras de la inmunidad contra el virus de la rabia, poseen una alta incidencia de efectos colaterales, a veces fatales.
- f) El ingresar un paciente sintomático a una unidad de cuidados intensivos no es un procedimiento tan sencillo, sino que requiere la acción unificada de médicos, técnicos y paramédicos.

Estos escollos no son una barrera insalvable y nos atre-

vemos a pronosticar que en el futuro cercano la ciencia médica dará el golpe mortal a la temida rabia.

Las esperanzas actuales están cifradas en el uso del interferón humano, cuya efectividad ha sido probada con éxito en queratitis herpética, herpes zoster y hepatitis crónica. Sus objeciones son su elevado precio y su inexistencia comercial.

En vista de todo lo expuesto, creemos que la lucha debe estar encaminada a abaratar el costo del interferón, así como el de la vacuna humana a células diploides. El segundo paso que debe darse es el de tratar de encontrar esquemas de uso concomitante de interferón y de vacunas anti-rábicas, en procura de disminuir las dosis y así hacerlos más aceptables para el paciente.

El tercer paso es básico y un poco difícil de lograr, ya que está encaminado a encontrar un medicamento que revierta el cuadro clínico una vez éste aparezca.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Adaros López, H.: Guillian-Barré Syndrome Associated with Immunization Against Rabies. *Immunological Disorders of the Nervous System*. Vol. XLIX, 1971.
- Allanoh, JR: Treatment of Rabid-bat Bite. *C.M.A. Journal*, June, 1981.
- Anderson, L.; Winker, W.: Aquos Quaternary Ammonium Compounds and Rabies Treatment. *Journal of Infection Disease*, Vol. 139, No. 4. April, 1979.
- Baer, GM: An Effective Rabies Treatment in Exposed Monkeys: A Single Dose of Interferon Inducer and Vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, No. 57, 1979.
- Baer, GM: Antiviral Action of Interferon in Animal Systems. Effects of Interferon on Rabies Infections of Animals. *Biological Medicine*, 1977.
- Baer, GM: New Rabies Protection. *Medicine Digest*, Vol. 6, No. 4. April, 1980.
- Bagnardi, Larghi, Marchesky: Susceptibilidad de ratones lactantes y adultos al virus rábico demostrado por inmunofluorescencia. *Boletín de la Oficina Panamericana*, Vol. LXVIII, No. 5, Mayo, 1970.
- Botros, BA: Rabies Laboratory Techniques. *Journal Egypt Public Health Association*, 1978.
- Cabasso, VJ: Antibody response to a human diploid cells vaccine. *Application of Microbiology*, 1977.
- Cundy, JM: Rabies Encephalitis, Management in a District General Hospital. *Anesthesia*, Vol. 35, 1980.
- Dempster, Stead, Sbitrew: Management of 41 persons exposed to rabid dog: Unplanned experience with human diploid vaccine. *C.M.A. Journal*, Vol. 120. May, 1979.
- Díaz, Varela: Test de Counter, Inmunolectroforesis para determinación de anticuerpos contra virus de la rabia. *Annals of Microbiology*, 1977.
- Diekerks, RE: Rabies Pathogenesis and Diagnosis. *Journal Laboratory of Clinical Medicina*. July, 1979.
- Ershov, Bukata, LA: Results of the experimental studies of interferon inducers. *Antibiotik*, Sept. 1979.
- Faich, G: Rabies Epidemiology and Management in Rhode Island. *Rhode Island Medical Journal*. July, 1979.
- Ferguson, C: Human Rabies. *American Journal of Nursing*. June, 1981.
- Hafkin, B: A double blind study comparing WI-38 vaccine and duck embryo vaccines for rabies, pre-exposure profilaxis. *Unpublished Report from C.D.C.*
- Hamory, B: Ost exposure treatment for prone wounds. *Missouri Medicine*. August, 1980.
- Hankey, A: Rabies Epidemiological and Prophylaxis. *Minnesota Medicine*. Mayo, 1980.
- Harrison's. *Principles of Internal Medicine*, Ninth Edition. McGraw Hill Book Company, 1981.
- Jawetz, E.; Melvik, J.: *Manual de Microbiología Médica*. Sexta edición, Editorial Manual Moderno. 1975.
- Kaplan, M.: Rabies. *Scientific Ann als*. January, 1980.
- Kaplan, M.: Técnica de Laboratorio, pág. 229. 1976.
- Krishma, K.: Human rabies in Delhi. *Indian Journal of Public Health*, Vol. XXII, No. 3, July, 1978.
- Krupp and Chatton. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Publications, 1981.
- Kuwert: Neutralising and fixings antibodies responses in pre and post exposure vaccine to a rabies vaccine produced in a human diploide cells. *Journal of Biology Stand*, 1976.
- Kuwert: Rabies. *Journal of Biology Stand*, 1976.
- Mann, J.: Antirabies Treatment in New Mexico. *AJPH*, February, 1980.
- Martz, M.: Responding to the nebulous treatment of rabies. *Journal of the Medical Association. State of Alabama*. July, 1980.
- Mikoasky, AV: Is treatment with interferon already possible? *PoI-Tyg-Lek*. November, 1979.
- Nicholson, K: Multisite antirabic vaccination. *The Lancet*. October, 1981.

- Peterson, H: Rabies Protection: A better aproach. Mod-Vet-Pract. Mayo, 1980.
- Prakash, J; Misra, MS: Rabies Presenting as Ascending Myelitis. Journal Association of Physicians. India. January, 1981.
- Pumper and Yamashiraya. Essencials of Medical Virology. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1975.
- Rengell, F.: Virología Actual. Fascículo No. 6, 1980.
- Robbins. Patología Estructural y Funcional. Editorial Interamericana, 1975.
- Shope, R.: From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Journal of Infectious Disease. Vol. 140. Sept. 1979.
- Stevenson, JG: Test and Treatment from Past for Rabies. Veterinarian Medicine. July, 1979.
- Sussman, O.: Unreliability of rabies tags for management bite victims. Journal Veterinarian Medicine. January, 1981.
- Trejos, Lewis, Fuenzalida: Investigación de Laboratorio de Accidentes Neuroparalíticos Asociados con Vacuna de Rabia hecha en ratones lactantes. Annals Inmunology, 1974.
- Weissman, E; Maler, M: Intramuscular or intralumbar post exposure treatment of rabies virus infected cynomolgus monkeys with human interferon. Infectious Inmunology. April, 1979.