

Consulta de Expertos de la OMS sobre la Rabia

Tercer informe

Este informe contiene las opiniones colectivas de un grupo internacional de expertos y no representa necesariamente las decisiones o la política establecida de la Organización Mundial de la Salud



**Organización
Mundial de la Salud**

Consulta de Expertos de la OMS sobre la Rabia, tercer informe

(WHO Technical Report Series, No. 1012)

ISBN978-92-4-121021-8

ISSN 0512-3054

©Organización Mundial de la Salud 2018

Algunos derechos reservados. Este trabajo está disponible bajo Creative Commons Reconocimiento- No Comercial-Compartir Igual 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Según los términos de esta licencia, puede copiar, redistribuir y adaptar el trabajo para fines no comerciales, siempre que el trabajo se cite adecuadamente, como se indica a continuación. En cualquier uso de este trabajo, no debe sugerirse que la OMS respalde ninguna organización, producto o servicio específico. El uso del logotipo de la OMS no está permitido. Si adapta el trabajo, debe licenciar su trabajo bajo la misma licencia Creative Commons o equivalente. Si crea una traducción de este trabajo, debe agregar el siguiente descargo de responsabilidad junto con la cita sugerida: "Esta traducción no fue creada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS no es responsable por el contenido o la precisión de esta traducción. La edición original en inglés será la edición vinculante y auténtica". Cualquier mediación relacionada con disputas que surjan bajo la licencia se llevará a cabo de acuerdo con las reglas de mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Citación Sugerida. 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. **Cataloguing-in-Publication (CIP) data.** CIP data are available at <http://apps.who.int/iris>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OMS, acceda <http://apps.who.int/bookorders>. Para enviar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, acceda <http://www.who.int/about/licensing>.

Materiales de terceros. Si desea reutilizar material de este trabajo atribuido a un tercero, como tablas, figuras o imágenes, es su responsabilidad determinar si se necesita permiso para esa reutilización y obtener el permiso del titular de los derechos de autor. El riesgo de reclamos resultantes de la infracción de cualquier componente de terceros en el trabajo recae únicamente en el usuario.

Avisos generales. Las designaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la OMS sobre el estado legal de ningún país, territorio, ciudad o área o de sus autoridades, o sobre la delimitación de su fronteras o límites. Las líneas punteadas y punteadas en los mapas representan líneas de borde aproximadas para las cuales aún no existe un acuerdo total.

La mención de compañías específicas o de los productos de ciertos fabricantes no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros de una naturaleza similar que no se mencionan. Salvo errores u omisiones, los nombres de los productos patentados se distinguen por letras mayúsculas iniciales.

La OMS ha tomado todas las precauciones razonables para verificar la información contenida en esta publicación. Sin embargo, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ya sea expresa o implícita. La responsabilidad de la interpretación y el uso del material recae en el lector. En ningún caso la OMS será responsable de los daños derivados de su uso.

Esta publicación contiene las opiniones colectivas de un grupo internacional de expertos y no representa necesariamente las decisiones o las políticas de la OMS.

Impreso en Italia.

Design: WHP (Sophie Guetaneh Aguettant)

Contenido

Abreviaturas y siglas	8
1. Introducción.....	9
2. La carga de la rabia	10
2.1 Métodos para estimar la carga de la rabia	10
2.2.1 Países libres de rabia canina	11
2.2.2 Países en los que la rabia canina es endémica	12
2.2.3 Rabia del murciélago.....	13
2.3 Carga mundial de la rabia	13
2.4 Referencias.....	14
3. Clasificación de los lyssavirus.....	16
3.1 Características distintivas de los lyssavirus.....	16
3.2 Criterios para diferenciar entre los lyssavirus.....	16
3.3 Estructura actual del género Lyssavirus.....	17
3.4 Referencias.....	20
4. Patogénesis.....	22
4.1 Referencias.....	23
5. Diagnóstico.....	25
5.1 Definiciones de casos estándar de rabia.....	25
5.2 Diagnóstico clínico	25
5.3 Bioseguridad, muestreo y transporte de muestras para el diagnóstico de laboratorio.....	26
5.3.1 Bioseguridad	26
5.3.2 Muestreo para el diagnóstico ante mortem en humanos	26
5.3.3 Muestreo para el diagnóstico post mortem en humanos y animales	27
5.3.4 Transporte de las muestras.....	27
5.4 Técnicas de laboratorio para el diagnóstico <i>post mortem</i> de la rabia en seres humanos y animales.....	27
5.4.1 Detección del antígeno viral	32
5.4.2 Aislamiento del virus.....	32
5.4.3 Detección de ARN viral.....	33
5.5 Técnicas para el diagnóstico <i>ante mortem</i> de la rabia en seres humanos	33
5.5.1 Detección del antígeno viral	33
5.5.2 Detección de anticuerpos virales	33
5.5.3 Detección de ARN viral.....	34
5.5.4 Aislamiento del virus.....	34

5.6	Medición de la respuesta de los anticuerpos a la vacunación antirrábica en seres humanos	34
5.7	Medición de la respuesta de los anticuerpos a la vacunación antirrábica en animales.....	35
5.8	Identificación del virus con técnicas moleculares: consideraciones epidemiológicas	35
5.9	Referencias.....	35
6.	Manejo de los pacientes antes y después de la muerte.....	38
6.1	Manejo de los pacientes con rabia	38
6.2	Manejo paliativo de pacientes con rabia.....	39
6.3	Recomendaciones para el personal de salud y los familiares de los pacientes con rabia....	40
6.4	Sobrevivientes de la rabia y protocolos de tratamiento “agresivos”	41
6.4.1	Cuidados intensivos (tratamiento sintomático)	41
6.4.2	Tratamiento específico para la rabia	42
6.5	Manejo de los cuerpos de pacientes fallecidos por rabia.....	42
6.6	Transmisión mediante trasplante de órganos	42
6.7	Referencias.....	42
7.	Vacunas e inmunoglobulinas antirrábicas para los seres humanos	44
7.1	Tipos de vacunas	44
7.1.1	Vacunas antirrábicas con base en cultivos celulares y huevos embrionados.....	44
7.1.2	Vacunas de tejido nervioso	44
7.2	Precalificación de la OMS de las vacunas antirrábicas humanas.....	45
7.3	Requisitos para las vacunas antirrábicas para uso humano	45
7.3.1	Requisitos de potencia, pruebas y estándares	45
7.3.2	Caracterización y evaluación de las vacunas antirrábicas	46
7.4	Vías de administración de la vacuna.....	46
7.5	Eventos adversos después de la inmunización activa	47
7.6	Duración de la inmunidad.....	47
7.7	Fracaso de la vacuna contra la rabia y de la profilaxis completa posterior a la exposición .	48
7.8	Inmunoglobulinas antirrábicas	48
7.9	Referencias.....	49
8.	Prevención de la rabia en los seres humanos.....	51
8.1	Consideraciones generales	51
8.2	Profilaxis previa a la exposición	51
8.2.1	Recomendaciones para la administración ocupacional y programática de la PrEP	52
8.2.2	PrEP para personas inmunocomprometidas	53
8.3	Profilaxis posterior a la exposición	53
8.3.1	Evaluación de la sospecha de exposición al virus de la rabia	53

8.3.2	Vías de exposición atípicas.....	58
8.3.3	Tratamiento local de heridas	58
8.3.4	Esquemas de PEP recomendados por la OMS	59
8.3.5	PEP de la rabia para personas inmunocomprometidas.....	60
8.3.6	PEP de la rabia para personas previamente inmunizadas	60
8.4	Uso de inmunoglobulinas antirrábicas para la inmunización pasiva	61
8.5	Contraindicaciones y precauciones a tomar para la profilaxis posterior a la exposición	61
8.6	Limitaciones del suministro	62
8.7	Viajes a países y zonas afectados por la rabia e indicaciones para la profilaxis previa a la exposición	62
8.8	Educación para prevenir las mordeduras	64
8.9	Referencias.....	64
9.	Prevención y control de la rabia en los perros	67
9.1	Definición de casos de rabia animal	67
9.2	Métodos para controlar la rabia canina.....	67
9.2.1	Principales componentes de un programa de control de la rabia canina	68
9.2.2	Planificación y gestión estratégica de campañas de vacunación canina	69
9.2.3	Campañas de vacunación oral	72
9.3	Traslado internacional de animales	75
9.4	Manejo humanitario de las poblaciones caninas.....	75
9.5	Vacunación versus esterilización	76
9.6	Programas nacionales para el control de la rabia canina: lecciones aprendidas en la práctica.....	76
9.7	Referencias.....	77
10.	Prevención y control de la rabia en los animales silvestres.....	80
10.1	Epidemiología y ecología de la rabia en especies de carnívoros	80
10.2	Epidemiología y ecología de la rabia en los murciélagos.....	81
10.2.1	Rabia en los murciélagos insectívoros en las Américas	83
10.2.2	Rabia de los murciélagos vampiros.....	83
10.3	La rabia en roedores	83
10.4	Especies de fauna silvestres de interés especial.....	84
10.5	Eliminación de la rabia en los carnívoros silvestres.....	84
10.5.1	Reducción de la población animal	84
10.5.2	Inmunización.....	84
10.5.3	Planificación, implementación y evaluación de los programas de vacunación oral contra la rabia en la fauna silvestre	85

10.6	Control de la rabia en los murciélagos.....	88
10.7	Otras medidas de salud pública	88
10.8	Referencias.....	88
11.	Vigilancia de la rabia	91
11.1	Sistemas de vigilancia	91
11.2	Notificación a nivel mundial.....	96
11.3	Referencias.....	96
12.	El logro de la cifra de cero muertes humanas a causa de la rabia.....	98
12.1	Elementos básicos de la validación, la verificación y la erradicación de la rabia	100
12.2	Validación de cero muertes humanas a causa de la rabia.....	100
12.3	Verificación de la interrupción de la transmisión de la rabia	101
12.4	Referencias.....	101
13.	Actividades mundiales y regionales sobre la rabia.....	102
13.1	Actividades mundiales y regionales de la OMS	102
13.1.1	Sede de la OMS	102
13.1.2	Oficinas regionales de la OMS	103
13.1.3	Red de centros colaboradores de la OMS sobre la rabia.....	104
13.2	Ejemplos de actividades de los socios	104
13.2.1	Actividades mundiales	105
13.2.2	Redes regionales	107
13.3	Referencias.....	108
14.	Investigación	110
14.1	Mejoramiento de la ejecución programática de las intervenciones contra la rabia	110
14.2	Mejoramiento de la calidad y la disponibilidad de los datos sobre la rabia.....	110
14.3	Evidencia y nuevas herramientas para mejorar la prevención y el tratamiento de la rabia 111	
14.4	Referencias.....	112
15.	Observaciones finales	113
16.	Agradecimientos	114
	Anexo 1. Lista de participantes.....	115
	Anexo 2. Formulario de registro de casos de posible exposición a la rabia	118
	Anexo 3. Vacunas contra la rabia humana y productores a nivel mundial, a partir de agosto de 2017	120
	Anexo 4. Cuatro pasos para reemplazar la vacuna de tejido nervioso por vacunas modernas contra la rabia producidas en cultivos celulares o huevos embrionados.....	122
	Anexo 5. Productos y productores de inmunoglobulina antirrábica (RIG) en todo el mundo, a partir de agosto de 2017.....	123

Anexo 6. Técnica para la administración intradérmica de la vacuna antirrábica y precauciones a tomar.....	124
Anexo 7. Sitios para la administración intramuscular e intradérmica de la vacuna antirrábica humana	126
Anexo 8. Profilaxis posterior a la exposición recomendada según el tipo de exposición	127
Anexo 9. Certificados de vacunación antirrábica sugeridos para seres humanos.....	128
Anexo 10. Productos disponibles actualmente para la vacuna oral contra la rabia.....	130
Anexo 11. Cuestionario de autopsia verbal	131
Anexo 12. Formulario de investigación de mordeduras de animales	139
Anexo 13. Plantilla de recolección de datos de la OMS.....	142
Anexo 14. Plantilla del expediente para la validación y verificación	143
Anexo 15. Centros colaboradores de la OMS sobre la rabia, la neurovirología, las zoonosis virales y el control de las zoonosis.....	149

Abreviaturas y siglas

ASEAN Asociación de Naciones del Asia Sudoriental

AVAD año de vida ajustado por discapacidad

CCEEV vacunas concentradas contra la rabia con base en huevos embrionados y cultivo celular purificado

DHIS2 software de información sanitaria para distritos, versión 2

DRIT prueba inmunohistoquímica rápida directa

EE.UU. Estados Unidos de América

ELISA ensayo inmunoenzimático

FAT prueba de anticuerpos fluorescentes directos

FAVN prueba de neutralización del virus por anticuerpos fluorescentes

GARC Alianza Mundial para el Control de la Rabia

LCR líquido cefalorraquídeo

mAB anticuerpo monoclonal

OIE Organización Mundial de Sanidad Animal

OPS Organización Panamericana de la Salud

ORV vacuna oral contra la rabia

PARACON Red Panafricana de Lucha contra la Rabia

PEP profilaxis posterior a la exposición

PrEP profilaxis previa a la exposición

REDIPRA Reunión de Directores de los Programas de Rabia de las Américas

RFFIT prueba rápida de inhibición de focos fluorescentes

RIG inmunoglobulina antirrábica

RT-PCR reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa

1. Introducción

La Consulta de Expertos de la OMS sobre la Rabia se reunió en Bangkok, Tailandia, del 26 al 28 de abril de 2017. El Dr. Thiravat Hemachudha (Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn), el Dr. Jedsada Chokdamrongsuk (Director General, Departamento de Control de Enfermedades de Tailandia) y el Decano Suthipong Wacharasindhu (Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn) dieron la bienvenida a los participantes, haciendo hincapié en la importancia de la rabia como enfermedad prevenible, que causa decenas de miles de muertes en todo el mundo cada año. El Dr. Chokdamrongsuk describió el compromiso de Tailandia de eliminar las muertes humanas por rabia para 2020.

La Dra. Bernadette Abela-Ridder (Enfermedades zoonóticas desatendidas, OMS) describió el impacto de las enfermedades tropicales desatendidas, como la rabia, en las poblaciones pobres y desfavorecidas y los beneficios de invertir para mejorar los sistemas de salud. La salud y el bienestar de todas las personas de todas las edades es el tercer objetivo de desarrollo sostenible de las Naciones Unidas, que incluye poner fin a la carga de las enfermedades tropicales desatendidas, como la rabia, para 2030 y lograr la atención universal de la salud garantizando a todos un acceso igual y asequible a servicios de salud de alta calidad. La rabia, una enfermedad zoonótica que se puede prevenir, es un buen indicador del éxito de un sistema de salud y un modelo de colaboración en el ámbito de "Una sola salud". El lanzamiento del Marco Mundial para la Eliminación de la Rabia en 2015 celebró la prueba del concepto de que la rabia puede ser eliminada en varios lugares y la meta compartida de alcanzar cero muertes humanas a causa de la rabia para el año 2030, en todo el mundo.

El Dr. Thiravat Hemachudha y la Dra. Christine Fehlner-Gardiner fueron nombrados Presidentes, y la Dra. Susan Moore y la Sra. Joss Kessels fueron nombrados Relatores de la Consulta. La lista de participantes figura en el Anexo 1.

La información contenida en este informe debe considerarse como los datos más actualizados sobre la prevención y el control de la rabia, y sustituye al informe de la segunda Consulta de Expertos de la OMS sobre la Rabia, publicado en 2012 (1).

2. La carga de la rabia

La información sobre la carga de morbilidad se utiliza ampliamente para establecer prioridades de salud pública, asignar recursos para la prevención de enfermedades y evaluar el impacto y la rentabilidad de las intervenciones (2). Esta sección se enfoca en la rabia transmitida por perros como la causa principal de la rabia humana.

2.1 Métodos para estimar la carga de la rabia

Las muertes humanas causadas por la rabia están muy por debajo de lo que se reporta en muchas partes del mundo. Para tener esto en cuenta, se ha utilizado un modelo de árbol de decisión de probabilidad para estimar la mortalidad en Bután (3), Camboya (4) y la República Unida de Tanzania (5) y en África, Asia (6) y el resto del mundo (7). Los estudios empíricos para realizar estas estimaciones incluyen las encuestas comunitarias (8), las encuestas de autopsia verbal a gran escala (9), la vigilancia activa y el seguimiento de contactos (9), con la simulación de Monte Carlo utilizada para propagar la incertidumbre (7).

Las métricas estandarizadas, como el año de vida ajustado por discapacidad (AVAD), incorporan la mortalidad prematura y la discapacidad debida a la enfermedad; dado que la rabia es rápidamente mortal, la discapacidad representa una parte mínima de la carga de la enfermedad. En los pocos lugares en los que las vacunas de tejido nervioso todavía están en uso, contribuyen al fracaso de la vacuna y causan efectos secundarios graves que pueden durar de 4 a 7 meses en el 0,03-0,08% de los casos (6).

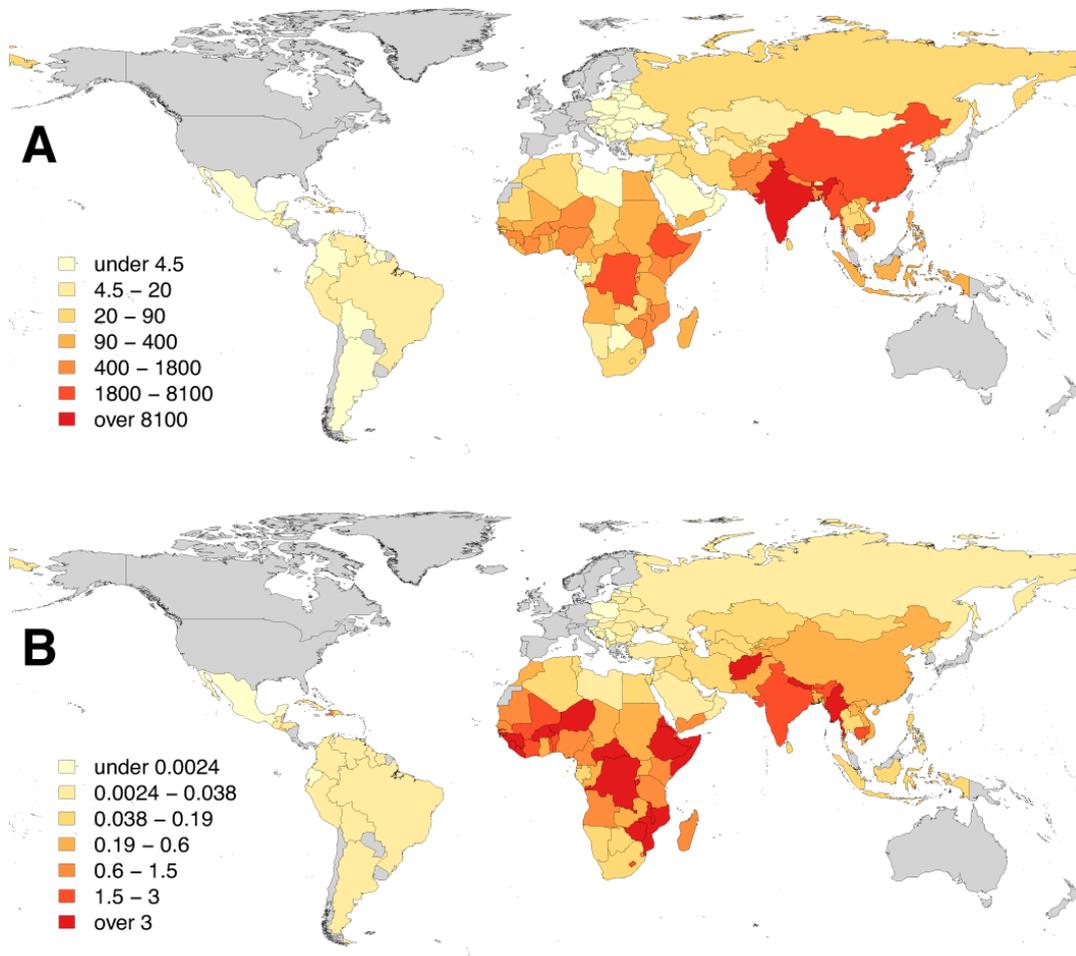
La estimación global más reciente de la carga de la rabia incluye las pérdidas de productividad debidas a la mortalidad o morbilidad (expresadas como AVAD), los costos directos, como los de las vacunas y las inmunoglobulinas antirrábicas, y los costos indirectos, como el transporte y la pérdida de ingresos de los pacientes. También se incluyeron las pérdidas de ganado y los costos de vigilancia y medidas preventivas como la vacunación canina (7).

