

**PROFILAXIS DE PREEXPOSICION CONTRA LA RABIA
AL NIVEL DE LA COMUNIDAD PARA POBLACIONES AISLADAS
A RIESGO DE EXPOSICION A VAMPIROS CON RABIA:
POBLACIONES, OBJETIVO, ASPECTOS ECONOMICOS
Y CONSIDERACIONES INMUNOLOGICAS**

D. FISHBEIN¹

RESUMEN

Puede considerarse que la estrategia de profilaxis de preexposición a la rabia al nivel de la comunidad protege a las personas que corren riesgos inaparentes o no reconocidos de exposición a vampiros, así como a los que no tienen acceso a la terapia de postexposición. Los costos y beneficios de la profilaxis de preexposición para estos grupos dependen de la tasa de rabia en la comunidad y del costo de la vacuna y su entrega. Si la tasa de rabia humana es de 1 por 100 habitantes, el costo total de la vacuna tiene que ser inferior a US\$50 para que su uso se justifique económicamente. Si la tasa de rabia es de 1 por 1,000, la serie tiene que costar menos de US\$5. Cuando la inmunidad de preexposición comience a disminuir, será necesario aplicar refuerzos para mantener un nivel adecuado de títulos de anticuerpos, acrecentando el costo de la estrategia. Por otra parte, la entrega de una serie de 3 dosis de refuerzo de preexposición a grupos de población aislados pudiera ser logísticamente muy difícil, y no hay manera de garantizar que este procedimiento preventivo sea 100% eficaz. La estrategia de profilaxis de preexposición al nivel comunitario no parece ser viable actualmente.

INTRODUCCION

La profilaxis de preexposición antirrábica ha sido aplicada tradicionalmente con base en varias razones: para brindar protección a quienes aparentemente no están expuestos a la rabia, para proteger a personas cuya terapia de postexposición pudiera demorarse, y para simplificar y reducir el costo de la terapia de postexposición mediante la eliminación de la necesidad de inmunoglobulina antirrábica (IGR) y la reducción del número de dosis de la vacuna aplicadas después de la exposición (1). Conforme a este raciocinio, los grupos a riesgo objetivo de la profilaxis de preexposición corresponden a personas cuyas actividades

¹ División de Enfermedades Víricas y Rickettsiales, Centro de Control de Enfermedades Infecciosas, Centros de Control de Enfermedades, Servicio de Salud Pública, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU., Atlanta, Georgia.

conducen a un riesgo de contactos frecuentes o inaparentes con animales potencialmente rábicos (veterinarios y otros que trabajan con tales animales), y a personas cuyo tratamiento de postexposición pudiera demorarse (personas de países desarrollados que pasan considerables períodos en países donde la rabia es una amenaza constante) y, claro está, los que trabajan con el virus de la rabia en el laboratorio (1). No hay duda de que, conforme a los criterios antes mencionados, la profilaxis de preexposición sería lo más indicado para los que viven en comunidades donde ha habido casos de rabia humana de origen vampírico.

Es más, tales personas probablemente corren mayores riesgos que las que tradicionalmente han sido escogidas como objetivo para la profilaxis de preexposición, ya que en virtud de su aislamiento geográfico es improbable que obtengan tratamiento de postexposición, aun cuando se reconozca la exposición.

Lamentablemente, hay cuatro obstáculos principales que superar antes de que la vacuna de preexposición pueda efectivamente ofrecerse a tales comunidades. Lo primero, y acaso lo más formidable, es que el grupo a riesgo tiene que ser identificado y alcanzado. Segundo, el costo y beneficio de administrar la profilaxis de preexposición a estas comunidades tiene que justificarse, particularmente en vista de las muchas exigencias a que están sujetos los recursos de salud pública de tales países. Tercero, hay que estudiar la duración de la inmunidad proporcionada por la vacuna antirrábica entre tales grupos, especialmente entre niños que pudieran recibir simultáneamente las vacunas rutinarias infantiles, así como entre niños y adultos que pudieran padecer de una o más enfermedades tropicales. Por último, dado que los refuerzos de postexposición pudieran no estar disponibles para el grupo en cuestión, hay que hacer un estimado de la capacidad protectora que brinda por sí sola la vacunación de preexposición.