La rabia es una enfermedad desatendida. En los lugares donde no hay un control o vigilancia organizados, los datos son débiles. Una vigilancia deficiente, la subnotificación, los frecuentes diagnósticos erróneos y la falta de coordinación entre todos los sectores implicados pueden dar lugar a una subestimación de la magnitud de la carga. A falta de datos específicos, se ha utilizado la agrupación de países sobre la base de criterios epidemiológicos, socioeconómicos y geográficos para extrapolar las estimaciones (7); y una mejor vigilancia y el fortalecimiento de los sistemas regionales y mundiales de notificación aumentarían la precisión de las estimaciones y el impacto de los programas de control (10). Se alienta el uso de estudios específicos de cada país sobre la carga y la mejora de la vigilancia (véase la sección 11) para obtener estimaciones mundiales más confiables.

2.2 Carga estimada de la rabia humana a nivel mundial

La figura 1 muestra la carga mundial de la rabia humana transmitida por perros.

Figura 1. Carga mundial de la rabia humana transmitida por perros



A, muertes humanas por rabia; B, tasas de mortalidad per cápita (por cada 100 000 habitantes)

Fuente: referencia 7

2.2.1 Países libres de rabia canina

Un país se define como libre de rabia canina si no se han confirmado casos de rabia canina adquirida en humanos, perros o cualquier otra especie animal durante al menos dos años (véase la sección 12 para una definición completa del caso). La rabia transmitida por perros ha sido eliminada en Europa occidental, Canadá, los Estados Unidos de América (EE.UU.), Japón y algunos países de América Latina. Australia y muchos países insulares del Pacífico siempre han estado libres de la rabia transmitida por perros. Sin embargo, estos países pueden seguir notificando casos importados (11) e incurrir en gastos para mantener la ausencia de la enfermedad, para la vigilancia de la transmisión endémica del virus de la rabia en la fauna silvestre y/o los murciélagos y para la profilaxis previa (PrEP) y posterior a la exposición (PEP) en el caso de las personas que viven o viajan a zonas endémicas de rabia transmitida por perros (12).

2.2.2 Países en los que la rabia canina es endémica

América Latina y el Caribe

El número de casos de rabia humana y canina ha disminuido significativamente en esta región como resultado del control sostenido (13). Entre 2013 y 2016, la rabia humana transmitida por perros sólo se notificó en Bolivia, Brasil, la República Dominicana, Guatemala, Haití, Honduras, Perú y Venezuela (14). En 2016, se reportaron 10 muertes por rabia transmitida por perros en las Américas – 8 en Haití y 2 en Guatemala (14), y 23 muertes por rabia en especies distintas a los perros, con 3 en Brasil, 2 en Colombia, 1 en Guatemala, 2 en México y 15 en Perú. Se siguen produciendo vacunas de tejido nervioso para uso humano en Argentina y Bolivia y para uso animal en Bolivia, El Salvador y Honduras (cuadro 1).

Cuadro 1. Países en los que siguen produciéndose vacunas de tejido nervioso para seres humanos o animales

Objetivo de uso	País
Humanos	Argelia, Argentina, Etiopía
Humanos y animales	Bolivia
Sólo animales	El Salvador, Honduras, Zambia

Fuente: referencia 14

Asia

Se estima que en Asia se producen 35.172 muertes humanas (59,6% de las muertes mundiales) y una pérdida de aproximadamente 2,2 millones de AVAD al año debido a la rabia transmitida por perros (7). La India es el país donde se producen más muertes en Asia (59,9% de las muertes por rabia humana) y en el mundo (35% de las muertes por rabia humana). Se ha calculado el uso de vacunas de tejido nervioso en Bangladesh, Myanmar y Pakistán; sin embargo, su uso se ha interrumpido en estos países desde 2011, 2013 y 2015, respectivamente. El costo de la PEP es más alto en Asia, con estimaciones de hasta 1.500 millones de dólares por año (18). A pesar de la falta de información generalizada y de las estimaciones inciertas, la rabia representa una carga importante en Asia, especialmente para las poblaciones pobres de las zonas rurales.

África

En África, se estima que cada año se producen 21.476 muertes humanas a causa de la rabia canina (36,4% de las muertes humanas mundiales), con una pérdida de 1,34 millones de AVAD (7). Las vacunas de tejido nervioso humano siguen produciéndose en Argelia y Etiopía (Cuadro 1) (17). En un estudio de costo global, se estimó que África era la que menos gastaba en PEP (3,28% del costo global de la mortalidad no humana) y la que tenía el costo más alto de mortalidad humana (45%), lo que indica que se podrían salvar muchas vidas si se mejorara el acceso a PEP o se redujera la prevalencia de la rabia transmitida por perros (15).

Asia Central y Oriente Medio

La carga de morbilidad debida a la rabia canina se estima en 1875 muertes humanas y 14.310 AVAD en Asia Central y 229 muertes humanas y 1875 AVAD al año en Oriente Medio (7).

2.2.3 Rabia del murciélago

Aunque la rabia de los murciélagos representa una proporción relativamente pequeña de casos humanos en todo el mundo, actualmente representa la mayoría de los casos de rabia humana en las Américas (13,16). En Norteamérica, esto se debe a una menor propensión de las personas a buscar PEP después de interacciones con murciélagos que después de mordeduras de carnívoros terrestres; sin embargo, se registraron más murciélagos rabiosos que mapaches rabiosos en los EE.UU. por primera vez en 2015, lo que indica un aumento de la prevalencia de la rabia de los murciélagos o mayores niveles de notificación (17). En la mayoría de las otras partes de las Américas, los murciélagos hematófagos son la principal fuente de casos de rabia humana. La rabia de los murciélagos vampiros es también una de las principales causas de mortalidad del ganado, afectando tanto a los agricultores de subsistencia como a los comerciales en toda la zona de distribución de este murciélago (desde Argentina y Uruguay hasta el norte de México) (18). En África, Asia y Oceanía, los casos de rabia en humanos relacionados con los murciélagos siguen siendo raros, pero pueden ser subestimados debido a la limitada vigilancia y caracterización de los virus. Los lyssavirus de los murciélagos distintos de la rabia se describen en las secciones 3 y 10.

2.3 Carga mundial de la rabia

Se calcula que el número de muertes humanas debidas a la rabia transmitida por perros en todo el mundo es de 59.000 al año, con una pérdida asociada de 3,7 millones de AVAD (7). Se estima que la mayoría de las muertes se produjeron en Asia (59,6%) y África (36,4%) (cuadro 2), y la mayoría de los AVAD se debieron a muerte prematura (> 99%) y unos pocos a eventos adversos después de la administración de vacunas de tejido nervioso (0,8%). El costo económico total de la rabia transmitida por perros se estimó en un modelo de probabilidades del árbol de decisiones en US\$ 8.600 millones (intervalo de confianza del 95%: 2.900 a 21.500 millones) (7). Una encuesta de autopsia verbal mejorada dentro del Million Deaths Study sugirió que 12.700 muertes (intervalo de confianza del 95%, 10.000-15.500) se debieron a la rabia furiosa (véase la sección 4) en la India en 2005. La encuesta no incluyó casos de rabia parálitica (19).

Los principales costos asociados con la rabia transmitida por perros varían según la región. Incluyen las pérdidas de productividad por muerte prematura (55% de los costos totales), el costo de la PEP (20%) y los costos directos para el sector médico y las víctimas de mordeduras (20%). Sin embargo, el gasto en vacunación canina es < 1,5% en la mayoría de las áreas endémicas de la rabia canina, excepto en América Latina, donde el 17% de los costos se destinan a la vacunación canina (7). Para los individuos, la PEP que salva vidas puede ser enormemente costosa, equivalente al 3,87% del ingreso nacional bruto para una persona en Asia (31 días de salario para el asiático promedio) y al 5,80% para una persona en África (51 días de salario para un africano promedio) (1). Estas cifras pueden subestimar considerablemente el verdadero costo para las poblaciones de alto riesgo, es decir, los pobres de las zonas rurales. Las pérdidas de ganado también afectan desproporcionadamente a quienes dependen del ganado para su subsistencia.

En la actualidad, la mayor parte de la carga recae en las personas que menos pueden permitírselo. Mejorar la disponibilidad de la PEP podría reducir el número de muertes humanas, pero es costoso. La incidencia de la rabia transmitida por perros puede reducirse mediante la vacunación masiva y sostenida de los perros, y el costo de la PEP disminuirá con el tiempo si el riesgo se evalúa adecuadamente (véase la sección 12) (20). Los programas nacionales de vacunación canina y un mejor acceso a la profilaxis posterior a la exposición requerirán un compromiso constante y sostenido, pero tendrán amplios beneficios para la salud, en particular para las comunidades más pobres del mundo.

Cuadro 2. Número estimado de muertes por rabia (con intervalos de confianza del 95%) en diversas zonas del mundo

Año de estimación	Referencia o fuente	Métodos	África	China	India	Otros países asiáticos	Toda Asia	Toda Asia y África	Mundo
2003	(8)	Estudio multicéntrico (encuestas comunitarias y registros hospitalarios)			20 565 (16 931–24 198)				
2003	(6)	Método de decisiones del árbol de probabilidades	23 700 (6 900–45 900)	2336 (565–5049)	19 713 (4 192–39 733)	9 489 (2 281–19 503)	30 000 (8 100–61 400)	55 270 (23 910–93 057)	
2005	(19)	Autopsias verbales			12 700 (10 000–15 000)				
2010	(21)	Datos de vigilancia nacional		2213					
2010	PRP	Método de probabilidades del árbol de decisiones	23 800 (21 000–28 000)	7450 (2 000–13 000)	16 450 (6 000–27 000)	10 550 ^a (6 000–14 000)	34 500 (14 000–54 000)	58 300 (35 000–82 000)	61 000 (37 000–86 000)
2015	(7)	Método de probabilidades del árbol de decisiones	21 502	6 002 (1 000–11 000)	20 847 (7 000–55 000)	8 126 ^a	37 045	58 547	59 000 (25 000–159 000)

PRP, Socios para la prevención de la rabia

^a Excluida Asia Central

2.4 Referencias

1. WHO expert consultation on rabies: second report. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf).
2. Murray CJ, editor. Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications. Geneva: World Health Organization; 2002.
5. Cleaveland S, Fevre EM, Kaare M, Coleman PG. Estimating human rabies mortality in the United Republic of Tanzania from dog bite injuries. Bull World Health Org. 2002;80:304–10.
3. Tenzin T, Dhand NK, Gyeltshen T, Firestone S, Zangmo C, Dema C et al. Dog bites in humans and estimating human rabies mortality in rabies endemic areas of Bhutan. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(11):e1391.
4. Ly S, Buchy P, Heng NY, Ong S, Chhor N, Bourhy H et al. Rabies situation in Cambodia. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(9):e511.
6. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda ME et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. Bull World Health Org. 2005;83(5):360–8.
7. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Atlan M et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(4):e0003709.

8. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ, Rao NS, Narayana DA, Rahman SA et al. Assessing the burden of human rabies in India: results of a national multi-center epidemiological survey. *Int J Infect Dis.* 2007;11(1):29–35.
9. Hampson K, Dobson A, Kaare M, Dushoff J, Magoto M, Sindoya E et al. Rabies exposures, post-exposure prophylaxis and deaths in a region of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(11):e339.
10. Taylor LH, Hampson K, Fahrion A, Abela-Ridder B, Nel LH. Difficulties in estimating the human burden of canine rabies. *Acta Trop.* 2017;165:133–40.
11. Carrara P, Parola P, Brouqui P, Gautret P. Imported human rabies cases worldwide, 1990–2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(5):e2209.
12. Cliquet FE, Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? Didcot: Taylor & Francis; 2014;905–8.
13. Vigilato MA, Clavijo A, Knobl T, Silva HM, Cosivi O, Schneider MC et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. *Phil Trans R Soc London B Biol Sci.* 2013;368(1623):20120143.
14. Human rabies: 2016 updates and call for data. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(7):77–86.
15. Anderson A, Shwiff SA. The cost of canine rabies on four continents. *Transbound Emerg Dis.* 2015;62(4):446–52.
16. Vigilato MA, Cosivi O, Knöbl T, Clavijo A, Silva HM. Rabies update for Latin America and the Caribbean. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(4):678.
17. Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP, Wadhwa A, Orciari LA, Yager P et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc.* 2017;250(10):1117–30.
18. Johnson N, Aréchiga-Ceballos N, Aguilar-Setien A. Vampire bat rabies: ecology, epidemiology and control. *Viruses.* 2014;6(5):1911–28.
19. Suraweera W, Morris SK, Kumar R, Warrell DA, Warrell MJ, Jha P et al. Deaths from symptomatically identifiable furious rabies in India: a nationally representative mortality survey. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(10):e1847.
20. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost-effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1307–17.
21. Yu J, Li H, Tang Q, Rayner S, Han N, Guo Z et al. The spatial and temporal dynamics of rabies in China. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1640.

3. Clasificación de los lyssavirus

3.1 Características distintivas de los lyssavirus

La rabia es una encefalitis aguda causada por la infección por lyssavirus (1). Los agentes etiológicos de la encefalitis de la rabia pertenecen al orden de los Mononegavirales, la familia Rhabdoviridae y el género *Lyssavirus* (2). Los lyssavirus tienen un genoma de ARN no segmentado de 12 kb de polaridad negativa que codifica cinco proteínas virales (3' a 5'): una nucleoproteína (N), una fosfoproteína (P), una proteína matriz (M), una glicoproteína (G) y una ARN polimerasa dependiente del ARN (o proteína grande, L). La partícula del lyssavirus tiene forma de bala, de 100-300 nm de largo y 75 nm de diámetro. Se compone de dos unidades estructurales y funcionales: una nucleocápside helicoidal interna y una envoltura externa. La nucleocápside consiste en un complejo de ribonucleoproteínas que comprende el ARN genómico y la proteína N estrechamente ligada y las proteínas L y P. La nucleocápside es activa para la transcripción y replicación: la plantilla de ARN-N es procesada por la proteína L, que contiene la mayoría de las actividades de la polimerasa del ARN, y su cofactor, la proteína P. La envoltura lipídica se deriva de la membrana citoplasmática del huésped durante la gemación. Los picos de la proteína G (de 5-10 nm de largo y aproximadamente 3 nm de diámetro), que consisten en tres ectodominios glicosilados que unen a los viriones a los receptores de las células huéspedes, sobresalen a través de la membrana del virión. La proteína M forma oligómeros que se unen a la parte exterior de la nucleocápside, dando rigidez a la estructura del virión y proporcionando una plataforma de unión para la proteína viral G y la membrana de la envoltura (3, 4).

3.2 Criterios para diferenciar entre los lyssavirus

Hasta la década de 1950, el virus de la rabia era considerado único. Sin embargo, la identificación de los virus serológicamente relacionados en Nigeria – el virus del murciélago de Lagos a partir de un murciélago pteropodido y del virus de Mokola a partir de una musaraña – mostró que la estructura de este grupo de virus era más compleja, y se introdujeron los términos "virus relacionados con la rabia" y "serogrupo de la rabia" (5). Otro virus serológicamente relacionado, el virus de Duvenhage, que representa un cuarto serotipo, fue aislado de un hombre que murió de rabia tras la mordedura de un murciélago insectívoro en 1970 en Sudáfrica (6).

Los virus aislados regularmente en murciélagos de América y Europa desde los años cincuenta estaban relacionados serológicamente con el virus de Duvenhage y se incluyeron inicialmente en el serotipo de Duvenhage (7). Posteriormente, el uso de anticuerpos monoclonales (mAb) permitió afinar la clasificación del "serogrupo rabia" (8). Los lyssavirus de murciélagos europeos no sólo se distinguieron del virus africano de Duvenhage, sino que también se separaron en dos serotipos distintos, llamados temporalmente "biotipos" (9). Esta diferenciación fue posteriormente respaldada por la secuenciación de genes y el análisis filogenético. Extensos estudios filogenéticos sobre la diversidad de los virus relacionados con la rabia condujeron a la creación del término operativo "genotipo" que, desde entonces, se ha utilizado ampliamente en la literatura científica (10). Se identificaron nuevos genotipos y se propusieron criterios cuantitativos para su diferenciación (11, 12).

Para dar cabida a la creciente variedad de virus "relacionados con la rabia", se creó el género *Lyssavirus* bajo los auspicios del Comité Internacional de Taxonomía de los Virus. El nombre del género se deriva de la mitología griega: Lyssa (Λυσσα) era una diosa o espíritu de la rabia, la furia, la locura y el frenesí. Los "genotipos" sirvieron de base para la taxonomía del lyssavirus, pero fueron refinados para satisfacer las normas oficiales del Comité Internacional, que se aplican a entidades más complejas, como las especies virales. Más recientemente, se actualizó la nomenclatura del género para definir cada especie como un lyssavirus distinto (2, 13).

Los criterios de demarcación para las especies de lyssavirus incluyen (13, 15):

- distancia genética, con un umbral de identidad de nucleótidos del 80-82% para el gen N completo, que proporciona una mejor resolución cuantitativa que otros genes, o una identidad de nucleótidos del 80-81% para las regiones de los genes N+P+M+G+L de codificación concatenada. En general, todas las cepas pertenecientes a la misma especie

tienen valores de identidad superiores al umbral, excepto los virus actualmente incluidos en las especies de virus de murciélago de Lagos. Por lo tanto, algunos autores han sugerido que esta especie se subdivida en varios genotipos (14). Sin embargo, en ausencia de otras características de demarcación suficientes, el lyssavirus del murciélago de Lagos no se ha separado en varias especies, ya que estos representantes se segregan en un grupo monofilético en la mayoría de las reconstrucciones filogenéticas;

- topología y consistencia de los árboles filogenéticos obtenidos con diversos modelos evolutivos;
- patrones antigénicos en las reacciones con anticuerpos monoclonales contra el nucleocápside (precedidos de reactividad serológica cruzada y definición de serotipos de lyssavirus con antisueros policlonales); y,
- cuando estén disponibles, características adicionales, tales como las propiedades ecológicas, el huésped, el área de distribución geográfica y las características patológicas.

3.3 Estructura actual del género *Lyssavirus*

Actualmente, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus reconoce 14 especies de *Lyssavirus* (cuadro 3). El género se ha subdividido en tres filogrupos sobre la base de las distancias genéticas y la reactividad serológica cruzada (figura 2).

Cuadro 3. Virus incluidos actualmente, o pendientes de caracterización y clasificación en el género *Lyssavirus*

Continentes	Distribución geográfica de las cepas	Especies de <i>Lyssavirus</i>	Especies de mamíferos más frecuentemente infectadas	Filogrupo, ¿protección con vacunas?	¿Muertes humanas reportadas?
Todos	Mamíferos terrestres en todo el mundo excepto en Australia, la Antártida y varias islas; murciélagos sólo en el Nuevo Mundo	<i>Lyssavirus</i> de la rabia ^a	Todos los mamíferos, predominantemente perros	I/Y	Sí, 59 000 muertes humanas al año
África	República Unida de Tanzania	<i>Lyssavirus</i> de Ikoma	<i>Civettictis civetta</i>	III/N	No
	República Centrafricana, Ghana, Kenia, Nigeria, Senegal, Sudáfrica; viajeros que regresan a Francia desde Egipto o Togo	<i>Lyssavirus</i> de murciélagos de Lagos	Numerosas especies de murciélagos frígidos y ocasionalmente se propagan a perros y gatos domésticos.	II/N	No
	Camerún, Etiopía, Nigeria, República Centrafricana,	<i>Lyssavirus</i> de Mokola	Musarañas (<i>Crocidura</i> spp.), gatos domésticos y roedores	II/N	Sí, 2

	Sudáfrica, Zimbabue				
	Kenia	Lyssavirus de murciélagos de Shimoni ^b	El murciélago de nariz de hoja de Commerson	II/N	No
	Kenia ^c , Sudáfrica	Lyssavirus de Duvenhage	Indefinido	I/Y	Sí, 3
	Zimbabue		Murciélago egipcio de cara cortada		
Europa	Francia, Alemania, España	Lyssavirus de murciélagos europeos tipo 1	Murciélago de serotina	I/Y	Sí, 2
	Finlandia, Francia, Alemania, Luxemburgo, Países Bajos, Suiza, Reino Unido	Lyssavirus de murciélagos europeos tipo 2	Murciélago de Daubenton	I/Y	Sí, 2
	Francia, Alemania	Lyssavirus de murciélagos de Bokeloh	Murciélago de Natterer	I/Y	No
	España	Lyssavirus de murciélagos Lleida ^d	Murciélago común de alas curvadas	III/N	No
Eurasia	Kirguistán	Lyssavirus de Aravan ^b	Murciélago de orejas de ratón	I/Y	No
	China. Federación Rusa	Lyssavirus de Irkut	Murciélago de nariz tubular más grande	I/Y	Sí, 1
	Tayikistán	Lyssavirus de Khujand ^b	Murciélago de bigote	I/Y	No
	Kenia, Federación de Rusia ^e	Lyssavirus de murciélagos del Cáucaso occidental ^b	Murciélago común de alas curvadas	III/N	No
Australasia	Australia	Lyssavirus de murciélagos australianos	Zorro volador negro y especies afines	I/Y	Sí, 3
			Murciélago de vientre amarillo con cola de vaina		
Asia	Sri Lanka	Lyssavirus de murciélagos de Gannoruwa ^a	Zorro volador indio	I/Y	No
	Taiwán	Lyssavirus de murciélagos de Taiwán	Murciélago casero japonés	I/Y	No

^a Más de 50 especies de murciélagos han sido implicadas en la infección por el virus de la rabia en las Américas; sólo las especies más frecuentemente reportadas están incluidas en la lista.