En el contexto de esta presentación, el término "profilaxis de preexposición al nivel comunitario" significa administrar una serie de preexposición a la población total de una comunidad o a la totalidad de un grupo de riesgo ocupacional. El término "profilaxis primaria de preexposición" significa la administración de una serie de preexposición (por lo general 3 dosis) a alguien que no ha sido previamente inmunizado. La "profilaxis primaria de postexposición" se refiere a la combinación de inmunización pasiva e inmunización activa primaria con vacuna antirrábica. Los "refuerzos de preexposición" son dosis únicas administradas para mantener un título de anticuerpos que se considere adecuado para proteger a la persona expuesta la rabia. Los "refuerzos de postexposición" se refieren al esquema de refuerzo(s) intramuscular(es) sin IGR utilizado para personas que han recibido profilaxis de preexposición. El término "títulos adecuados para neutralizar la rabia" se refiere a la total neutralización del virus en suero diluido al 1:5. La "duración de la inmunidad" se refiere al período en el cual permanece adecuado el título de anticuerpos neutralizantes de la rabia. Para simplificar la operación, el análisis se limitará a vacunas de cultivo de tejidos, debido a que son superiores en inmunogenicidad y seguridad.

POBLACIONES OBJETIVO: IDENTIFICACION Y ACCESO.

Desde los informes recibidos de Trinidad, el único brote de rabia humana de origen vampírico se notificó en 1955, en la Guayana Británica, cuando 9 mineros de diamantes que dormían a la intemperie sin mosquitero murieron de una enfermedad parálitica en un plazo de dos meses; los exámenes postmórtem dieron resultados positivos para los cinco cuerpos examinados. (2)

Los brotes ocurridos en los Departamentos de Madre de Dios y Amazonas afectaron solo algunos centenares de comunidades aisladas, en este caso las de la vertiente oriental de los Andes, las cuales sufren depredaciones periódicas de vampiros. Si bien estas comunidades pueden identificarse en virtud de que caen dentro del ámbito de los vampiros, están sumamente aisladas, como lo ejemplifica el hecho de que muchos residentes no hayan recibido la inmunización rutinaria de la niñez. El acceso físico se encuentra esencialmente limitado a la temporada seca, y aun entonces el viaje al centro de salud más próximo exige desde varias horas a días de camino. Además de su aislamiento físico, la población afectada en el brote de Madre de Dios era transitoria, tratándose de un grupo de mineros que regresaban a sus hogares en otras partes del país después de unos cuantos meses de trabajo. Las poblaciones afectadas en el Departamento de Amazonas eran más estables, pero al igual que la de Madre de Dios, no habían recibido ni la atención preventiva más básica. La atención médica era muy primitiva, brindada exclusivamente por promotores de salud que forman parte de la comunidad. Las únicas medicinas disponibles en estas comunidades son analgésicos y antibióticos básicos. La vacuna antirrábica se tiene que conseguir casi siempre en ciudades que están a muchas horas o días de distancia.

En resumen, el acceso a las poblaciones afectadas sería sumamente difícil y la entrega — en gran escala — de la serie de tres dosis de profilaxis de preexposición estaría seguramente más allá de la capacidad del sistema de atención sanitaria en estos países. Toda campaña de vacunación tendría que combinarse casi seguramente con la entrega de vacunas conforme al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI).

Los Costos y Beneficios de una Profilaxis de Preexposición al Nivel Comunitario.

Solo hay un estudio económico publicado de profilaxis de preexposición para la población humana (3); también hay un estudio no publicado (4), así como un estudio de eficacia en función del costo que compara la vacunación de postexposición de seres humanos con la vacunación de preexposición de perros en países donde la rabia canina es endémica (5). En todos estos estudios se utilizó una simple relación económica: el costo combinado de la profilaxis de preexposición al nivel comunitario y el de refuerzos de postexposición (para personas expuestas) se comparó con el de administrar únicamente series completas de postexposición a los que se hubieran expuesto a la rabia. Al igual que todos los estudios económicos, estos análisis se fundaron en ciertos supuestos.

En el primer estudio se examinó la población de los que trabajan en el control de animales (3). Entre este grupo el costo de la profilaxis de preexposición "al nivel comunitario" no justificaba su uso hasta que la tasa de exposición a la rabia fuera superior al 20% anual. En poblaciones como esta, el número de tratamientos de postexposición es por lo regular pequeño, mucho menos del 20%, debido a que la tasa de exposición es baja y a que los perros pueden ser observados para señales de rabia en lugar de recibir profilaxis de preexposición; el costo de estos pocos tratamientos de postexposición era mucho menor que el de la profilaxis de preexposición a nivel comunitario. El estudio que no se publicó utilizó un procedimiento similar entre los voluntarios del Cuerpo de Paz de EE.UU. A pesar de una tasa sumamente alta (43/1000) de tratamientos de postexposición en este grupo, el costo de la profilaxis de preexposición al nivel comunitario no justificaba los beneficios obtenidos.

No obstante, hubo dos diferencias fundamentales entre los grupos en los estudios mencionados y los potencialmente afectados por rabia vampírica. Estas diferencias hacen que las conclusiones de esos estudios no tengan pertinencia para la situación que se estudia en esta consulta. Primero, se dio por supuesto en los dos estudios ya citados que, tras haber sido expuesta a la rabia, toda la población recibiría profilaxis de postexposición (primaria o de refuerzo) y no habría, por consiguiente, riesgo de rabia ni entre el grupo de profilaxis de preexposición a nivel comunitario ni entre el grupo de profilaxis primaria de postexposición. A base de los estudios realizados en Perú, las poblaciones a riesgo de contraer la rabia por vampiros no recibirían profilaxis de postexposición y estarían a riesgo de contraerla tras haber sido expuestos. De ahí que, además de considerar los puntos económicos, habría que hacer un análisis de costo beneficio para comparar lo que cuesta la profilaxis de preexposición al nivel comunitario con los beneficios económicos en función de vidas salvadas. Para efectuar un análisis debidamente, sería necesario hacer un estimado del número efectivo de personas a riesgo y del número efectivo de personas que mueren de rabia tras haber sido mordidas por vampiros. Dado que esta información no se conoce (más allá de la que se presenta para comunidades individuales), semejante análisis sería difícil de realizar. No obstante, a base de ciertos supuestos, pueden calcularse algunos datos económicos básicos. En el Cuadro 1 se muestran algunas tasas hipotéticas de rabia entre estas poblaciones y el costo de la profilaxis de preexposición, así como el cálculo del costo por vida salvada. Si la tasa de rabia humana es de 1 por 1,000 habitantes, y el costo de la vacunación \$50 por serie, el costo por vida salvada es de \$5,000.

El costo por vida salvada mediante vacunación para otras enfermedades prevenibles por vacuna en países en desarrollo varía entre \$250 y \$190,000 (6). Para las vacunas que se pensaba agregar al Programa Ampliado de Inmunizaciones a principios del decenio de 1980, el costo por vida salvada era de aproximadamente de \$100 a \$1,000 (7). Esto puede contrastarse con un modelo económico de eliminación nacional de la rabia canina en las Filipinas, donde el costo por vida salvada era de alrededor de \$33,000 en el primer año, y \$3,300 a lo largo de 10 años. (8).