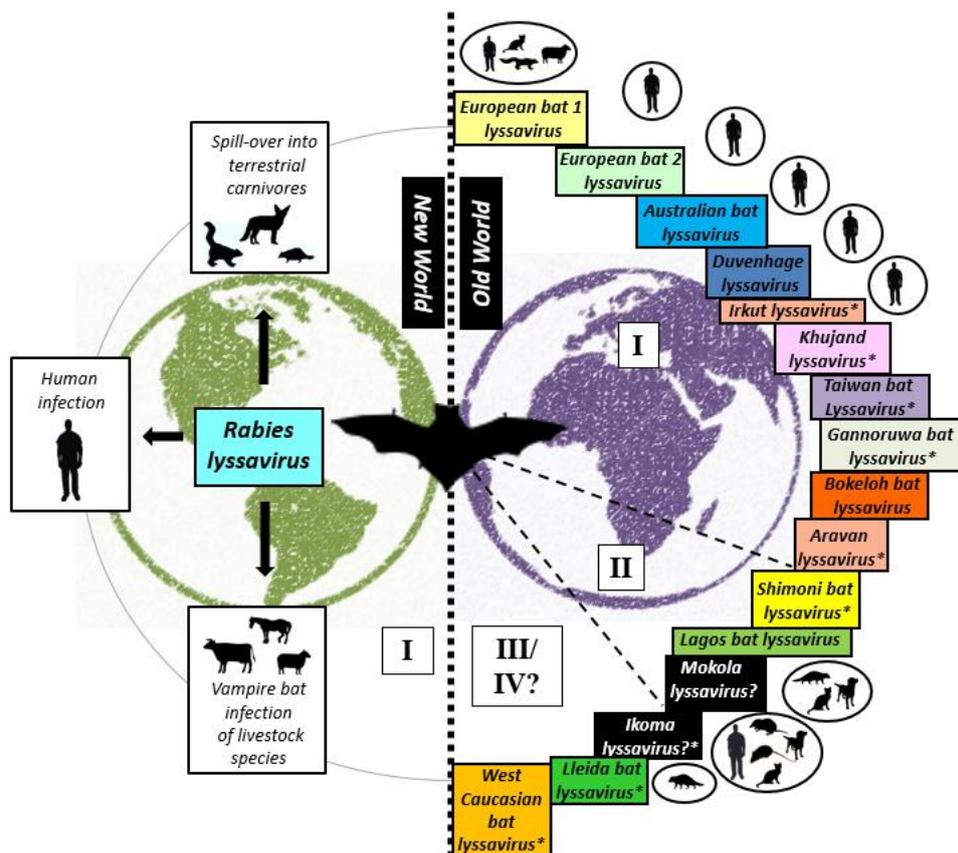
^b Sólo se ha descrito una cepa

^c Caso reportado en los Países Bajos, pero la exposición ocurrió en Kenia.

^d Aún no clasificados como lyssavirus por el Comité Internacional para la Taxonomía de los Virus.

^e Pruebas serológicas de infección en Kenia

Figura 2. Diversidad de lyssavirus asociados a murciélagos



© Crown Copyright, 2017. Utilizado con el permiso del Profesor A. Fooks y del Dr. A. Banyard, Agencia de Sanidad Animal y Vegetal, Reino Unido.

Nota del traductor

Traducción de textos de la Figura 2

Human infection: infección humana

Spill-over into terrestrial carnivores: *Spillover* a carnívoros terrestres

Rabies lyssavirus: Lyssavirus de la rabia

Vampire bat infection of livestock species: Infección por murciélagos vampiros de especies de ganado

New World: Nuevo Mundo

Old World: Viejo Mundo

European bat 1 lyssavirus: Lyssavirus de murciélagos europeos tipo 1

European bat 2 lyssavirus: Lyssavirus de murciélagos europeos tipo 2

Australian bat...: Lyssavirus de murciélagos australianos

Lyssavirus de Duvenhage

Lyssavirus de Irkut*

Lyssavirus de Khujand*

Lyssavirus de murciélagos de Taiwán*

Lyssavirus de murciélagos de Gannoruwa*

Lyssavirus de murciélagos de Bokeloh*

Lyssavirus de Aravan*

Lyssavirus de murciélagos de Shimoni*

Lyssavirus de murciélagos de Lagos

¿Lyssavirus de Mokola?

¿Lyssavirus de Ikoma?

Lyssavirus de murciélagos Lleida*

Lyssavirus de murciélagos del Cáucaso occidental*

El filogrupo I contiene el lyssavirus de la rabia (virus de la rabia), el lyssavirus de murciélagos europeos tipo 1, el lyssavirus de murciélagos europeos tipo 2, el lyssavirus del murciélago de Bokeloh, el lyssavirus de murciélago Duvenhage, el lyssavirus de murciélagos australianos, el lyssavirus de Aravan, el lyssavirus de Khujand y el lyssavirus de Irkut. El filogrupo II contiene el virus de murciélagos de Lagos, el virus de Mokola y el virus de murciélagos de Shimoni, y el filogrupo III incluye el lyssavirus de murciélagos del Cáucaso occidental y el lyssavirus de Ikoma.

También se han descrito otros dos virus que probablemente se clasifiquen dentro del género de los lyssavirus. El lyssavirus de murciélagos de Gannoruwa fue aislado de los murciélagos de *Pteropus medius* en Sri Lanka y está estrechamente relacionado con el virus de la rabia y el lyssavirus de murciélagos australianos (15). Además, el genoma completo de otro nuevo lyssavirus, el lyssavirus de murciélagos Lleida, se ha caracterizado a partir de un murciélago de alas curvadas común en España (16). Mientras que el lyssavirus de murciélagos de Gannoruwa se clasificará probablemente en el filogrupo I, el lyssavirus de murciélagos Lleida es muy divergente y se agrupa con el virus del filogrupo III, el lyssavirus de Ikoma y el virus de murciélagos del Cáucaso occidental. En los murciélagos domésticos japoneses (*Pipistrellus abramus*) de Taiwán se han registrado dos casos de otro nuevo lyssavirus, el de murciélagos de Taiwán, que requiere más datos genéticos para poder ser propuesto como una especie separada de lyssavirus (17), y que, junto con el del virus de murciélagos de Gannoruwa y Lleida, debería caracterizarse más antes de su clasificación formal.

La continua identificación de lyssavirus en murciélagos ha llevado a la hipótesis de que todos los lyssavirus se originaron en murciélagos. Mientras que los murciélagos han sido identificados como huéspedes del reservorio para 15 de las 17 especies de lyssavirus reconocidas y propuestas, ni el lyssavirus Mokola ni el Ikoma han sido detectados en las especies de murciélagos, y su huésped del reservorio aún no ha sido determinado (17).

Los lyssavirus muestran una amplia reactividad antigénica cruzada a nivel de nucleocápside, principalmente debido a la conservación de la secuencia de la proteína N. Por lo tanto, se pueden utilizar reactivos similares para el diagnóstico por inmunofluorescencia. El ectodominio de la proteína G (que transporta los principales sitios antigénicos) es más variable, y hay neutralización cruzada entre los lyssavirus del mismo filogrupo (identidad de aminoácidos en el ectodominio, > 74%) pero no entre filogrupos (identidad de aminoácidos en el ectodominio, < 62%). Las pruebas experimentales indican que las cepas vacunales disponibles, todas ellas pertenecientes a las especies del virus de la rabia del filogrupo I, son ineficaces contra la infección por lyssavirus en los filogrupos II y III.

3.4 Referencias

1. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*. 2014;384(9951):1389–99.
2. Amarasinghe GK, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Beer M, Bejerman N et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2017. *Arch Virol*. 2017;162(8):2493–504.
3. Graham SC, Assenberg R, Delmas O, Verma A, Gholami A, Talbi C et al. Rhabdovirus matrix protein structures reveal a novel mode of self-association. *PLoS Pathog*. 2008;4(12):e1000251.
4. Ge P, Tsao J, Schein S, Green TJ, Luo M, Zhou ZH. Cryo-EM model of the bullet-shaped vesicular stomatitis virus. *Science*. 2010;327(5966):689–93.
5. Boulger LR, Porterfield JS. Isolation of a virus from Nigerian fruit bats. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1958;52(5):421–4.
6. Shope RE, Murphy FA, Harrison AK, Causey OR, Kemp GE, Simpson DI et al. Two African viruses serologically and morphologically related to rabies virus. *J Virol*. 1970;6(5):690–2.
7. Shope RE. Rabies-related viruses. *Yale J Biol Med*. 1982;55(3-4):271–5.
8. Meredith CD, Prossouw AP, Koch HP. An unusual case of human rabies thought to be of chiropteran origin. *S Afr Med J*. 1971;45(28):767–9.
9. Schneider LG. Antigenic variants of rabies virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1982;5(1–3):101–7.
10. Schneider LG, Barnard BJ, Schneider HP, Ødegaard ØA, Müller J, Selimov M et al. Application of monoclonal antibodies for epidemiological investigations and oral vaccination studies. In: Kuwert EK, Merieux C, Koprowski H, Bogel K, editors. *Rabies in the tropics. Proceedings of a WHO consultation*. Berlin: Springer; 1985;47–59.

11. Wiktor TJ, Koprowski H. Monoclonal antibodies against rabies virus produced by somatic cell hybridization: detection of antigenic variants. *Proc Natl Acad Sci.* 1978;75(8):3938–42.
12. Dietzschold B, Rupprecht CE, Tollis M, Lafon M, Mattei J, Wiktor TJ et al. Antigenic diversity of the glycoprotein and nucleocapsid proteins of rabies and rabies-related viruses: implications for epidemiology and control of rabies. *Rev Infect Dis.* 1988;10(Suppl.4):S785–98.
13. Bourhy HE, Kissi B, Lafon M, Sacramento D, Tordo N. Antigenic and molecular characterization of bat rabies virus in Europe. *J Clin Microbiol.* 1992;30(9):2419–26.
14. King A, Davies P, Lawrie A. The rabies viruses of bats. *Vet Microbiol.* 1990;23(1–4):165–74.
15. Bourhy H, Kissi B, Tordo N. Molecular diversity of the *Lyssavirus* genus. *Virology.* 1993;194(1):70–81.
16. Davis PL, Holmes EC, Larrous F, Van der Poel WH, Tjørnehøj K, Alonso WJ et al. Phylogeography, population dynamics, and molecular evolution of European bat lyssaviruses. *J Virol.* 2005;79(16):10487–97.
17. Fraser GC, Hooper PT, Lunt RA, Gould AR, Gleeson LJ, Hyatt AD et al. Encephalitis caused by a lyssavirus in fruit bats in Australia. *Emerg Infect Dis.* 1996;2(4):327.
18. Kuzmin IV, Orciari LA, Arai YT, Smith JS, Hanlon CA, Kameoka Y et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Res.* 2003;97(2):65–79.
19. Freuling CM, Beer M, Conraths FJ, Finke S, Hoffmann B, Keller B et al. Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(8):1519.
20. Evans JS, Horton DL, Easton AJ, Fooks AR, Banyard AC. Rabies virus vaccines: is there a need for a pan-lyssavirus vaccine? *Vaccine.* 2012;30(52):7447–54.
21. Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, Bào Y, Basler CF, Bavari S et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol.* 2016;161(8):2351–60.
22. Markotter W, Kuzmin I, Rupprecht CE, Nel LH. Phylogeny of Lagos bat virus: challenges for lyssavirus taxonomy. *Virus Res.* 2008;135(1):10–21.
23. Gunawardena PS, Marston DA, Ellis RJ, Wise EL, Karawita AC, Breed AC et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(8):1456.
24. Ceballos NA, Morón SV, Berciano JM, Nicolás O, López CA, Juste J et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(5):793.
25. Banyard AC, Fooks AR. The impact of novel lyssavirus discovery. *Microbiol Aust.* 2017;38(1):17–21.

4. Patogénesis

La mayor parte de la información disponible sobre patogénesis se refiere al virus de la rabia, aunque la de otros lyssavirus es probablemente similar (véase la sección 3). El virus de la rabia entra en el cuerpo a través de las heridas o por contacto directo con las superficies mucosas; no puede atravesar la piel intacta. El virus de la rabia puede replicarse en el músculo mordido u otros tejidos locales después de la exposición y obtiene acceso a las placas terminales motoras y a los axones motores para llegar al sistema nervioso central (1-5). Los viriones se transportan en vesículas de transporte (6) y viajan hacia el sistema nervioso central exclusivamente por transporte retrógrado rápido a lo largo de los axones motores, sin absorción por las terminaciones sensoriales o simpáticas (1-3, 5). Los virus también pueden entrar directamente en los axones motores de los nervios periféricos debido a una lesión penetrante (1, 3, 4). En algunas variantes de murciélagos, la propagación viral también puede ocurrir a través de los nervios sensoriales debido a tropismo por la piel (3, 7, 8). El período de incubación varía de 5 días a varios años (por lo general, 2-3 meses y raramente más de 1 año), dependiendo de la cantidad de virus en el inóculo, la densidad de las placas motoras en el lugar de la herida y la proximidad de la entrada del virus al sistema nervioso central (3-5). El micro-ARN específico de los músculos puede contribuir a esta fase eclipse al suprimir la transcripción y replicación viral en el músculo (9, 10). La velocidad estimada de la migración del virus depende de si se mueve por transporte axonal retrógrado o centrípeta o por propagación centrífuga. En el transporte axonal retrógrado o centrípeta, la migración es rápida, con velocidades de 5-100 mm/día o incluso más rápidas, porque las poblaciones neuronales del mismo orden sináptico ubicadas a diferentes distancias, por ejemplo, de 10 μm a 2 cm, se infectan simultáneamente (1, 5). Por el contrario, la propagación centrífuga es lenta, ya que probablemente está mediada por la difusión pasiva en lugar del transporte activo (1-3, 5).

La primera fase centrípeta rápida conduce a una transferencia transneuronal amplia dentro del sistema nervioso central y a la infección de los ganglios de la raíz dorsal a través de sus conexiones centrales con las neuronas motoras y las interneuronas espinales inicialmente infectadas (1-3, 5). El virus entonces se mueve centrífugamente desde el sistema nervioso central a través de un flujo axoplásmico anterógrado lento en los axones motores a las raíces y nervios ventrales y a los axones sensoriales periféricos de los ganglios infectados de la raíz dorsal, lo que conduce a la infección de los husos musculares, la piel, los folículos pilosos y otros tejidos no nerviosos, tales como las glándulas salivales, el músculo cardíaco, los pulmones y los órganos viscerales abdominales, a través de su inervación sensorial (3-5). En el momento de la aparición clínica de la rabia, el virus se difunde ampliamente a través de todo el sistema nervioso central y probablemente a los órganos extraneurales (11).

El primer síntoma clínico específico es el dolor neuropático en el sitio de la mordedura. Esto es causado por la replicación del virus en los ganglios de la raíz dorsal y la inflamación inducida por la inmunidad celular (12). La rabia humana puede manifestarse como un espectro de enfermedad, desde manifestaciones furiosas hasta paráliticas, que no pueden correlacionarse con una localización anatómica específica del virus de la rabia en el sistema nervioso central (12-14). Los principales signos clínicos se deben probablemente a respuestas específicas del sitio de la mordedura (14); el deterioro neuronal funcional también explica el coma. Estudios electrofisiológicos con correlaciones patológicas muestran que la axonopatía o mielopatía del nervio periférico es responsable de la debilidad en la rabia parálitica (7, 12). La entrada preferencial por la vía motora explica por qué la disfunción subclínica de las células corno anteriores precede a la pérdida sensorial en la rabia furiosa y se localiza inicialmente en los segmentos del cuerpo correspondientes al sitio de la mordedura, extendiéndose progresivamente a otros lugares (3, 5, 12). Las mismas consideraciones se aplican a los síntomas y signos prodrómicos en pacientes paralizados (3-5). Las imágenes del tensor de difusión en casos de rabia parálitica transmitida por perros muestran que la integridad del tracto neural se ve comprometida a nivel del tallo cerebral, lo que limita la propagación viral al cerebro anterior (5, 15, 16). Una estrategia evasiva a la respuesta inmune propagada por los virus con integridad de barrera hematoencefálica impide la erradicación del virus en el sistema nervioso central (4, 16-21). No hay evidencia de supresión inmunológica o muerte neuronal acelerada en pacientes infectados con rabia (15, 16).

La rabia con características clínicas y/o de neuroimagen atípicas se observa cada vez más (4, 22-26). Se desconoce si esto se debe a variantes atípicas del virus, a una respuesta inmune del huésped

o a grandes dosis de inóculo viral (como en el caso del trasplante de órganos de donantes infectados por la rabia). Sin cuidados intensivos, la muerte ocurre dentro de las 2 semanas de la aparición de los síntomas clínicos (5, 7).

4.1 Referencias

1. Ugolini G. Use of rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections: implications for the understanding of rabies pathogenesis. *Developments in Biologicals* (Basel), 2008, 131:493-506.
2. Ugolini G. Advances in viral transneuronal tracing. *Journal of Neuroscience Methods*, 2010, 194:2-20.
3. Ugolini G. Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. *Advances in Virus Research*, 2011,79:165-202.
4. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurology*, 2002, 1(2):101-109.
5. Hemachudha T et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 2013, 12(5):498-513.
6. Klingen Y, Conzelmann KK, Finke S. Double-labeled rabies virus: live tracking of enveloped virus transport. *Journal of Virology*, 2008, 82(1):237-245.
7. Hemachudha T et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. *Journal of Neurovirology*, 2005, 11(1):93-100.
8. Morimoto K et al. Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in North America. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1996, 93(11):5653-5658.
9. Israsena N et al. Inhibition of rabies virus replication by multiple artificial microRNAs. *Antiviral Research*, 2009, 84(1):76-83.
10. Israsena N, Mahavithakanont A, Hemachudha T. Rabies virus infection and microRNAs. *Advances in Virus Research*, 2011, 79:329-344.
11. Hemachudha T et al. Rabies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2006, 6(6):460-468.
12. Mitrabhakdi E et al. Difference in neuropathogenetic mechanisms in human furious and paralytic rabies. *Journal of Neurological Science*, 2005, 238(1-2):3-10.
13. Dumrongphol H et al. Alteration of muscarinic acetylcholine receptors in rabies viral-infected dog brains. *Journal of Neurological Science*, 1996, 137(1):1-6.
14. Thanomsridetchai N et al. Comprehensive proteome analysis of hippocampus, brainstem, and spinal cord from paralytic and furious dogs naturally infected with rabies. *Journal of Proteome Research*, 2011, 10(11):4911-4924.
15. Laothamatas J et al. Furious and paralytic rabies of canine origin: neuroimaging with virological and cytokine studies. *Journal of Neurovirology*, 2008, 14(2):119-129.
16. Laothamatas J, Sungkarat W, Hemachudha T. Neuroimaging in rabies. *Advances in Virus Research*, 2011,79:309-327.

17. Lafon M. Evasive strategies in rabies virus infection. *Advances in Virus Research*, 2011, 79:33-53.
18. Laothamatas J et al. MR imaging in human rabies. *American Journal of Neuroradiology*, 2003, 24(6):1102-1109.
19. Roy A et al. Failure to open the blood-brain barrier and deliver immune effectors to central nervous system tissues leads to the lethal outcome of silver-haired bat rabies virus infection. *Journal of Virology*, 2007, 81(3):1110-1118.
20. Roy A, Hooper DC. Immune evasion by rabies viruses through the maintenance of blood-brain barrier integrity. *Journal of Virology*, 2008, 14(5):401-411.
21. Kasempimolporn S et al. Human immune response to rabies nucleocapsid and glycoprotein antigens. *Clinical and Experimental Immunology*, 1991, 84(2):195-199.
22. Hemachudha T, Phuapradit P. Rabies. *Current Opinions in Neurology*, 1997, 10(3):260-267.
23. Burton EC et al. Rabies encephalomyelitis: clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients. *Archives of Neurology*, 2005, 62(6):873-882.
24. Maier T et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(8):1112-1119.
25. Shantavasinkul P et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(1):77-79.
26. Human rabies-Minnesota, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57(17):460-462.

5. Diagnóstico

La rabia es una encefalitis aguda y progresiva causada por un lyssavirus. El diagnóstico clínico de la encefalitis puede ser difícil y se deben utilizar métodos de laboratorio para confirmar el diagnóstico cuando sea posible. Durante la última década, se han logrado avances significativos en los métodos de laboratorio, incluida la confirmación de casos clínicos mediante la demostración de antígenos virales, anticuerpos y amplicones. Como mínimo, cada país debería disponer de un laboratorio nacional de referencia con capacidad para diagnosticar la rabia mediante las técnicas recomendadas actualmente (1-3). En los casos en que se carece de esa experiencia, se puede obtener apoyo para la capacitación y la capacidad de diagnóstico de referencia de los centros colaboradores de la OMS (sección 13.1.3), los centros de referencia de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y los laboratorios de referencia de la FAO (véase la sección 13).

5.1 Definiciones de casos estándar de rabia

Los países deben utilizar definiciones estándar para la rabia, apoyadas por la vigilancia de laboratorio de los casos sospechosos en seres humanos y animales. Un presunto caso clínico de rabia en seres humanos se define como: un síndrome neurológico agudo (es decir, encefalitis) dominado por formas de hiperactividad (rabia furiosa) o síndromes paralíticos (rabia paralítica) que progresan hacia el coma y la muerte, generalmente por insuficiencia cardíaca o respiratoria, por lo general dentro de los 7 a 10 días siguientes a los primeros signos si no se instituyen cuidados intensivos. Estos pueden incluir cualquiera de los siguientes: aerofobia, hidrofobia, parestesia o dolor localizado, disfagia, debilidad localizada, náuseas o vómitos (4). Uno o más de los siguientes criterios de laboratorio deben utilizarse para confirmar un caso clínico:

- presencia de antígenos virales en las muestras (por ejemplo, tejido cerebral, piel);
- aislamiento del virus en muestras de cultivos celulares o en animales de laboratorio;
- presencia de anticuerpos específicos del virus en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o en el suero de una persona no vacunada; y/o
- presencia de ácidos nucleicos virales en las muestras (por ejemplo, tejido cerebral, piel, saliva, orina concentrada).

Los casos de rabia se clasifican como:

- sospechoso: un caso que es compatible con la definición de caso clínico;
- probable: un caso sospechoso con un historial fiable de contacto con un animal con sospecha, probabilidad o confirmación de rabia (véase el cuadro 16 de la sección 11);
- confirmado: un caso sospechoso o probable que se confirma en un laboratorio; o

En el anexo 2 figura una plantilla para registrar los datos sobre la posible exposición a la rabia.

5.2 Diagnóstico clínico

Un diagnóstico presuntivo de rabia se simplifica cuando un individuo se presenta con una enfermedad compatible y ha documentado la exposición a un animal que se ha confirmado que tiene rabia en un laboratorio. Los signos clásicos de la rabia incluyen espasmos en respuesta a estímulos táctiles, auditivos, visuales u olfativos (por ejemplo, la aerofobia y la hidrofobia) que se alternan con períodos de lucidez, agitación, confusión y signos de disfunción autonómica (5). Los espasmos pueden ocurrir en pacientes rabiosos en los cuales la excitación es prominente. Los espasmos inspiratorios espontáneos pueden ocurrir continuamente hasta la muerte, y su presencia puede facilitar el diagnóstico clínico. La excitación es menos evidente en la rabia paralítica, y los espasmos fóbicos pueden aparecer sólo en el 50% de estos pacientes. Durante las primeras etapas de la rabia paralítica, los signos notables pueden incluir el mioedema en los sitios de percusión, generalmente en la región del pecho, el músculo deltoides y el muslo, la piloerección y las fasciculaciones.

En ausencia de antecedentes de exposición o síntomas típicos, el diagnóstico de la rabia por sí solo puede ser difícil y a menudo poco fiable. Algunos pacientes pueden presentar rabia atípica, incluyendo un síndrome paralítico o similar a Guillain-Barré u otros rasgos atípicos (5). La rabia atípica se presenta con bastante frecuencia y puede contribuir a un diagnóstico erróneo y a una notificación insuficiente de los casos. Se ha reportado información clínica detallada sobre pacientes con rabia atípica, especialmente casos asociados con la exposición a murciélagos u otros animales silvestres (6).

Las imágenes por resonancia magnética, realizadas con las precauciones adecuadas para pacientes potencialmente infecciosos, pueden ser útiles (5, 7). Son evidentes las imágenes T2 anormales, mal definidas, levemente hipersignales que involucran el tronco encefálico, el hipocampo, el hipotálamo, la materia blanca profunda y subcortical y la materia gris profunda y cortical, independientemente del tipo clínico. El aumento de gadolinio puede aparecer claramente sólo en etapas posteriores, cuando los pacientes caen en coma. Tales patrones pueden ayudar a diferenciar la rabia de otras encefalitis virales, no en términos de localización, sino en la apariencia de la imagen T2 y en el patrón de mejora del contraste, cuando se compara con el estado de conciencia (7). La tomografía computarizada del cerebro tiene poco valor diagnóstico.

Sin un control epidemiológico y una confirmación de laboratorio adecuados, la rabia puede ser mal diagnosticada y la muerte puede atribuirse a otras causas más comunes y conocidas de encefalitis (por ejemplo, el paludismo cerebral en regiones donde el paludismo es endémico) (1). La rabia debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todos los pacientes que presenten encefalitis viral aguda, progresiva e inexplicable, incluso en zonas donde la enfermedad es poco frecuente, ya que puede aparecer localmente en la fauna silvestre (como murciélagos, mangostas, zorros y chacales; véase la sección 10), puede adquirirse durante el viaje a zonas enzoóticas, y debido a que siguen produciéndose casos importados de rabia humana y animal (1). Según se ha descrito la transmisión del virus de la rabia a los receptores de trasplantes de órganos sólidos, todos los posibles donantes de órganos que presenten encefalitis compatible deben ser sometidos a pruebas de cribado (tamizaje) y análisis para determinar si presentan un riesgo infeccioso mediante el examen de muestras *ante mortem* o *post mortem* adecuadas usando métodos de laboratorio recomendados (1).

5.3 Bioseguridad, muestreo y transporte de muestras para el diagnóstico de laboratorio

5.3.1 Bioseguridad

La rabia tiene la tasa de mortalidad más alta de todas las enfermedades infecciosas reconocidas actualmente. Por lo tanto, la seguridad es de suma importancia cuando se trabaja con lyssavirus. En general, las prácticas de seguridad del nivel de bioseguridad 2 son adecuadas para las actividades rutinarias de laboratorio, como la manipulación de animales, la necropsia y la recolección, preparación y procesamiento de muestras (2, 3). El diseño básico de las instalaciones debe ser adecuado para permitir estas prácticas, y las precauciones deben incluir equipo de protección personal (por ejemplo, ropa, guantes, protección ocular) y vacunación antirrábica previa a la exposición. Las actividades que pueden requerir una clasificación del nivel de bioseguridad 3 incluyen la producción de grandes cantidades de virus concentrados, procedimientos que pueden generar aerosoles (por ejemplo, homogeneización de las suspensiones tisulares) y el trabajo con lyssavirus recién aislados para los que se desconoce la eficacia de la profilaxis actual. Se deben seguir todas las directrices nacionales de seguridad para trabajar con agentes infecciosos.

5.3.2 Muestreo para el diagnóstico ante mortem en humanos

Las secreciones, los líquidos biológicos (como la saliva, el LCR, las lágrimas, el suero) y algunos tejidos (como las muestras de biopsia de piel, incluidos los folículos pilosos de la nuca) pueden utilizarse para diagnosticar la rabia durante el curso de vida (1, 2). Aunque el suero y el LCR pueden no ser muestras muy sensibles para el diagnóstico *ante mortem*, particularmente en el curso temprano de la enfermedad, un resultado positivo proporciona información diagnóstica valiosa. Las muestras que

ofrecen la mayor sensibilidad diagnóstica son al menos tres muestras de saliva, tomadas a intervalos de 3-6 h, y biopsias de piel (incluidos los folículos pilosos). Lo ideal es que las muestras se almacenen a -20 °C o menos.

5.3.3 Muestreo para el diagnóstico *post mortem* en humanos y animales

El tejido cerebral es la muestra preferida para el diagnóstico *post mortem* tanto en humanos como en otros animales (2, 3). En muchas situaciones, puede que no sea posible extraer el cerebro para la toma de muestras *post mortem* debido a factores tales como el consentimiento de la familia o cuestiones prácticas y de bioseguridad relacionadas con la extracción de cerebros de animales en el campo. Algunos de estos problemas pueden superarse mediante la toma de muestras con técnicas eficaces y bien establecidas que requieren rutas *post mortem* menos invasivas, como a través de la órbita o el foramen magnum.

Lo ideal es que el tejido cerebral se mantenga refrigerado o congelado hasta el momento de la prueba. Si esto no es posible, las muestras pueden conservarse a temperatura ambiente en una solución salina de glicerina al 50%. No se recomienda la congelación de las muestras en glicerina. La glicerina debe eliminarse mediante lavado antes de la prueba, y no se recomienda la fijación de acetona antes de la prueba de anticuerpos fluorescentes directos.

El examen de muestras químicamente fijadas para antígenos virales puede ser sensible y específico si se utilizan tejidos y pruebas apropiadas, pero no se recomienda para el diagnóstico de rutina. Si las muestras se reciben en formalina, la duración de la fijación cerebral debe ser de aproximadamente 7-14 días antes de la incrustación en parafina. Las muestras de tejido húmedo deben transferirse de formalina a etanol absoluto para su posterior diagnóstico molecular y detección de antígenos.

Para estudios moleculares y caracterización genética de cepas virales, la impregnación de tejido cerebral o fluido corporal sospechoso de infección con virus de la rabia en papel de filtro que contenga los químicos inactivantes adecuados permite el envío seguro, estable y rentable de muestras a temperatura ambiente. No obstante, se debe garantizar la inactivación viral efectiva antes del envío.

5.3.4 Transporte de las muestras

Las muestras de diagnóstico deben ser congeladas o refrigeradas, dependiendo del tipo de muestra. Se mantendrá una cadena de frío después del muestreo, como se ha descrito anteriormente. Las muestras para el diagnóstico de la rabia deben enviarse de acuerdo con la normativa nacional e internacional para evitar la exposición (8). Las instrucciones de embalaje figuran en las recomendaciones de la OMS sobre el transporte de sustancias infecciosas (8). Puede encontrar información sobre la clasificación de envíos de la Asociación de Transporte Aéreo Internacional en el sitio web de la Asociación (<http://www.iata.org/publications/dgr/Pages/index.aspx>).

5.4 Técnicas de laboratorio para el diagnóstico *post mortem* de la rabia en seres humanos y animales

Un diagnóstico definitivo y confiable de la rabia sólo puede realizarse con métodos de laboratorio adecuados. Las técnicas básicas se describen en la publicación de la OMS *Técnicas de laboratorio para la rabia* (2) y en el *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres* de la OIE (3). Las pruebas de diagnóstico estándar para la rabia se resumen en el cuadro 4. En el cuadro 5 se ofrece información sobre las pruebas adicionales realizadas desde la publicación de la OMS en 1966 y el Manual de la OIE, incluidas las indicaciones y la realización de cada prueba. Las pruebas de diagnóstico también se describen brevemente en las siguientes secciones. Se recomienda encarecidamente la participación en la gestión de calidad de rutina cuando se utilice cualquiera de las técnicas de laboratorio descritas (2, 3). La OMS publicará en 2018 un manual de laboratorio actualizado.

Cuadro 4. Exámenes de diagnóstico estándar para la rabia

Especie (hora de la prueba)	Detección de antígeno		Detección de ARN		Aislamiento del virus		Detección de anticuerpos	
	Muestra ^a	Prueba ^b	Muestra	Prueba	Muestra	Prueba	Muestra	Prueba
Humano (<i>ante mortem</i> ^c)	Folículos de piel/pelo	FAT	Folículos de piel y pelo Saliva Lágrimas LCR	RT-PCR ^d	Saliva Lágrimas LCR	RTCIT MI	Suero LCR	Prueba RFFIT FAVN IFA ELISA
Humano (<i>post mortem</i>)	Cerebro Folículos de piel/pelo	FAT DRIT IHC	Cerebro Folículos de piel/pelo	RT-PCR	Cerebro	RTCIT MI	NA	NA
Animal (<i>post mortem</i>)	Cerebro	FAT DRIT IHC	Cerebro	RT-PCR	Cerebro	RTCIT MI	NA	NA

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; DRIT, prueba inmunohistoquímica rápida directa; ELISA, ensayo inmunoenzimático; FAT, prueba de anticuerpos fluorescentes directos; FAVN, prueba de neutralización del virus por anticuerpos fluorescentes; IFA, inmunofluorescencia indirecta; IHC, inmunohistoquímica en muestras fijadas con formalina; MI, prueba de inoculación en ratones; NA, no aplicable; RTCIT, prueba de inoculación en cultivo celular de la rabia; RT-PCR, prueba de reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa

^a Si aparece más de un tipo de muestra, los que se muestran en negrita tienen la mayor sensibilidad diagnóstica.

^b Si aparece más de una prueba, se prefieren las que aparecen en negrita.

^c Los resultados positivos en las muestras *ante mortem* son diagnósticos, pero los resultados negativos no descartan la rabia.

^d La RT-PCR puede ser en formato convencional o en tiempo real.

Cuadro 5. Pruebas de diagnóstico de la rabia introducidas desde la publicación de las técnicas de laboratorio de la OMS sobre la rabia (2) en 1966

Prueba	Objetivo	Tipo de muestra	Objetivo	Laboratorio	Ventajas	Desventajas	Comentarios
Prueba inmunohistoquímica rápida directa (DRIT) (10, 25)	Proteína viral (nucleoproteína)	Cerebro	Diagnóstico primario <i>post mortem</i> ; mayor vigilancia	Red central y local	Alta sensibilidad y especificidad; incluye la microscopía óptica de las impresiones del sistema nervioso central tomadas de mamíferos con sospecha de rabia; rápida; adecuada para la vigilancia en condiciones de campo; requiere anticuerpos monoclonales o policlonales marcados con biotina de los laboratorios de referencia de la OIE o de la OMS o de anticuerpos autoproductos.	Requiere equipo básico de laboratorio, reactivos y capacitación. No hay productos comerciales disponibles	En consideración como otra prueba primaria de diagnóstico <i>post mortem</i> igual a la recomendada por la OIE; una amplia gama de anticuerpos permite la detección de todos los lyssavirus conocidos; en uso rutinario en América del Norte para mejorar la vigilancia de la rabia de la fauna silvestre en los programas de vacunación oral.
Prueba inmunohistoquímica rápida indirecta (DRIT) (17, 26)	Proteína viral	Cerebro	Tipificación antigénica de los casos confirmados	Referencia central y red local	Proporciona confirmación de la identidad del virus de la rabia canina mediante la tipificación en mAb bajo microscopía óptica; estos paneles están ampliamente disponibles en los centros colaboradores de la OMS.	Como arriba	La tipificación de variantes antigénicas ha sido generalizada en toda América Latina en los programas de eliminación de la rabia transmitida por perros.

Prueba inmunocromatográfica para la detección del virus de la rabia (es decir, dispositivos de flujo lateral) (13, 14)	Proteína viral (nucleoproteína)	Cerebro	Cribado (tamizaje) del virus de la rabia en animales domésticos y silvestres	Red central y local	Bajo requerimiento tecnológico; bajo requerimiento de contención; puede ser usado en el punto de muestreo; adecuado para la vigilancia bajo condiciones de campo.	Mucho mejor estandarización y control de calidad de algunos kits requeridos	No puede sustituir a las técnicas de referencia recomendadas actualmente, pero puede ser útil en países donde no existe vigilancia.
RT-PCR (convencional y en tiempo real) (16, 27, 28)	ARN viral	Tejidos <i>ante mortem</i> (por ejemplo, saliva, piel de la nuca, LCR, lágrimas, lavado de córnea) y <i>post mortem</i> (por ejemplo, sistema nervioso central)	Diagnóstico primario; tipificación de variantes virales	Laboratorio central de referencia	Alta sensibilidad y especificidad; diagnóstico <i>ante mortem</i> de la rabia humana para confirmar el diagnóstico clínico y el manejo del paciente, institución de enfermería de barrera y PEP para contactos cercanos; también puede utilizarse para la confirmación <i>post mortem</i> en tejido cerebral (humano o animal); el material amplificado puede secuenciarse para una mayor caracterización del virus.	Alto requerimiento tecnológico; la sensibilidad depende del tipo de muestra recolectada; ~ 100% con biopsia de piel nugal y al menos tres muestras de saliva; si estos requerimientos no se cumplen, un resultado negativo de la prueba NO descarta un diagnóstico de rabia; se requiere un estricto aseguramiento de la calidad y una preservación ideal de la muestra.	La obtención de tejido cerebral sigue siendo un reto en el diagnóstico de la rabia en humanos; por lo tanto, tales pruebas pueden ser las únicas posibles, especialmente para las pruebas <i>ante mortem</i> . En estudio como prueba de diagnóstico de confirmación recomendada por la OIE
ELISA competitivo (kits) (29, 30)	Anticuerpo del huésped (animal)	Suero; sueros adsorbidos en papel filtro;	Detección y cuantificación de anticuerpos contra el virus de la rabia;	Red central y local	Buena repetibilidad entre laboratorios; proveedor controlado; controles internos; no	Requiere algún equipo básico de laboratorio; puede requerir pasos de	El kit actualmente disponible está validado para medir la respuesta de los anticuerpos a la vacunación canina y a la

		extracto muscular	medición de la respuesta de los anticuerpos a la vacunación; serovigilancia		específicos para cada especie; recolección fácil y rápida directamente en el campo sin necesidad de agujas, jeringas o tubos de vacío.	validación adicionales ^a	vacuna oral contra la rabia de la fauna silvestre, no para los anticuerpos humanos.
ELISA indirecto (kits) (23)	Anticuerpo del huésped (humano, animal)	Suero, plasma	Detección y cuantificación de anticuerpos contra el virus de la rabia; medición de la respuesta de los anticuerpos a la vacunación; serovigilancia	Red central y local	Buena repetibilidad entre laboratorios; proveedor controlado; controles internos	Requiere algún equipo básico de laboratorio; puede no ser útil para todas las especies; puede requerir pasos de validación adicionales; ^a puede detectar sólo ciertos isotipos (por ejemplo, IgG) de anticuerpos contra el virus de la rabia.	Puede ser útil para confirmar la respuesta inmune en el personal expuesto o durante la PEP en pacientes inmunocomprometidos o cuando se producen desviaciones importantes de los programas de PEP recomendados; se puede utilizar en encuestas serológicas.
Prueba inmunocromatográfica para la detección de anticuerpos contra el virus de la rabia (es decir, dispositivos de flujo lateral) (31)	Anticuerpo del huésped (animal)	Suero	Detección de anticuerpos contra el virus de la rabia, por ejemplo, respuesta a la vacunación; serovigilancia.	Red central y local	Bajo requerimiento tecnológico; bajo requerimiento de contención; puede ser usado en el punto de muestreo	Prueba de detección sólo para la determinación de la respuesta inmunitaria humoral a la vacuna antirrábica	Útil en campañas de vacunación contra la rabia transmitida por perros o clínicas de vacunación locales en áreas donde el equipo requerido para RFFIT, FAVN o ELISA no está disponible.