Duración de la Inmunidad

Luego de la inmunización primaria de preexposición, el título de anticuerpos decae con el tiempo, lo que exige refuerzos de preexposición. En los caninos, este decaimiento del título de anticuerpos se ha relacionado claramente con la disminución de la eficacia de la vacuna (9). No tenemos razón para suponer que lo mismo no ocurra en los seres humanos. A base de los datos caninos puede suponerse que una vez que el título de anticuerpos neutralizantes de la rabia cae a menos de 1:5 en el ser humano, la protección es incompleta. Aunque los datos compilados en Estados Unidos y otros países sugieren que la respuesta de anticuerpos tras aplicación de los esquemas de vacunas que se recomiendan para la profilaxis de preexposición ha sido tan satisfactoria que las pruebas serológicas para asegurar la seroconversión no son necesarias sino para personas en quienes se sospecha la inmunosupresión (1), una serie de factores presentes en países en desarrollo pueden interferir con la respuesta de anticuerpos a la vacuna CDH. Uno de estos es el fosfato de cloroquina pero los demás aún no se han identificado. (10, 11).

Dos años después de la inmunización primaria, el suero diluido al 1:5 no logrará neutralizar completamente el virus de confrontación (por RFFIT) en una proporción del 2 al 7 por ciento de las personas que han recibido las tres dosis de la serie intramuscular de preexposición y en una proporción aproximada del 5 al 17 por ciento de los que han recibido la serie de tres dosis por vía intradérmica (12, 13). Por lo tanto, hay una clara posibilidad de que muchos de los que reciban la profilaxis de preexposición ya no estarán protegidos dos años después de la vacunación primaria. Aunque las vacunas periódicas de refuerzo para preexposición pudieran ser necesarias para asegurar la protección a largo plazo, hay datos limitados que sugieren que la duración de la inmunidad después de un solo refuerzo pudiera prolongarse mucho tiempo.

Eficacia de la Profilaxis de Preexposición

Aun cuando se llevara a cabo una profilaxis de preexposición antirrábica a nivel comunitario, seguiría desconociéndose la capacidad de la VCDH o de otra vacuna antirrábica moderna para proteger al ser humano (en ausencia de la profilaxis postexposición). A base de casos ocasionales en que la profilaxis de preexposición no ha dado protección (10, 14, 15), se afirma frecuentemente que la inmunización de preexposición no suprime la necesidad de tratamiento adicional después de una exposición a la rabia.

Si bien siguen siendo prudentes las recomendaciones de tratamiento adicional de postexposición en quienes han recibido profilaxis de preexposición y se ven expuestos posteriormente a la rabia, hay por lo menos dos líneas de pruebas que sugieren que es sumamente bajo el riesgo de rabia en personas que han recibido la profilaxis de preexposición en algún momento. Primero, aunque se desconoce la tasa de exposición a la rabia entre personas que han recibido profilaxis de preexposición, la tasa de fallas (en Estados Unidos se registró una falla por decenio durante los años '80 y '70) es casi seguro que sea sumamente

baja (14, 15). A base de un estimado de 10,000 personas que reciben profilaxis de preexposición por año en nuestro país, la tasa es de una falla por 100,000 tratamientos. Se cree que hubo circunstancias fuera de lo normal que predispusieron a las dos víctimas a contraer la rabia. En ambos casos, se cree que la respuesta inmunitaria tras la profilaxis de preexposición fue considerablemente inferior a la que hubieran registrado hoy. En un caso se debió a que el paciente había recibido una vacuna de embrión de pato y en el otro porque el paciente había recibido la vacuna CDH por vía intradérmica al propio tiempo que le estaban dando fosfato de cloroquina para quimioprofilaxis antimalárica. Ninguno de los dos pacientes se dio cuenta de que había estado expuesto a la rabia, y por consiguiente no buscó tratamiento de postexposición. No obstante, hay que considerar que no se ha demostrado la eficacia de la vacuna de preexposición en los seres humanos.

En resumen, la estrategia de profilaxis de preexposición a nivel comunitario no parece viable en estos momentos, por varias razones. Primero, los costos y beneficios de la profilaxis de preexposición dependen en gran medida de la tasa proyectada con que se presentarían casos de rabia en las comunidades objetivo. En comparación con otras enfermedades prevenibles con vacunas, a base de un costo por persona inmunizada de \$50, la tasa de mortalidad por rabia tendría que ser de 1 por 100 habitantes para justificar la profilaxis de preexposición al nivel comunitario. Segundo, la inmunidad probablemente comenzaría a decaer unos dos años después de la vacunación. Para entonces ya sería necesario un refuerzo de preexposición a fin de mantener un nivel adecuado de títulos de anticuerpos. Por último, no hay manera de garantizar que este procedimiento de prevención tuviera gran eficacia, aunque es probable que un nivel adecuado de títulos de anticuerpos podría, por sí solo (es decir, sin refuerzos de postexposición) proteger al ser humano expuesto a los vampiros. Podría darse consideración a integrar la vacunación antirrábica comunitaria con el programa de PAI en algunas de estas áreas, pero seguiría siendo necesario realizar extensos estudios de inmunogenicidad.

Cuadro 1

Cost and Benefits of Administering Community Wide
Rabies Preexposure Prophylaxis In Endemic Areas

Tasa de Mortalidad por Rabia en la Población	Costo de Vida Salvada si el Costo* Per Persona Inmunizada es de:		
	\$5	\$50	\$500
1 por 100	500	5,000	50,000
1 por 1000	5,000	50,000	500,000
1 por 10,000	50,000	500,000	5,000,000

* Costo de la vacuna más costo de administración; supone que no habrá profilaxis de postexposición

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control. Rabies prevention--United States, 1991: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40:1-19.
2. **Nehaul BBG, Dyrting AE**, An Outbreak of Rabies in Man in British Guiana. *Am. J. Trop Med Hyg* 1965;14:294-6.3.
3. **Mann J.M.** Routine Pre-exposure Rabies Prophylaxis: A Reassessment. *Am J Public Health* 1984;74:720-2.
4. **Bernard K.W., Fishbein D.B.** Pre-exposure Rabies Prophylaxis for Travelers: Are the Benefits Worth the Costs? *Vaccine* 1991.
5. **Bögel K., Meslin F.X.** Economics of Human and Canine Rabies Elimination: Guidelines for Programme Orientation. *Bull World Health Organ* 1990;68:281-91.
6. Institute of Medicine, Ed. Diseases of Importance in Developing Countries. v.II. Developing Countries. v.II. Washington: National Academy Press, 1986 (New vaccine Development: Establishing Priorities).
7. **Creese A.L.** Cost Effectiveness of Potential Immunization Interventions Against Diarrhoeal Disease. *Soc Sci Med* 1986;23:231-40.
8. **Fishbein D.B., Miranda N.J., Merrill P., et al.** Rabies Control in the Republic of the Philippines: Benefits and Costs of Elimination. *Vaccine* 1991 (in press).
9. **Bunn T.O., Ridpath H.D., Beard P.D.** The Relationship Between Rabies Antibody Titers in Dogs and Protection From Challenge. *Rabies Information Exchange* 1984;11:9-12.
10. **Bernard K.W., Fishbein D.B., Miller K.D., et al.** Pre-exposure Rabies Immunization With Human Diploid Cell Vaccine: Decreased Antibody Responses in Persons Immunized in Developing Countries. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:633-47.
11. **Pappaionou M., Fishbein D.B., Dreesen D.W., et al.** Antibody Response to Pre-exposure Human Diploid-cell Rabies Vaccine Given Concurrently With Chloroquine. *N Engl J Med* 1986;314:280-4.

12. **Fishbein D.B., Dreesen D.W., Holmes D.F., et al.** Human Diploid Cell Rabies Vaccine Purified by Zonal Centrifugation: A Controlled Study of Antibody Response and Side Effects Following and Booster Pre-exposure Immunization. *Vaccine* 1990;7:437-42.
13. **Briggs D.J., Schwenke J.R.** Estimates of Rabies Antibody Titer Longevity in Recipients of Imovax or Imovax ID HDCV. In: 1990.
14. Anon. Human rabies--Kenya. *MMWR* 1983;32:494-5.
15. CDC. Rabies in a Laboratory Worker - New York. *MMWR* 1977;26:183-4.