^a La correlación con los niveles de anticuerpos neutralizantes puede depender de la homología entre los antígenos del kit y la cepa de la vacuna contra el virus de la rabia, así como de la genética del huésped. La determinación de los niveles de corte apropiados requiere validación a efectos de las pruebas.

5.4.1 Detección del antígeno viral

La prueba de anticuerpos fluorescentes (FAT) es un método rápido, sensible y específico para diagnosticar la rabia en animales y seres humanos (2, 3, 9) y es el estándar de oro para el diagnóstico. Sin embargo, la precisión de la prueba depende de variables como la experiencia del examinador, la calidad del equipo conjugado y funcional antirrábico, incluido el microscopio de fluorescencia, y la calidad de la muestra. La prueba se basa en el examen microscópico de impresiones o frotis de tejido cerebral después de la incubación con globulina policlonal antirrábica o anticuerpos monoclonales ampliamente reactivos conjugados con isotiocianato de fluoresceína. El conjugado de diagnóstico debe ser de alta calidad, y debe determinarse la dilución de trabajo adecuada para un rendimiento óptimo y la detección de antígenos específicos del virus. Se recomiendan impresiones (o frotis) de muestras del tronco encefálico y/o del cerebelo para asegurar una alta sensibilidad de la prueba. Los hipocampos (cuernos de Ammón) también pueden ser incluidos, pero no son necesarios para un diagnóstico definitivo.

Otros métodos para la detección de antígenos del lyssavirus, como los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) y la prueba inmunohistoquímica rápida directa (DRIT), han proporcionado resultados reproducibles en múltiples laboratorios. Una amplia evaluación de la DRIT ha demostrado que su sensibilidad y especificidad son comparables a las de la FAT (10). La DRIT permite realizar pruebas rápidas *in situ* mediante microscopía óptica y debería facilitar la realización de estudios epidemiológicos descentralizados, especialmente si los reactivos están disponibles en el mercado. La Consulta recomienda la DRIT como una alternativa a la FAT para mejorar la vigilancia descentralizada basada en laboratorio.

Las inclusiones intracitoplasmáticas típicas en el tejido cerebral fijado con formalina pueden detectarse en las neuronas mediante métodos inmunohistoquímicos validados (11); sin embargo, la fijación del tejido cerebral con formalina no es un método adecuado para el diagnóstico de rutina, ya que retrasa los resultados de la prueba y es menos sensible que la FAT o la DRIT.

Se han desarrollado pruebas de flujo lateral para la detección rápida de antígenos del virus de la rabia en condiciones de campo, y algunas muestran buenos resultados (12-14), aunque todavía se requiere una validación adecuada según las normas internacionales (2, 13). No obstante, estas pruebas pueden ser útiles para la vigilancia en situaciones en las que el envío de muestras a los laboratorios es difícil o no existen instalaciones de diagnóstico de laboratorio; también pueden mejorar la participación del personal de primera línea en la vigilancia de la rabia.

5.4.2 Aislamiento del virus

Puede ser necesario aislar el virus para confirmar los resultados de las pruebas de detección de antígenos y para amplificar o caracterizar aún más una cepa (2). Los lyssavirus se pueden aislar en cultivos celulares, como las células de neuroblastoma, o mediante inoculación intracraneal en ratones lactantes. Siempre que sea posible, el aislamiento del virus en los animales debería sustituirse por métodos alternativos. Las células de neuroblastoma murino (por ejemplo, NA C1300) son más susceptibles a los aislados de campo del lyssavirus que otras líneas celulares probadas (2). El aislamiento del virus en el cultivo de células de neuroblastoma es al menos tan eficaz como la inoculación animal, especialmente para pequeñas cantidades de virus. El aislamiento de cultivos celulares también reduce el tiempo necesario para el diagnóstico, de 10-21 días con la prueba de inoculación en ratones a sólo 1-2 días. Sin embargo, si las condiciones no son óptimas, como la descomposición del cerebro, se pueden obtener resultados falsos negativos. Cuando no se dispone de instalaciones de cultivo celular o métodos moleculares, se puede utilizar la inoculación animal. Si se requiere una respuesta rápida, los ratones lactantes (< 3 días de edad) son preferibles a los ratones destetados o adultos, porque son más susceptibles que los animales de mayor edad. El período de observación puede acortarse mediante la inoculación de suficientes ratones para permitir la matanza secuencial y el examen de los cerebros por parte de la FAT, a partir de 4 días después de la inoculación (15).

5.4.3 Detección de ARN viral

Los métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) y otras técnicas de amplificación, desempeñan un papel cada vez más importante en muchos países (16, 17). Si se dispone de tejido cerebral, se debe utilizar la FAT o la DRIT para el diagnóstico primario de antígenos virales (2). Las técnicas moleculares pueden utilizarse para pruebas de confirmación y estudios epidemiológicos en laboratorios con estrictos procedimientos de control de calidad y con experiencia y conocimientos en el uso de dichas técnicas. También pueden utilizarse para el diagnóstico *ante mortem* en seres humanos. Se recomienda encarecidamente el uso de controles robustos positivos o durante el proceso.

5.5 Técnicas para el diagnóstico *ante mortem* de la rabia en seres humanos

Se pueden utilizar muchos métodos de laboratorio para confirmar un caso clínico de rabia mientras el paciente está vivo (1); sin embargo, se desalienta enérgicamente el uso de técnicas *ante mortem* para el diagnóstico de la rabia en animales. La sensibilidad de una técnica de diagnóstico de la rabia varía mucho según el estadio de la enfermedad, el estado inmunológico, la excreción viral intermitente y la formación del personal técnico. Mientras que un resultado positivo y validado es indicativo de rabia, un resultado negativo no necesariamente descarta la infección.

Un diagnóstico de rabia en un paciente del que se sospecha que tiene la enfermedad es valioso por múltiples razones, entre ellas: caracterización específica del agente causante y de la fuente potencial de infección, especialmente cuando no existe un historial de exposición a un animal; identificación de otras personas que puedan haber estado expuestas al mismo animal durante la investigación de salud pública; aplicación de medidas apropiadas para el control de la infección a fin de evitar la exposición por contacto con el paciente; administración de PEP a personas expuestas a las secreciones infecciosas del paciente; cierre de casos y asesoramiento sobre el duelo con miembros de la familia; consideración de opciones terapéuticas experimentales; monitoreo de la carga viral y la respuesta del paciente si se administra el tratamiento; técnicas menos invasivas para documentar la carga de la enfermedad en humanos, dada la infrecuencia de las autopsias; e indicación de otro agente infeccioso si los resultados de la prueba son negativos.

5.5.1 Detección del antígeno viral

Los antígenos virales pueden detectarse con la FAT en muestras de biopsia de piel o folículos pilosos de pacientes con rabia clínica (18). Los resultados son independientes del estado de anticuerpos del paciente, y las muestras pueden ser positivas durante la fase inicial de la enfermedad. Las muestras de piel se toman generalmente del área nugal del cuello, con folículos pilosos que contienen nervios periféricos. Puede ser necesario examinar varias secciones para detectar antígenos virales alrededor de la base de los folículos pilosos. La calidad de las muestras es de suma importancia, ya que la ausencia de folículos disminuye la sensibilidad de la prueba. Esta técnica puede no ser practicable en todos los ámbitos, porque se requiere un criostato para preparar secciones congeladas de piel; la detección del ARN viral puede ser preferible si falta equipo (12). La FAT de las impresiones corneales es pocas veces confiable en la mayoría de los entornos clínicos y no se recomienda como prueba de rutina debido al riesgo de escarificación corneal, especialmente en pacientes con causas de encefalitis distintas de la rabia. Se han desarrollado métodos inmunocromatográficos para detectar antígenos del virus de la rabia directamente en el tejido cerebral de los animales (12), pero requieren una estandarización y un control de calidad riguroso antes de su aplicación en el diagnóstico *ante mortem* en seres humanos.

5.5.2 Detección de anticuerpos virales

Dada la patogénesis del virus, es difícil utilizar pruebas serológicas en el diagnóstico *ante mortem* de la rabia en seres humanos, ya que los anticuerpos específicos del virus de la rabia pueden estar presentes en el suero y la PPC sólo durante la última fase de la infección humana.

Los anticuerpos neutralizantes del virus en el suero de los pacientes no vacunados o en el LCR pueden medirse con una prueba de neutralización del virus, como la prueba rápida de inhibición de focos fluorescentes (RFFIT) y la prueba de neutralización del virus por anticuerpos fluorescentes (FAVN) (19). Sin embargo, la sensibilidad de estos ensayos para el diagnóstico *ante mortem* es baja, ya que los anticuerpos neutralizantes del virus tienden a aparecer sólo, en promedio, 7-8 días después de la aparición de los síntomas clínicos. Los anticuerpos virales se encuentran con poca frecuencia en el LCR, dependiendo en parte del estadio clínico de la enfermedad. Se ha demostrado que los títulos de anticuerpos (subclase IgG) contra la proteína G del virus de la rabia medida por ELISA cualificada se correlacionan bien con los medidos por neutralización del virus, y la prueba ELISA es más fácil de realizar de forma rutinaria (20, 21). Sin embargo, las pruebas ELISA no detectarán anticuerpos IgM específicos de la rabia que se producen por primera vez al ser expuestos. La detección rápida de anticuerpos (IgG e IgM) contra otros antígenos virales (por ejemplo, nucleoproteína) también puede ser útil, ya que pueden aparecer antes de neutralizar los anticuerpos (4).

5.5.3 Detección de ARN viral

Los métodos de detección molecular son muy sensibles para el diagnóstico de la rabia (1, 2). Como todos los métodos de laboratorio, requieren estandarización y un control de calidad estricto. El ARN del lyssavirus se puede detectar y amplificar a partir de muchos fluidos biológicos y muestras de tejido (por ejemplo, saliva, LCR, lágrimas, piel, orina concentrada y folículos pilosos). Se deben analizar muestras seriadas, ya que el virus se excreta de forma intermitente. La sensibilidad más alta se observa con biopsias de piel (incluyendo folículos pilosos) y saliva.

5.5.4 Aislamiento del virus

En el diagnóstico *ante mortem*, el aislamiento del virus de la saliva u otras muestras biológicas es ideal para obtener un diagnóstico inequívoco y una caracterización del virus (1-3). La tasa de éxito depende en parte del estado inmunológico del paciente (es más probable que el virus se aisle de personas sin anticuerpos), la intermitencia de la excreción viral y el número de pasajes consecutivos en el cultivo celular. Los especímenes pueden no contener virus infecciosos incluso durante la última fase de la enfermedad. Las muestras o hisopos líquidos deberán congelarse después de la recolección, ya que el contenido del hisopo ha sido expulsado al medio de recolección. En ningún caso deben añadirse conservantes al medio de recolección.

5.6 Medición de la respuesta de los anticuerpos a la vacunación antirrábica en seres humanos

La prueba de neutralización del virus (RFFIT) y la prueba FAVN se recomiendan para medir las respuestas inmunitarias posteriores a la vacunación y para determinar si es necesaria la vacunación de refuerzo, ya que se han correlacionado con la protección en estudios con animales (19, 22). Las pruebas de neutralización del virus se utilizan para determinar el nivel de anticuerpos protectores en pacientes inmunocomprometidos, para evaluar nuevas vacunas o calendarios de vacunación y para decidir si se debe aumentar la vacunación cuando el nivel de anticuerpos neutralizantes es crítico en función de factores de riesgo individuales.

Los ELISA pueden ser útiles para la detección de rutina para determinar si se ha desarrollado una respuesta inmunitaria después de la vacunación previa o posterior a la exposición, ya que son fáciles de realizar (21). La medición de los anticuerpos de unión con un ELISA y la medición de los anticuerpos neutralizantes con una prueba RFFIT o FAVN son intrínsecamente diferentes, y los resultados deben interpretarse con este criterio (23). Se ha demostrado que los títulos de anticuerpos posvacunación (subclase IgG) contra la glicoproteína del virus de la rabia medidos por ELISA cualificado se correlacionan bien con los medidos por neutralización del virus (21). Antes de utilizar un kit comercialmente disponible, sus características de funcionamiento (es decir, nivel de corte, sensibilidad y especificidad apropiados) deben evaluarse en las condiciones locales (23). Las limitaciones de los

kits, como la especificidad de las especies, la clase de inmunoglobulina detectada y el alcance lineal, deben considerarse y evaluarse en relación con el objetivo del programa de monitoreo (22).

Se recomienda la participación en programas de aseguramiento de la calidad y competencia para garantizar la validez de los resultados de los laboratorios que realizan la serología de la rabia mediante la prueba RFFIT, FAVN o ELISA.

5.7 Medición de la respuesta de los anticuerpos a la vacunación antirrábica en animales

Las pruebas RFFIT, FAVN y ELISA cualificados pueden utilizarse para medir las respuestas inmunitarias posteriores a la vacunación en animales (19, 22). Esto es importante cuando existe alguna incertidumbre sobre la calidad de la vacuna, el almacenamiento de la vacuna (por ejemplo, el mantenimiento de la cadena de frío) o la eficacia de la administración de la vacuna. Las muestras posteriores a la vacunación deben analizarse en el momento, o cerca del momento, en el que se esperan títulos máximos (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación). Los resultados serológicos de las muestras recogidas después de este tiempo pueden ser difíciles de interpretar, ya que los títulos de anticuerpos pueden disminuir rápidamente, aunque los animales aún estén protegidos contra la infección. Como resultado de la tasa variable y potencialmente rápida de disminución de anticuerpos, las pruebas serológicas realizadas más de 4 semanas después de la vacunación no se recomiendan para monitorear la cobertura posvacunal o la inmunidad de la población (19, 24). Las pruebas RFFIT y FAVN (19) se recomiendan a efectos del traslado y comercio internacional de animales (3). Tanto las pruebas de neutralización del virus (por ejemplo, RFFIT y FAVN) como ELISA son adecuadas para controlar la respuesta de los anticuerpos de los animales vacunados en el marco del control de la rabia.

Los ELISA están disponibles en formato de kit y pueden ser indirectos o competitivos. El uso de una prueba ELISA es aceptable después de la calificación del ensayo a los efectos de la prueba. Como se mencionó anteriormente, antes de utilizar un kit comercialmente disponible, sus características de rendimiento deben ser evaluadas bajo las condiciones locales.

5.8 Identificación del virus con técnicas moleculares: consideraciones epidemiológicas

Miles de aislamientos de lyssavirus de seres humanos, animales domésticos y animales silvestres se han caracterizado con técnicas antigénicas y moleculares, lo que ha dado lugar a la identificación y clasificación básicas de los lyssavirus y a la demostración de que los aislamientos de virus de una zona geográfica o especie determinada tienen secuencias genéticas únicas. En la mayoría de los casos, estas diferencias pueden utilizarse para identificar el principal reservorio animal (por ejemplo, murciélago, perro, zorro, mangosta) y para inferir la fuente de la infección cuando no existe un historial definitivo de exposición (1, 2).

5.9 Referencias

1. Dacheux L, Wacharapluesadee S, Hemachudha T, Meslin FX, Buchy P, Reynes JM et al. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e765.
2. Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, editors. *Laboratory techniques in rabies*. Fourth edition. Geneva: World Health Organization; 1996:9–27.
3. Rabies (infection with rabies virus). Chapter 2.1.17. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2017.
4. Petersen BW, Rupprecht CE. Human rabies epidemiology and diagnosis. In: Tkachev S, editor. *Non-flavivirus encephalitis*. InTech; 2011. Doi: 10.5772/21708.
5. Rupprecht CE, Hemachudha T. Rabies. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004.

6. Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(4):408–22.
7. Laothamatas J, Hemachudha T, Mitrabhakdi E, Wannakrairot P, Tulayadaechanont S. MR imaging in human rabies. *Am J Neuroradiol.* 2003;24(6):1102–9.
8. Guidance on the regulations for the transport of infectious substances 2017–2018. Geneva: World Health Organization; 2017.
9. Robardet E, Picard-Meyer E, Andrieu S, Servat A, Cliquet F. International interlaboratory trials on rabies diagnosis: an overview of results and variation in reference diagnosis techniques (fluorescent antibody test, rabies tissue culture infection test, mouse inoculation test) and molecular biology techniques. *J Virol Methods.* 2011;177(1):15–25.
10. Coetzer A, Sabeta CT, Markotter W, Rupprecht CE, Nel LH. Comparison of biotinylated monoclonal and polyclonal antibodies in an evaluation of a direct rapid immunohistochemical test for the routine diagnosis of rabies in southern Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(9):e3189.
11. Stein LT, Rech RR, Harrison L, Brown CC. Immunohistochemical study of rabies virus within the central nervous system of domestic and wildlife species. *Vet Pathol.* 2010;47(4):630–3.
12. Servat A, Picard-Meyer E, Robardet E, Muzniece Z, Must K, Cliquet F. Evaluation of a rapid immunochromatographic diagnostic test for the detection of rabies from brain material of European mammals. *Biologicals.* 2012;40(1):61–6.
13. Eggerbauer E, de Benedictis P, Hoffmann B, Mettenleiter TC, Schlottau K, Ngoepe EC et al. Evaluation of six commercially available rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of rabies in brain material. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):e0004776.
14. Léchenne M, Naïssengar K, Lepelletier A, Alfaroukh IO, Bourhy H, Zinsstag J et al. Validation of a rapid rabies diagnostic tool for field surveillance in developing countries. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(10):e0005010.
15. Webster WA, Casey GA, Charlton KM. The mouse inoculation test in rabies diagnosis: early diagnosis in mice during the incubation period. *Can J Comp Med.* 1976;40(3):322.
16. Faye M, Dacheux L, Weidmann M, Diop SA, Loucoubar C, Bourhy H et al. Development and validation of sensitive real-time RT-PCR assay for broad detection of rabies virus. *J Virol Methods.* 2017;243:120–30.
17. Mani RS, Madhusudana SN. Laboratory diagnosis of human rabies: recent advances. *Sci World J.* 2013;2013:569712.
18. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol.* 1998;36(4):1117–21.
19. Cliquet F, Aubert M, Sagne L. Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralising antibody. *J Immunol Methods.* 1998;212(1):79–87.
20. Welch RJ, Anderson BL, Litwin CM. An evaluation of two commercially available ELISAs and one in-house reference laboratory ELISA for the determination of human anti-rabies virus antibodies. *J Med Microbiol.* 2009;58(6):806–10.
21. Feysaguet M, Dacheux L, Audry L, Compoint A, Morize JL, Blanchard I et al. Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA™ RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. *Vaccine.* 2007;25(12):2244–51.
22. Moore SM, Hanlon CA. Rabies-specific antibodies: measuring surrogates of protection against a fatal disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(3):e595.
23. Moore SM, Pralle S, Engelman L, Hartschuh H, Smith M. Rabies vaccine response measurement is assay dependent. *Biologicals.* 2016;44(6):481–6.
24. Moore SM, Gilbert A, Vos A, Freuling CM, Ellis C, Kliemt J et al. Rabies virus antibodies from oral vaccination as a correlate of protection against lethal infection in wildlife. *Trop Med Infect Dis.* 2017;2(3):31.
25. Rupprecht C, Cliquet F, Fehlner-Gardiner C, Fooks AR, Mueller T, Saveta C et al. Progress in the development of a direct rapid immunohistochemical test for diagnosing rabies. In: *News from Colleagues.* Paris: World Organisation for Animal Health; 2014;3:87–95 (<https://www.oie.int/doc/ged/D14185.PDF>).
26. Dyer JL, Niezgodna M, Orciari LA, Yager PA, Ellison JA, Rupprecht CE. Evaluation of an indirect rapid immunohistochemistry test for the differentiation of rabies virus variants. *J Virol Methods.* 2013;190(1–2):29–33.

27. Dacheux L, Larrous F, Lavenir R, Lepelletier A, Faouzi A, Troupin C et al. Dual combined real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay for the diagnosis of lyssavirus infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(7):e0004812.
28. Mani RS, Madhusudana SN, Mahadevan A, Reddy V, Belludi AY, Shankar SK. Utility of real-time Taqman PCR for antemortem and postmortem diagnosis of human rabies. *J Med Virol*. 2014;86(10):1804–12.
29. Bedeković T, Šimić I, Krešić N, Lojkić I, Mihaljević Ž, Sućec I et al. Evaluation of ELISA for the detection of rabies virus antibodies from the thoracic liquid and muscle extract samples in the monitoring of fox oral vaccination campaigns. *BMC Vet Res*. 2016;12(1):76.
30. Wasniewski M, Almeida I, Baur A, Bedekovic T, Boncea D, Chaves LB et al. First international collaborative study to evaluate rabies antibody detection method for use in monitoring the effectiveness of oral vaccination programmes in fox and raccoon dog in Europe. *J Virol Methods*. 2016;238:77–85.
31. Manalo DL, Yamada K, Watanabe I, Miranda ME, Lapid SM, Tapdasan E et al. A comparative study of the rRNA and the virus-neutralizing test (rffit) for the estimation of antirabies-neutralizing antibody levels in dog samples. *Zoonoses Public Health*. 2017;64(5):355–62.

6. Manejo de los pacientes antes y después de la muerte

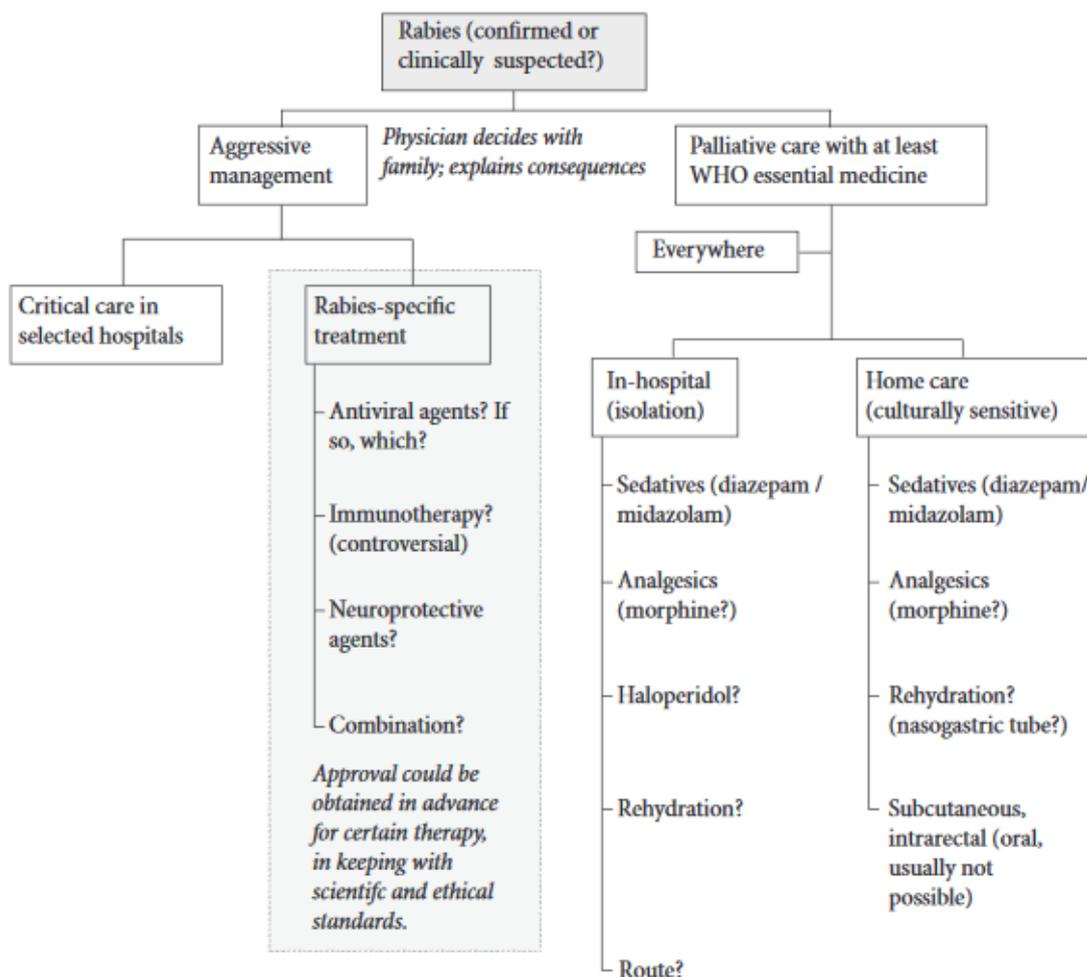
6.1 Manejo de los pacientes con rabia

La rabia es considerada una enfermedad abrumadoramente fatal, con decenas de miles de muertes por rabia cada año y sólo unos pocos sobrevivientes documentados. En todo el mundo mueren cada año 59 000 pacientes, probablemente subestimados, de rabia sospechosa o confirmada (1). La gran mayoría de estas muertes ocurren en comunidades rurales pobres de Asia y África, donde hay una alta incidencia de rabia transmitida por perros y donde la gente puede encontrar dificultades para acceder a una PEP oportuna, asequible y adecuada.

La mayoría de estos pacientes son tratados, al menos inicialmente, en centros de salud periféricos o incluso de poblado, donde los recursos humanos y materiales para la atención básica de heridas y la prevención de la rabia son a menudo extremadamente limitados o inexistentes. No existe un tratamiento curativo eficaz para la rabia una vez que han aparecido los signos clínicos. Casi todos los pacientes con rabia morirán.

En la figura 3 se propone un algoritmo para guiar el manejo de casos humanos de rabia confirmada o sospechosa.

Figura 3. Algoritmo propuesto para guiar el manejo de los casos de rabia humana confirmada o sospechosa



De las referencias 2-5

Nota del Traductor:

Traducción de textos de la Figura 3:

<p>Rabies (confirmed or clinically suspected?): Aggressive management: <i>Physician decides with family; explains consequences</i> Palliative care with at least WHO essential medicine</p> <p>Critical care in selected hospitals Rabies-specific treatment Antiviral agents? If so, which? Immunotherapy? (controversial) Neuroprotective agents? Combination? <i>Approval could be obtained in advance for certain therapy, in keeping with scientific and ethical standards.</i> Palliative care with at least WHO essential medicine Everywhere In-hospital (isolation) Sedatives (diazepam / midazolam) Analgesics (morphine?) Haloperidol? Rehydration? Route? Home care (culturally sensitive) Sedatives (diazepam/ midazolam) Analgesics (morphine?) Rehydration? (nasogastric tube?) Subcutaneous, intrarectal (oral, usually not possible)</p>	<p>Rabia (¿confirmada o con sospecha clínica?): Manejo agresivo: <i>El médico decide con la familia; explica las consecuencias</i> Cuidados paliativos con al menos un medicamento esencial de la OMS Cuidados críticos en hospitales seleccionados Tratamiento específico para la rabia ¿Agentes antivirales? Si es así, ¿cuál? ¿Inmunoterapia? (controversial) ¿Agentes neuroprotectores? ¿Combinación? <i>Se podría obtener la aprobación previa para ciertas terapias, de acuerdo con los estándares científicos y éticos.</i> Cuidados paliativos con al menos un medicamento esencial de la OMS En todas partes En el hospital (aislamiento) Sedantes (diazepam / midazolam) Analgésicos (¿morfina?) ¿Haloperidol? ¿Rehidratación? ¿Vía? Cuidados en el hogar (culturalmente sensible) Sedantes (diazepam/midazolam) Analgésicos (¿morfina?) ¿Rehidratación? (¿sonda nasogástrica?) Subcutáneo, intrarrectal (oral, generalmente no es posible)</p>
--	---

6.2 Manejo paliativo de pacientes con rabia

La mayoría de los pacientes con rabia permanecen conscientes y están al tanto de la naturaleza y el resultado de su enfermedad. Suelen estar muy agitados, sobre todo cuando predomina la excitación (rabia "furiosa"). Además, a menudo están aislados, cuando es posible, debido al riesgo percibido de transmisión del virus de la rabia por contacto. Desafortunadamente, en algunos países, muchos pacientes de rabia son rechazados de los hospitales y reciben atención médica terminal sólo de sus familias. La atención hospitalaria de los pacientes con rabia clínica es aconsejable siempre que sea posible, con el fin de reducir su sufrimiento y garantizar que reciban una atención paliativa adecuada y respetuosa.

Aunque casi todos los pacientes morirán, los proveedores de atención de la salud todavía tienen un papel esencial que desempeñar en la provisión de un manejo rápido, efectivo, holístico, compasivo y culturalmente sensible. Esto puede hacerse incluso con equipos y medicamentos extremadamente limitados (4). En vista de la inevitabilidad de la muerte en la mayoría de los casos, el tratamiento debe centrarse en la comodidad, con sedación intensa (barbitúricos, morfina) y evitar la intubación o medidas de soporte vital, especialmente una vez que el diagnóstico es seguro (1).

La mayoría de los pacientes con rabia no son candidatos para una terapia agresiva en una unidad de cuidados intensivos (véase la sección 6.4). Los cuidados paliativos de estos pacientes, ya sea en un hospital o en el hogar, deben ser parte integral de todas las directrices sobre prevención y tratamiento de la rabia. Los cuidados paliativos deben ser accesibles a los pacientes con rabia (y otras enfermedades terminales) en todos los centros de atención de la salud, y los proveedores de atención de la salud deben

estar capacitados para ofrecer cuidados paliativos eficaces. Algunos recursos y una guía de la OMS para los cuidados paliativos (incluidos los medicamentos esenciales) están disponibles en la página web de la OMS sobre cuidados paliativos (6).

Los pacientes con rabia confirmada deben recibir hidratación, sedación y cuidados adecuados en un centro médico apropiado, preferiblemente en una habitación tranquila, sin corrientes de aire y sin ruidos, con el apoyo emocional y físico adecuado (4, 7). La privacidad, la dignidad y las necesidades culturales de los pacientes deben ser respetadas. Preservar la capacidad de la familia para comunicarse con los pacientes en sus últimos momentos debe ser una prioridad. El diagnóstico debe ser discutido con la familia tan pronto como sea posible después de que se haya hecho.

Las benzodiazepinas como el diazepam son eficaces para la sedación y la relajación muscular y pueden administrarse por vía subcutánea, intravenosa o rectal. El lorazepam y el midazolam son benzodiazepinas alternativas. La morfina puede administrarse para la analgesia por vía subcutánea o intravenosa, pero a menudo es de difícil acceso en centros muy periféricos. El tranquilizante principal haloperidol ha sido recomendado para la inquietud, la agitación, la alucinación y la agresión (8), pero algunos médicos evitan su uso debido a sus efectos adversos y porque la sedación es menos fácil de controlar que con otros fármacos. La salivación excesiva se puede tratar con agentes anticolinérgicos como la escopolamina. Los fármacos deben ser titulados para evitar la sedación excesiva que requiera intubación.

Las morfinas o benzodiazepinas intravenosas o subcutáneas repetidas son efectivas para aliviar la agitación severa, la ansiedad y los espasmos musculares que afligen a los pacientes con rabia furiosa (1). Una vez que se ha diagnosticado la rabia furiosa, se deben evitar los procedimientos invasivos.

Los cuidados paliativos para los pacientes con rabia se administran mejor en un hospital, con administración de medicamentos por vía intravenosa para minimizar las molestias y la angustia. La rabia no es una enfermedad contagiosa que pueda causar un brote durante la atención al paciente, y la transmisión entre humanos sólo se ha documentado en circunstancias excepcionales, como el trasplante de órganos (véase la sección 8.3.2). Cuando los pacientes con rabia y/o sus familias solicitan el alta o rechazan la admisión (por ejemplo, por razones culturales o religiosas), los equipos de atención médica deben considerar la paliación ambulatoria (medicamentos y equipo de protección personal). Si se requiere transporte, se puede preferir la administración no intravenosa o medicamentos que puedan continuar por vías distintas a la parenteral (incluso a través de una sonda nasogástrica o intrarrectal). Un requisito para el transporte puede ser una razón adicional para que el equipo de atención médica prefiera inicialmente una sedación más ligera (4).

6.3 Recomendaciones para el personal de salud y los familiares de los pacientes con rabia

La mayoría de los pacientes con rabia mueren, y las familias que buscan atención deben ser informadas y asesoradas para recibir la noticia de la muerte inminente del paciente. El cuidado de las personas en las que se diagnostica la rabia puede causar ansiedad entre el personal médico y de enfermería, los familiares y amigos que proporcionan cuidados no médicos y en los medios de comunicación y en el público. La rabia humana no representa un riesgo para el personal sanitario si se toman precauciones de rutina, especialmente durante la intubación y la aspiración.

Se debe proporcionar EPP al personal de salud que se considere en riesgo, después de una evaluación cuidadosa, y se le debe recordar la importancia de adherirse a la enfermería de barrera y usar equipo de protección personal (precauciones estándar, incluyendo el uso de guantes, anteojos y mascarilla en caso de que un procedimiento genere salpicaduras), tal como se recomienda para todas las enfermedades infecciosas. Los hospitales que tienen probabilidades de recibir pacientes con rabia pueden considerar la PrEP para el personal de atención médica que puede estar involucrado en su tratamiento (véase la sección 8.2).

En ocasiones, la PEP puede ser necesaria para las parejas de los pacientes, ya que el contacto cercano y las relaciones sexuales en las primeras etapas de la enfermedad plantean un riesgo hipotético

de transmisión (el virus de la rabia infeccioso está presente en la saliva); sin embargo, no hay informes que demuestren claramente que se haya producido una transmisión de persona a persona.

Las personas expuestas al mismo animal que muerde deben ser identificadas y deben recibir una PEP adecuada. La patobiología y la epidemiología del virus de la rabia indican que el riesgo de que un lactante contraiga la rabia de la leche materna es similar al de beber leche de un animal rabioso: no representa un riesgo relevante para la salud pública (véase la sección 8.3.2).

6.4 Sobrevivientes de la rabia y protocolos de tratamiento "agresivos"

La supervivencia ha sido bien documentada en al menos 15 casos (9). En todos los casos menos uno, los sobrevivientes recibieron una o más dosis de la vacuna contra la rabia antes de la aparición de la rabia clínica. Los sobrevivientes de la rabia tienen una respuesta inmunitaria asociada con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia en el suero y el LCR.

Los protocolos "agresivos" actuales, como el protocolo de Milwaukee, no dan como resultado la supervivencia sin secuelas graves. En casos excepcionales, se puede considerar un manejo agresivo. Debe realizarse en centros de referencia con equipos bien formados que tengan experiencia o hayan consultado a expertos en el tratamiento de pacientes con rabia, utilizando protocolos éticamente pre-aceptados, previa discusión con la familia y una decisión colegiada, y sólo después de que se hayan descartado otras enfermedades potencialmente mortales pero curables (diagnósticos diferenciales para la encefalitis de la rabia).

6.4.1 Cuidados intensivos (tratamiento sintomático)

El primer sobreviviente documentado de la rabia, reportado en 1969, recibió sólo cuidados intensivos sin intubación (10). Desde el tratamiento exitoso en 2004 de un adolescente en los EE.UU., un enfoque de tratamiento conocido como el protocolo de Milwaukee (11) se ha utilizado varias veces, sin un éxito bien documentado hasta la fecha (12). En los últimos años, se han reportado seis casos bien documentados de supervivencia (aunque con déficits neurológicos severos) en la India (13, 14), y la supervivencia durante varias semanas después de la aparición de los síntomas está siendo cada vez más documentada. Esto puede atribuirse a una mayor conciencia de la rabia y a un mejor acceso a establecimientos de cuidados críticos en países donde la rabia es endémica.

Sin embargo, un enfoque agresivo de manejo clínico está asociado con un alto riesgo de fracaso y es difícil de aplicar, especialmente en entornos de recursos limitados. Por lo tanto, sólo una pequeña minoría de pacientes con rabia que permanecen alerta o tienen un sensorio ligeramente deprimido pueden ser considerados candidatos para un enfoque agresivo. La posibilidad de aplicarla se determina esencialmente por el acceso oportuno a los recursos adecuados, incluidos los centros de cuidados intensivos y un equipo competente (3). Varios pacientes que presentaban un desarrollo temprano de anticuerpos séricos y de LCR, pero que no tenían un virus o ARN viral demostrable (lo que sugiere que el virus había sido eliminado del sistema) sobrevivieron después de recibir cuidados intensivos, pero permanecieron en estado vegetativo. Sin embargo, estos factores son muy poco fiables para predecir los resultados (1, 15).

Al considerar el uso de una posible modalidad de tratamiento "agresivo" para un paciente con rabia, debe tenerse en cuenta lo siguiente (1):

- Confirmación en laboratorio de la rabia en casos de sospecha clínica: Cuando no se disponga de confirmación de laboratorio, deberán descartarse las causas tratables (por ejemplo, paludismo cerebral, meningitis bacteriana, tífus, encefalitis herpética (16)). En muchos casos, la hospitalización puede ser necesaria para el diagnóstico etiológico.
- La rabia es casi siempre mortal, pero un número muy pequeño de personas se ha recuperado, aunque con secuelas graves en la mayoría de los casos, lo que probablemente tendrá un impacto terrible y duradero en los pacientes, sus familias y sus cuidadores.
- La mayoría de los sobrevivientes, con o sin tratamiento, tuvieron una vigorosa respuesta inmunológica temprana. Aunque los casos debidos al virus de murciélagos desarrollaron con

mayor frecuencia anticuerpos en suero y/o LCR, esto no fue así en los casos de rabia transmitida por perros. La mayoría de los casos debidos al virus de murciélago no sobrevivieron.

- En la actualidad, no es posible predecir de manera fiable qué pacientes tienen probabilidades de recuperarse.
- Se recomiendan los estudios cuidadosamente planificados y validados, realizados de manera ética para identificar los protocolos de manejo, los procedimientos para la inmunomodulación y los nuevos medicamentos, incluidos los antivirales.
- El tratamiento de la rabia humana debe considerarse razonablemente seguro y no perjudicar más al paciente.

6.4.2 Tratamiento específico para la rabia

Los agentes que promueven la entrada de medicamentos, anticuerpos y células inmunitarias efectoras a través de las barreras hematoencefálicas y de la médula espinal, que permanecen intactas durante la fase no contagiosa (1), y los agentes que eliminan el virus de los órganos no neuronales (especialmente el corazón) pueden ser útiles. Se están llevando a cabo investigaciones sobre los agentes antivirales que son eficaces contra la rabia, pero debe demostrarse que son razonablemente seguros y no causan más daños (17-19). Un medicamento aprobado para el uso en humanos contra las infecciones por el virus del ARN en general está disponible y puede ser beneficioso en algunos casos de rabia (20, 21). En cualquier caso, los protocolos de tratamiento de salvamento deben delinarse y presentarse a los consejos éticos para su aprobación antes de que los equipos clínicos los utilicen en los pacientes.

6.5 Manejo de los cuerpos de pacientes fallecidos por rabia

El cuerpo de un paciente sospechoso de haber muerto de rabia debe ser etiquetado como infeccioso, pero no como "contagioso" (sin transmisión aérea o por gotitas). El riesgo de transmisión a terceros es extremadamente bajo si se observan las precauciones estándar (22). La sangre no contiene el virus de la rabia, pero el virus está presente en muchos otros tejidos y fluidos, como los del sistema nervioso central y las glándulas salivales (1). Si se realiza un embalsamamiento o una autopsia, se debe realizar con cuidado, con las precauciones adecuadas y con equipo de protección personal. Los tejidos y fluidos corporales deben eliminarse de la misma manera que para otras enfermedades infecciosas. Se debe permitir que el cuerpo del difunto sea enterrado o cremado, dependiendo de su práctica religiosa.

6.6 Transmisión mediante trasplante de órganos

El virus de la rabia está presente en muchos tejidos en las etapas terminales de la enfermedad, y se debe tener precaución antes de trasplantar órganos de personas que han muerto con síntomas neurológicos y signos de rabia. Se han documentado varios casos de rabia debidos a trasplantes de órganos y tejidos (23-25). Las pruebas para detectar infecciones comunes o altamente mortales deben equilibrarse con la urgencia de trasplantar un órgano viable. El trasplante de córnea, que es común en los países en desarrollo, no debe realizarse sin descartar si el difunto pudo haber muerto de rabia.

6.7 Referencias

1. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):498–513.
2. Wilde H, Hemachudha T, Jackson AC. Viewpoint: management of human rabies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(10):979–82.
3. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, Ertl HC, Dietzschold B, O'Reilly M et al. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):60–3.
4. Tarantola A, Crabol Y, Mahendra BJ, In S, Barennes H, Bourhy H et al. Caring for patients with rabies in developing countries – the neglected importance of palliative care. *Trop Med Int Health.* 2016;21(4):564–7.

5. Lindqvist O, Lunquist G, Dickman A, Bükki J, Lunder U, Hagelin CL et al. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med.* 2013;16(1):38–43.
6. Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2016.
7. Daher ED, Júnior S, Ferreira MT, Barros FA, Gurgel TM, Patrocínio RM. Renal involvement in human rabies: clinical manifestations and autopsy findings of nine cases from northeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2005;47(6):315–20.
8. Marsden SC, Cabanban CR. Rabies: a significant palliative care issue. *Prog Palliat Care.* 2006;14(2):62–7.
9. Jackson AC. Human rabies: a 2016 update. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(11):38.
10. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies: a case report. *Ann Int Med.* 1972;76(6):931–42.
11. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2508–14.
12. Zeiler FA, Jackson AC. Critical appraisal of the Milwaukee protocol for rabies: this failed approach should be abandoned. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(1):44–51.
13. Mani RS, Anand AM, Madhusudana SN. Human rabies in India: an audit from a rabies diagnostic laboratory. *Trop Med Int Health.* 2016;21(4):556–63.
14. Subramaniam R. Human rabies survivors in India: an emerging paradox?. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(7):e0004774.
15. Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(4):408–22.
16. Tarantola A, Goutard F, Newton P, De Lamballerie X, Lortholary O, Cappelle J et al. Estimating the burden of Japanese encephalitis virus and other encephalitides in countries of the Mekong region. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1):e2533.
17. Assenberg R, Delmas O, Morin B, Graham SC, De Lamballerie X, Laubert C et al. Genomics and structure/function studies of Rhabdoviridae proteins involved in replication and transcription. *Antiviral Res.* 2010;87(2):149–61.
18. Dacheux L, Delmas O, Bourhy H. Human rabies encephalitis prevention and treatment: progress since Pasteur's discovery. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11(3):251–99.
19. Appolinario CM, Jackson AC. Antiviral therapy for human rabies. *Antivir Ther.* 2015;20(1):1.
20. Virojanapirom P, Lumlertdacha B, Wipattanakitcheon A, Hemachudha T. T-705 as a potential therapeutic agent for rabies. *J Infect Dis.* 2016;214(3):502–3.
21. Yamada K, Noguchi K, Komeno T, Furuta Y, Nishizono A. Efficacy of favipiravir (T-705) in rabies postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2015;213(8):1253–61.
22. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35(10):S65–164.
23. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1103–11.
24. Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1112–9.
25. Ross RS, Wolters B, Hoffmann B, Geue L, Viazov S, Grüner N et al. Instructive even after a decade: complete results of initial virological diagnostics and re-evaluation of molecular data in the German rabies virus “outbreak” caused by transplantations. *Int J Med Microbiol.* 2015;305(7):636–43.

7. Vacunas e inmunoglobulinas antirrábicas para los seres humanos

Desde su desarrollo hace más de cuatro décadas, las vacunas concentradas contra la rabia con base en huevos embrionados y cultivo celular purificado (denominadas conjuntamente CCEEV) han demostrado ser seguras y eficaces para prevenir la rabia. Estas vacunas están destinadas tanto a la PrEP como a la PEP y se han administrado a millones de personas en todo el mundo (1). La rápida administración de CCEEV después de la exposición conjuntamente con el tratamiento adecuado de las heridas y la administración simultánea de inmunoglobulinas antirrábicas cuando esté indicado, es casi siempre efectivo para prevenir la rabia, incluso después de una exposición de alto riesgo (1) (véase la sección 8).

7.1 Tipos de vacunas

Las vacunas contra la rabia en humanos incluyen:

- vacunas de cultivo celular: vacuna purificada en base a células de embrión de pollo, vacuna purificada contra la rabia en base a células Vero y vacuna de células diploides humanas (véase la sección 7.1.1);
- vacuna a base de embrión de pato (véase la sección 7.1.1); y
- vacunas de tejido nervioso (véase la sección 7.1.2). La OMS recomienda la suspensión de las vacunas de tejido nervioso, porque inducen reacciones adversas graves y son menos inmunogénicas que otras vacunas.

Actualmente, tres vacunas contra la rabia humana están precalificadas por la OMS: Rabavert® y Rabipur® producidas por GSK y Verorab® (vacuna de cultivo celular) producida por Sanofi Pasteur. Se están evaluando otras dos vacunas antirrábicas para la precalificación de la OMS.

7.1.1 Vacunas antirrábicas con base en cultivos celulares y huevos embrionados

Las CCEEV se producen mediante la propagación del virus de la rabia en sustratos celulares tales como células diploides humanas, células Vero, células primarias de embriones de pollitos o patos o huevos de patos embrionados. El anexo 3 ofrece una visión general de las vacunas antirrábicas humanas actualmente disponibles y de sus productores.

Después del crecimiento en cultivo celular (o huevo embrionado), la cosecha viral se concentra, purifica, inactiva y liofiliza. En algunas CCEEV, la albúmina humana o la gelatina procesada se utilizan como estabilizadores. Las vacunas humanas contra la rabia no se suministran en viales multidosis para inyección intramuscular o intradérmica, y las precalificadas por la OMS no contienen conservantes tales como el tiomersal. La vida útil de estas vacunas es de 3 años, siempre que se almacenen a 2-8 °C y estén protegidas de la luz solar. Después de la reconstitución con diluyente estéril, las vacunas deben utilizarse inmediatamente o en un plazo de 6 horas si se mantienen a + 2-8 °C (2), ya que los viales parcialmente utilizados de la vacuna antirrábica pueden contaminarse.

Las vacunas antirrábicas para seres humanos deben cumplir las recomendaciones de la OMS en materia de caracterización, producción y control, según lo establecido por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (3). Las recomendaciones actuales de la OMS sólo se aplican a las vacunas inactivadas contra la rabia producidas en cultivos celulares o en huevos embrionados.

7.1.2 Vacunas de tejido nervioso

Las vacunas producidas a partir de tejido nervioso inducen reacciones adversas más graves y son menos inmunogénicas que las CCEEV. La OMS recomienda encarecidamente que se suspenda la

producción y el uso de las vacunas de tejido nervioso y su sustitución por CCEEV. En la actualidad, las vacunas de tejido nervioso sólo se producen para uso humano en Argelia, Argentina, Bolivia y Etiopía.

La Consulta recomienda una vez más que se suspenda la producción y administración de vacunas basadas en el sistema nervioso central de animales, incluido el cerebro de ratones lactantes, y se sustituyan por las CCEEV. Se ha elaborado una estrategia en cuatro fases para sustituir la vacuna de tejido nervioso por vacunas modernas contra la rabia producidas en cultivos celulares o huevos embrionados (4), que se adjunta como anexo 4 al presente informe.

7.2 Precalificación de la OMS de las vacunas antirrábicas humanas

Las vacunas suministradas a través de los organismos de las Naciones Unidas deben ser precalificadas por la OMS. La precalificación garantiza la calidad, la seguridad y la eficacia de las vacunas y su idoneidad para su uso en los programas nacionales de inmunización de los países de ingresos bajos y medios. La precalificación es un procedimiento establecido, iniciado voluntariamente por los fabricantes de vacunas, para la evaluación inicial y continua por la OMS de las vacunas autorizadas a nivel nacional. Después de la precalificación inicial, los productos son reevaluados a intervalos regulares para asegurar una calidad continua.

Una vacuna debe estar autorizada en su país de fabricación como requisito previo a la precalificación. Las características de la vacuna deben ser adecuadas para su uso en los programas nacionales de inmunización en lo que respecta a la potencia, la estabilidad térmica, la presentación, el etiquetado y el volumen de la cadena de frío. El productor también debe cumplir con los estándares internacionales de calidad y las buenas prácticas de manufactura. La precalificación implica una revisión del proceso de producción y de los procedimientos de control de calidad, la comprobación de la consistencia de los lotes, una auditoría por parte de la OMS de las instalaciones de fabricación con observadores de la autoridad reguladora nacional responsable, la garantía de la aceptabilidad continua y la reevaluación a intervalos regulares. El cumplimiento continuo es monitoreado. Tres vacunas antirrábicas están precalificadas para uso intramuscular: la vacuna antirrábica purificada producida en células Vero, la vacuna purificada de células de embrión de pollo y la vacuna purificada de embrión de pato. Una lista de vacunas precalificadas de la OMS está disponible en línea (https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/).

La Consulta alienta a los fabricantes de vacunas antirrábicas a participar en el proceso de precalificación de la OMS y a los Estados Miembros a adquirir las vacunas precalificadas por la OMS.

7.3 Requisitos para las vacunas antirrábicas para uso humano

7.3.1 Requisitos de potencia, pruebas y estándares

La potencia mínima aceptable de las CCEEV es de 2,5 UI por dosis intramuscular, según lo determinado por la prueba de potencia de protección de ratones (5). Se está trabajando en ensayos alternativos basados en la neutralización del suero (6, 7–9), un número menor de animales (10), el desafío periférico (11) y otros (12). La eficacia de estas pruebas alternativas debe establecerse en estudios multicéntricos realizados por los centros colaboradores de la OMS, las autoridades reguladoras nacionales y los laboratorios de control, en colaboración con los fabricantes.

Actualmente no existen pruebas de que deba revisarse la recomendación de una potencia de 2,5 UI por dosis intramuscular y un volumen de 0,1 ml por dosis intradérmica (correspondiente a una potencia de 0,25 UI por dosis) (véanse las secciones 9.3.3 y 9.3.4). Los estándares para vacunas e inmunoglobulinas se pueden encontrar en: <http://www.nibsc.org/search.aspx?cx=004532883405257870201:nbpiibbtndmof=FORID%3A10e=U&TF-8=rabiesa=Searchilter=0>.

El estándar internacional para la vacuna contra la rabia se utiliza para estandarizar la prueba de protección de ratones y los ensayos *in vitro* para el contenido de proteína G. En 2008, una vacuna candidata se calibró con respecto al quinto estándar internacional en un estudio en colaboración y se

convirtió en el sexto estándar internacional para la vacuna contra la rabia. Cuando se utiliza en las pruebas de protección de ratones, este estándar contiene 8 UI por ampolla, es decir, 8 UI/mL, cuando se reconstituye en 1 mL de agua destilada. Otras unidades, como los inmunoensayos enzimáticos y las pruebas de inmunodifusión radial simple, se utilizan en ensayos *in vitro* para determinar el contenido de antígeno de la proteína G del virus de la rabia (13).

7.3.2 Caracterización y evaluación de las vacunas antirrábicas

Se han descrito más de una docena de especies o genotipos de *Lyssavirus* como agentes causantes de la rabia (véase la sección 3). Los genomas de los lyssavirus varían considerablemente, siendo el virus de la rabia el virus causante más común de la rabia humana y el único virus utilizado hasta la fecha en las vacunas. Es posible que las vacunas actuales no protejan contra lyssavirus distintos a los del filogrupa I (véase la sección 3). Las cepas del virus utilizadas en las vacunas deben seleccionarse cuidadosamente, y la identidad antigénica de las cepas del virus, y la identidad y pureza de las líneas celulares utilizadas para la producción deben evaluarse periódicamente. Se recomienda la caracterización genética mediante la secuenciación completa del genoma de cepas del virus de la vacuna.

La OMS ha publicado los principios generales para la evaluación no clínica y clínica de las vacunas antirrábicas inactivadas (3). Las pruebas preclínicas son un requisito previo para el inicio de ensayos clínicos en seres humanos e incluyen estudios de inmunogenicidad (prueba de concepto) y pruebas de seguridad en animales. El desarrollo clínico de las vacunas antirrábicas debe incluir una evaluación de su uso para la PrEP y la PEP, con diferentes esquemas de vacunación y vías de administración, el inicio, el alcance y la duración de la protección, así como la necesidad y el calendario de la vacunación de refuerzo. Los ensayos clínicos deben adherirse a los principios descritos en las *Directrices de la OMS para la buena práctica clínica* (14) y a los principios sobre diseño, realización y análisis de ensayos clínicos de vacunas, que se describen en las directrices de la OMS sobre evaluación clínica de las vacunas (3). Todos los ensayos clínicos deben ser aprobados por la autoridad reguladora nacional competente.

7.4 Vías de administración de la vacuna

Las vacunas antirrábicas actuales se producen en dosis individuales para inyección intramuscular. Las CCEEV reconstituidas con 0,5 o 1 mL de diluyente en un vial de dosis intramuscular con una potencia de $\geq 2,5$ UI por dosis pueden utilizarse tanto para la PrEP como para la PEP.

No obstante, el costo de las vacunas basadas en cultivos celulares para la administración intramuscular limita su uso generalizado en muchas áreas donde la rabia está presente. La OMS promueve el uso de la administración intradérmica de estas vacunas como una alternativa segura, inmunogénica, económica y de bajo costo a la administración intramuscular. Sólo se necesitan uno o dos viales de vacuna para completar un ciclo completo de PEP por vía intradérmica, reduciendo así el volumen utilizado y el costo directo de la vacuna en un 60-80% en comparación con la inyección intramuscular estándar (15). No existen pruebas de que las vacunas administradas por vía intradérmica sean más potentes que las recomendadas para la administración intramuscular (16). La vacunación intradérmica da como resultado una respuesta inmunitaria equivalente a una dosis más baja, por lo que no se necesita una vacuna en la PrEP y la PEP. Se debe impartir la capacitación adecuada para garantizar la instilación intradérmica completa de la vacuna y evitar una inyección subcutánea accidental. Ambas vías inducen respuestas de memoria rápidas al recibir la vacuna de refuerzo.

Una vez abiertos, los viales deben almacenarse a una temperatura de +2 °C hasta un máximo de +8 °C durante un período no superior a 6-8 horas. En lugar de desechar la vacuna después de este tiempo, cualquier vacuna restante en un vial podría utilizarse para la PrEP, en particular para los profesionales que trabajan en el control de las enfermedades animales o para el personal de los centros de salud que atiende regularmente a los casos clínicos de rabia (véase la sección 8.2). Programar visitas de seguimiento de PrEP para pacientes dentro de períodos similares puede ayudar a minimizar el desperdicio. Sin embargo, la administración intradérmica sigue siendo rentable en todos los casos, tanto

para la PrEP como para la PEP (15).

Los fabricantes de vacunas deben proporcionar pruebas clínicas de que los nuevos productos también son inmunogénicos, eficaces y seguros cuando se administran por vía intradérmica, e incluir en la etiqueta del producto la idoneidad para la vacunación intradérmica. La administración debe cumplir con las directrices de la OMS para todas las vías especificadas y con los estándares aprobados por las autoridades sanitarias nacionales. En particular, la vacuna debe compararse con una vacuna de inmunogenicidad, eficacia y seguridad conocidas, someterse a análisis serológico con una prueba de FAVN (véase la sección 5) y los resultados deben publicarse en una revista internacional revisada por expertos.

En los países donde la administración intradérmica es una vía aprobada para la PrEP o la PEP, los fabricantes de vacunas que hayan demostrado ser seguras y eficaces cuando se administran por esta vía deben registrar su producto para uso intradérmico e indicar en el prospecto del producto que su vacuna puede utilizarse por vía intradérmica. Se alienta a los países a que introduzcan modificaciones en sus regulaciones nacionales para permitir la administración intradérmica de vacunas antirrábicas a bajo costo.

7.5 Eventos adversos después de la inmunización activa

En general, las CCEEV son seguras y bien toleradas. No obstante, pueden producirse efectos adversos, dependiendo en parte de la pureza del virus de la rabia inactivado, que puede variar de un lote a otro (17). El eritema transitorio de menor importancia, el dolor o inflamación en el sitio de la inyección, especialmente después de la administración intradérmica de una dosis de refuerzo, puede ocurrir en el 35-45% de las personas vacunadas. Se han observado eventos adversos sistémicos leves, tales como fiebre transitoria, dolor de cabeza, mareos y síntomas gastrointestinales, en el 5-15% de las personas vacunadas. Los eventos adversos graves son poco frecuentes e incluyen el síndrome de Guillen-Barré y las reacciones alérgicas (18).

Los verdaderos fracasos de las vacunas son extremadamente raros cuando se utilizan las CCEEV de alta calidad junto con una atención rápida y adecuada de las heridas, la observancia de la cadena de frío y el cumplimiento de los esquemas de vacunación. Sin embargo, el retraso en la búsqueda de tratamiento, el cuidado inadecuado de las heridas, las heridas inadvertidas, la inoculación nerviosa directa y la falta de cumplimiento por parte del paciente con los esquemas de vacunación, entre otros factores (por ejemplo, la calidad de las vacunas y de la cadena de frío), pueden contribuir al fracaso del tratamiento y a la muerte posterior (19). También se ha informado del fracaso del tratamiento y de la muerte tras el uso de vacunas no precalificadas por la OMS y de vacunas que no tienen la eficacia declarada (es decir, vacunas "falsas").

7.6 Duración de la inmunidad

Las CCEEV establecen una memoria inmunológica que se supone que persiste durante toda la vida del individuo, incluso después de que los títulos de anticuerpos neutralizantes disminuyan o dejen de ser mensurables. Los datos clínicos confirman que las personas vacunadas responden a la inmunización de refuerzo en un plazo de 7 días (20-22), incluso si el ciclo inicial de PrEP o PEP se administró décadas antes e independientemente de la vía de administración de la vacuna inicial o de la de refuerzo (intramuscular o intradérmica) y de la presencia o ausencia de títulos detectables de anticuerpos específicos del virus de la rabia en el momento de la dosis de refuerzo. Además, los datos publicados indican que no se requieren dosis periódicas de refuerzo de la vacuna después de la vacunación primaria contra la rabia (23), excepto como precaución adicional para las personas cuya ocupación las pone en riesgo continuo o frecuente de exposición (véase la sección 8.2). No obstante, todas las personas vacunadas que hayan estado expuestas posteriormente a la rabia, de acuerdo con la definición de exposición de la OMS, deben recibir un tratamiento abreviado de PEP, tal como se especifica en la sección 8.

7.7 Fracaso de la vacuna contra la rabia y de la profilaxis completa posterior a la exposición

El fracaso de la profilaxis posterior a la exposición (PEP), es decir, cuando un paciente muere a pesar de haber recibido el protocolo correcto en el momento oportuno, es muy poco frecuente entre los 20 millones de personas que reciben la PEP cada año. Los pocos fracasos de la PEP que se han reportado ocurrieron en países en desarrollo y casi todas involucraron una o más desviaciones del protocolo de profilaxis recomendado por la OMS (19). Las principales desviaciones del protocolo recomendado que conducen a la muerte son: retraso en la búsqueda de profilaxis contra la rabia; falta de administración o administración inadecuada de inmunoglobulina antirrábica (por ejemplo, no inyectar en todos los sitios de mordedura); falta de atención primaria o cuidado inadecuado de las heridas; y/o vacuna contra la rabia de mala calidad (24).

7.8 Inmunoglobulinas antirrábicas

Las personas con exposición al virus de la rabia de categoría III que no hayan recibido al menos dos dosis de PrEP o PEP y las personas severamente inmunocomprometidas con exposición en categoría II (por ejemplo, pacientes con SIDA o receptores de trasplantes) deben recibir tanto una vacuna eficaz contra la rabia como inmunoglobulina antirrábica (25, 26). Las inmunoglobulinas antirrábicas deben administrarse preferiblemente en la zona de la herida y su alrededor para neutralizar el virus de la rabia que pueda aún estar presente (véase la sección 8.4).

Hay tres clases de productos biológicos disponibles para la inmunización pasiva: la inmunoglobulina antirrábica humana, la inmunoglobulina antirrábica equina y fragmentos F (ab')₂ altamente purificados producidos a partir de la inmunoglobulina equina (27). Los pacientes con heridas abiertas de animales rabiosos sospechosos o probados deben recibir la inmunización pasiva según se especifica en la sección 8. El Anexo 5 ofrece una visión general de los productos de inmunoglobulina antirrábica actualmente disponibles y de sus productores.

La segunda preparación estándar internacional de inmunoglobulina humana se mantiene y distribuye a petición del Laboratorio Internacional de Normas Biológicas de la OMS en el Instituto Nacional de Estándares y Control Biológico, Potters Bar, Hertfordshire, Reino Unido (13). El suero de referencia actual de la OMS para la estandarización contiene 30 UI por ampolla.

La inmunoglobulina antirrábica debe administrarse con la primera dosis de la vacuna en la herida y alrededor de esta. La limpieza escrupulosa de la herida y la irrigación profunda, con la aplicación de un potente agente antiséptico, y la administración oportuna de la primera dosis de CCEEV son factores clave para aumentar la supervivencia en los casos en que no se dispone de inmunoglobulina antirrábica y se debe realizar inmediatamente cuando se presenta el paciente. La inmunoglobulina humana debe administrarse a una dosis máxima de 20 UI/kg de peso corporal y la inmunoglobulina equina a 40 UI/kg de peso corporal. La inmunoglobulina equina es considerablemente más barata que el producto humano, y la mayoría de los nuevos preparados equinos son potentes, altamente purificados y seguros, con pocos eventos adversos. La enfermedad del suero puede ocurrir 1 semana después de la administración de inmunoglobulina antirrábica equina altamente purificada en < 1-3% de los receptores. El riesgo de reacción anafiláctica es bajo (1/150 000) y la reacción es generalmente tratable.

Las pruebas cutáneas no se recomiendan antes de la administración de la inmunoglobulina antirrábica equina, ya que tales pruebas son deficientes a la hora de predecir los eventos adversos graves y sus resultados no deberían servir de base para no administrar inmunoglobulina equina en caso fuese necesario. La inmunoglobulina equina debe administrarse bajo condiciones que permitan el manejo de una reacción anafiláctica.

Las inmunoglobulinas antirrábicas son escasas en todo el mundo. Las nuevas tecnologías pueden conducir al uso de anticuerpos monoclonales (mAB) en la PEP. La OMS ha recomendado el uso de "cócteles" de anticuerpos monoclonales que contengan al menos dos anticuerpos contra el virus de la rabia, como alternativa para las inmunoglobulinas antirrábicas en la PEP (28). Varios anticuerpos

monoclonales humanos han sido probados contra la rabia. El primero (un solo mAb) fue autorizado recientemente por el Serum Institute of India (29). Los estudios realizados hasta la fecha demuestran la equivalencia de su rendimiento con la inmunoglobulina antirrábica humana. La disponibilidad de este mAb podría cubrir carencias críticas en materia de salud pública. Al estar fabricado con tecnología recombinante, será menos propenso a problemas como la disponibilidad, la seguridad y la pureza. Se debe recomendar su uso en programas de salud pública, dependiendo del contexto epidemiológico y geográfico, con un seguimiento de su seguridad y eficacia (resultados clínicos) durante el uso posterior a la comercialización.

7.9 Referencias

1. Rabies vaccines: WHO position paper – recommendations. *Vaccine*. 2010;28(44):7140–2.
2. WHO policy statement: multi-dose vial policy (MDVP) – revision 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (Report No. WHO/IVB/14.07).
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization: Sixty-third Report. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO Technical Report Series No. 980).
4. Human and dog rabies prevention and control: report of the WHO/Bill & Melinda Gates Foundation consultation, Annecy, France, 7–9 October 2009. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70253/1/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf).
5. Servat A, Cliquet F. Mouse potency testing of rabies vaccines. In: Rupprecht C, Nagarajan T, editors. *Current laboratory techniques in rabies diagnosis, research and prevention*. Vol. 2. Cambridge (MA): Academic Press; 2015:269–79.
6. Kamphuis E, Krämer B, Schildger H, Duchow K. Potency testing of inactivated rabies vaccines using a serological method. *Dev Biol (Basel)*. 2012;134:23–7.
7. Aavula SM, Abhinay G, Nimmagadda SV, Maithal K. A novel in vitro ELISA for estimation of glycoprotein content in human rabies vaccines. *J Immunoassay Immunochem*. 2017;38(4):400–10.
8. Chabaud-Riou M, Moreno N, Guinchar F, Nicolai MC, Niogret-Siohan E, Sève N et al. G-protein based ELISA as a potency test for rabies vaccines. *Biologicals*. 2017;46:124–9.
9. Morgeaux S, Poirier B, Ragan CI, Wilkinson D, Arabin U, Guinet-Morlot F et al. Replacement of in vivo human rabies vaccine potency testing by in vitro glycoprotein quantification using ELISA – Results of an international collaborative study. *Vaccine*. 2017;35(6):966–71.
10. de Moura WC, de Araujo HP, Cabello PH, Romijn PC, Leite JP. Potency evaluation of rabies vaccine for human use: the impact of the reduction in the number of animals per dilution. *J Virol Methods*. 2009;158(1–2):84–92.
11. Wunderli PS, Dreesen DW, Miller TJ, Baer GM. The rabies peripheral challenge test: more accurate determination of vaccine potency. *Vaccine*. 2006;24(49–50):7115–23.
12. Stokes W, McFarland R, Kulpa-Eddy J, Gatewood D, Levis R, Halder M et al. Report on the international workshop on alternative methods for human and veterinary rabies vaccine testing: state of the science and planning the way forward. *Biologicals*. 2012;40(5):369–81.
13. National Institute of Biological Standards and Control. WHO international standard. Sixth international standard for rabies vaccine 2008. Potters Bar; 2013 (<http://www.nibsc.org/documents/ifu/07-162.pdf>).
14. WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs. Sixth report, Annex 3. Geneva: World Health Organization; 1995 (WHO Technical Report Series No. 850).
15. Hampson K, Cleaveland S, Briggs D. Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e982.
16. Sudarshan MK, Gangaboraiah B, Ravish HS, Narayana DH. Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines when administered by intradermal route: results of a metaanalysis. *Human Vaccines*. 2010;6(7):562–5.
17. Finke S, Karger A, Freuling C, Müller T. Assessment of inactivated human rabies vaccines: biochemical characterization and genetic identification of virus strains. *Vaccine*. 2012;30(24):3603–9.
18. Grading of scientific evidence. Table III. Safety of cell-culture-based rabies vaccines. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/immunization/rabies_grad_safety.pdf?ua=1).
19. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine*. 2007;25(44):7605–9.
20. Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Korinek M, Reisinger EC, Dieckmann S, Alberer M et al. One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero

- cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly according to a new, 1-week, accelerated primary series. *J Travel Med.* 2016;23(3).
21. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, Deray R, Vigilato M, Ertl H et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2017;95(3):210.
 22. Jonker EF, Visser LG. Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study. *J Travel Med.* 2017;24(5).
 23. Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, Plotkin SA. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis.* 1998;177(5):1290–5.
 24. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine.* 2009;27(51):7141–8.
 25. WHO Guide for rabies pre and post exposure prophylaxis in humans. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/rabies/PEP_Prophylaxis_guideline_15_12_2014.pdf).
 26. Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure treatment of rabies infection: can it be done without immunoglobulin? *Clin Infect Dis.* 2002;477–80.
 27. Lang J, Attanath P, Quiambao B, Singhasivanon V, Chanthavanich P, Montalban C et al. Evaluation of the safety, immunogenicity, and pharmacokinetic profile of a new, highly purified, heat-treated equine rabies immunoglobulin, administered either alone or in association with a purified, Vero-cell rabies vaccine. *Acta Trop.* 1998;70(3):317–33.
 28. WHO consultation on a rabies monoclonal antibody cocktail for rabies post exposure treatment. Geneva, WHO, 23–24 May 2002. Geneva: World Health Organization; 2002.
 29. Gogtay NJ, Munshi R, Ashwath Narayana DH, Mahendra BJ, Kshirsagar V, Gunale B et al. Comparison of a novel human rabies monoclonal antibody to human rabies immunoglobulin for postexposure prophylaxis: a phase 2/3, randomized, single-blind, noninferiority, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2017;66(3):387–95.

8. Prevención de la rabia en los seres humanos

La rabia casi siempre es mortal, pero puede prevenirse mediante la vacunación antes y/o después de la exposición sospechada o comprobada al virus. La composición y el uso de las vacunas y las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas para la profilaxis deberán cumplir las recomendaciones de la OMS en materia de producción y control, así como de inmunogenicidad y seguridad cuando se administren por vía intramuscular o intradérmica (secciones 7 y 8.3.4).

8.1 Consideraciones generales

Se recomienda encarecidamente la PrEP para las personas que están en alto riesgo de exposición al virus de la rabia y otros lyssavirus debido a sus actividades profesionales o de otro tipo y, en casos especiales, debido a su residencia en una zona remota. En medicina de viaje, la PrEP se recomienda sólo para las personas que viajan a zonas remotas donde no se puede garantizar una PEP adecuada y oportuna o si el individuo está en alto riesgo de contacto con animales silvestres, particularmente murciélagos (véase la sección 8.7).

Después de la exposición al virus de la rabia, la PEP, es decir, el uso inmediato de la vacuna contra la rabia, junto con el lavado y manejo adecuados de la herida y la administración simultánea de la inmunoglobulina antirrábica, cuando está indicado, es casi 100% efectivo en la prevención de la rabia, incluso después de una exposición severa. Cuando la exposición es a un animal del que se sospecha, probablemente o se ha confirmado que tiene rabia (véase la sección 11) o cuando existen dudas acerca de los factores que condujeron a la exposición, se debe iniciar la PEP y buscar asesoramiento médico, de estar disponible.

Las vacunas pueden administrarse por vía intradérmica o intramuscular. Las vacunas antirrábicas etiquetadas para uso intramuscular pueden utilizarse de forma segura por vía intradérmica, incluso si se trata de un uso no indicado en la etiqueta. Para la administración intradérmica, los sitios recomendados incluyen los deltoides, los muslos laterales o las zonas suprascapulares que drenan en los ganglios linfáticos regionales (véanse los anexos 6 y 7). Para la administración intramuscular, la vacuna debe inyectarse en el músculo deltoides para adultos y niños de ≥ 2 años de edad; para niños de < 2 años, se recomienda el muslo anterolateral (véase el anexo 7). La vacuna contra la rabia no debe administrarse en el área de los glúteos, ya que la inducción de una respuesta inmunológica adecuada es menos confiable. La selección del sitio se basa en el grado de privacidad que se puede proporcionar y en la aceptación sociocultural.

Una dosis intradérmica es 0,1 mL de vacuna, y una dosis intramuscular es un vial entero de vacuna, independientemente del tamaño del vial. El día 0 es la fecha de administración de la primera dosis. En la medida de lo posible, los esquemas de vacunación deben completarse en el tiempo estipulado; sin embargo, no es necesario reiniciar la serie si las dosis no se administran en el esquema exacto, ya que es poco probable que las variaciones de unos pocos días afecten la respuesta a la vacunación. Las vacunas y las inmunoglobulinas antirrábicas se pueden utilizar durante el embarazo y la lactancia.

8.2 Profilaxis previa a la exposición

La PrEP se recomienda para las personas que están en alto riesgo de exposición a la rabia o al lyssavirus de los murciélagos debido a su ocupación, viaje (véase la sección 8.8) o residencia en un entorno endémico con acceso limitado a una PEP oportuna y adecuada. La PrEP evita la administración de inmunoglobulina antirrábica después de una mordedura. La memoria inmunológica inducida por la vacuna es probablemente de por vida si se administra profilaxis después de la exposición. Los datos publicados indican que no se requieren dosis periódicas de refuerzo de la vacuna después de la vacunación primaria contra la rabia, excepto como precaución adicional para las personas cuya ocupación las pone en riesgo continuo o frecuente de exposición (véase la sección 8.2).

En el cuadro 6 se ofrece una visión general de los esquemas de PrEP recomendados por la OMS. Para ahorrar costos, la PrEP intradérmica debe administrarse a un número suficiente de personas en la misma sesión, de modo que los viales abiertos se utilicen en un plazo de 6 a 8 horas. Hay pruebas que apoyan la vacunación de un solo día para las personas sanas de 5 a 47 años de edad, ya sea mediante una vacunación intradérmica en dos sitios o una dosis intramuscular en el día 0 (6 a 9). La vacunación de un solo día antes de la exposición debe considerarse sólo cuando el tiempo no permita la PrEP de dos consultas y antes de viajar a áreas con fácil acceso a las vacunas antirrábicas en caso de exposición; la segunda dosis debe administrarse al regreso o tan pronto como sea posible. En caso de exposición antes de la segunda dosis, se debe administrar una PEP completa. No existen pruebas de que el cebado en un solo día sea adecuado para inducir la inmunidad a largo plazo (> 1 año).

Tabla 6. Esquemas profilácticos previos a la exposición alternativos y recomendados por la OMS

Esquema de PrEP	Duración del curso	Número de sitios de inyección por consulta clínica (días 0, 3, 7, 14, 21-28)	Referencias
<i>Esquema intradérmico recomendado por la OMS</i>			
Dos consultas	7 días	2-0-2-0-0	1-4
<i>Esquema intramuscular recomendado por la OMS</i>			
Dos consultas	7 días	1-0-1-0-0	4, 5
<i>PrEP bajo circunstancias específicas</i>			
Consulta única, intradérmica	1 día	2-0-0-0-0	6-9
Una sola consulta, intramuscular	1 día	1-0-0-0-0	6-9

Por lo general, no se espera una respuesta inmunitaria efectiva en los primeros 7 días después de la primera dosis de la vacuna. Por lo tanto, las personas expuestas a la rabia durante esos días deben recibir un tratamiento completo de PEP, incluyendo inmunoglobulina antirrábica (para la exposición a la categoría III). Las personas que descontinuaron una serie de PEP después de la administración de al menos dos dosis de la vacuna deben considerarse vacunadas antes de la exposición.

8.2.1 Recomendaciones para la administración ocupacional y programática de la PrEP

El riesgo de una exposición depende de la naturaleza de la exposición, el contexto epidemiológico y la accesibilidad de las sustancias biológicas para la PEP. La PrEP está indicada para las personas que están en riesgo de exposición ocupacional, en particular los trabajadores de la salud animal; los profesionales médicos que atienden regularmente a las personas con rabia pueden considerar la PrEP. Las personas que trabajan en laboratorios con altas concentraciones de virus de la rabia o lyssavirus vivos deben someterse a pruebas de anticuerpos cada 1 o 2 años para controlar los niveles con el fin de detectar una exposición inadvertida. El supervisor del laboratorio o el empleador es responsable de evaluar el riesgo relativo de exposición y de realizar un seguimiento adicional de la inmunidad de los trabajadores del laboratorio. Las pruebas serológicas y la vacunación de refuerzo se recomiendan sólo si el riesgo de exposición al virus de la rabia continúa. Si no se dispone de pruebas serológicas, podría considerarse la posibilidad de aplicar una vacuna de refuerzo de rutina antes de la asignación a un puesto de trabajo de riesgo; sin embargo, se recomiendan las inyecciones periódicas de refuerzo como medida de precaución adicional sólo para las personas cuya ocupación las pone en riesgo continuo o frecuente de exposición; se prefiere el monitoreo de anticuerpos, de estar disponible. Los profesionales que no corren un riesgo continuo de exposición, como determinados veterinarios y funcionarios de sanidad animal, deben someterse a un monitoreo serológico cada dos años. Como la inmunidad inducida por la vacuna persiste en la mayoría de los casos durante décadas, se recomendaría la vacunación de refuerzo sólo si los títulos de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia caen a < 0,5 UI/mL.

La PrEP para poblaciones enteras no es rentable en la mayoría de los entornos y, por lo tanto, no se recomienda; sin embargo, la PrEP a gran escala debe considerarse en entornos remotos con acceso limitado a la PEP si la incidencia anual de mordeduras de perro es superior al 5% o si la exposición a los murciélagos vampiros es prevalente. La decisión debe basarse en pruebas epidemiológicas sólidas y en el contexto local. La PrEP no debe desviar la atención de las campañas esenciales de vacunación masiva de perros para controlar la enfermedad en su origen (véase la sección 9).

Las dosis de refuerzo de las vacunas antirrábicas no son necesarias para las personas que viven o viajan a áreas de alto riesgo que han recibido una serie primaria de PrEP o PEP.

8.2.2 PrEP para personas inmunocomprometidas

Las personas con inmunodeficiencia documentada deben ser evaluadas individualmente. El lavado a fondo y la antisepsia de la herida son de suma importancia, y los pacientes inmunodeficientes deben recibir un esquema de PrEP intradérmica o intramuscular, como se muestra en el cuadro 6, además de una tercera administración de la vacuna en los días 21-28. Se considera que los pacientes inmunodeficientes que son controlados clínicamente y bien tratados, como las personas infectadas por el VIH que reciben terapia antirretroviral, no están inmunocomprometidos y han demostrado que responden a la vacuna contra la rabia y a otras vacunas de la misma manera que las personas sanas (10). En caso de exposición, se recomienda un curso completo de PEP, incluyendo inmunoglobulina antirrábica.

8.3 Profilaxis posterior a la exposición

Las personas con exposiciones de la categoría II o III de la OMS (véase la sección 8.3.1 y el anexo 8) deben recibir la PEP sin demora como procedimiento de emergencia. La PEP consiste en los siguientes pasos.

1. Todas las heridas por mordeduras y arañazos deben ser atendidas tan pronto como sea posible después de la exposición; es necesario lavar y enjuagar la herida a fondo con jabón y abundante agua durante aproximadamente 15 minutos. Cuando esté disponible, se debe aplicar una preparación tópica viricida en la herida. Se desaconseja enérgicamente la aplicación de remedios locales.
2. La RIG debe administrarse para exposiciones severas de categoría III. Las heridas que requieren sutura deben suturarse sin apretarse y sólo después de la infiltración de RIG en la herida, además del cuidado adecuado de la herida y de los refuerzos contra el tétanos, si corresponde.
3. Inmediatamente después de la exposición debe administrarse una serie de vacunas antirrábicas potentes y eficaces que cumplan con las recomendaciones de la OMS (véase la sección 8.3.4).

8.3.1 Evaluación de la sospecha de exposición al virus de la rabia

Categorías de exposición y PEP (véase también el anexo 8)

En los países o zonas enzoóticos para la rabia, la exposición a animales domésticos o silvestres con sospecha, probabilidad o confirmación de rabia se clasifica como sigue:

- categoría I: tocar o alimentar a un animal o lametazos sobre la piel intacta: sin exposición; no se indica PEP;
- categoría II: mordiscos de piel descubierta, arañazos o abrasiones menores sin sangrado: exposición; se indica PEP con vacuna; debe tratarse como categoría III si la exposición fue a un murciélago; y
- categoría III: mordeduras o arañazos transdérmicos simples o múltiples, contaminación de las membranas mucosas con saliva procedente de lametazos, lametazos sobre piel lesionada, exposición por contacto directo con murciélagos: exposición grave; se indica PEP con vacuna y RIG.

Para las exposiciones de las categorías II y III, el tratamiento local completo de las heridas (véase la sección 8.3.1) es de suma importancia. El período de incubación de la mayoría de los casos es de 2-3 meses, mientras que el 2-3% de los casos han tenido un período de incubación > 1 año, con un caso excepcional de 8 años (11, 12).

Por lo tanto, cuando el suministro de PEP es limitado, puede reservarse para la exposición sospechosa y probable dentro de los últimos 12 meses. En caso de exposición a un animal que se haya confirmado que tiene rabia, debe administrarse la vacuna antirrábica independientemente del tiempo transcurrido desde la exposición, incluso si la exposición se notifica años después.

Evaluación del riesgo de exposición potencial al virus de la rabia

Las mordeduras, los lametazos y los arañazos, particularmente de los perros, son extremadamente comunes, y la incidencia anual de mordeduras reportada es de 0,1 a 5% en todo el mundo (13-15). Incluso en entornos endémicos de rabia canina, la mayor parte de la exposición a animales domésticos no es a animales rabiosos (16), aunque la proporción varía según el entorno y no se reporta lo suficiente. Las tasas de exposición al virus de la rabia entre las personas que buscan atención médica pueden estar influenciadas por el comportamiento cultural de búsqueda de atención de salud, la capacidad de vigilancia de la rabia y la epidemiología local; los programas nacionales contra la rabia deberían considerar la evaluación rutinaria de los sistemas de vigilancia de la rabia para mejorar la comprensión del riesgo de rabia por parte de los animales que muerden. La determinación de si se ha producido una exposición al virus de la rabia debe incluir la consideración de factores tales como:

- la epidemiología de la rabia en el país;
- la gravedad de la exposición (véase la sección 8.3.2);
- las especies y características clínicas del animal (véanse las definiciones de rabia animal en la sección 11);
- el estado de vacunación del animal (perros y gatos);
- la disponibilidad del animal para la observación (perros y gatos); y
- los resultados de las pruebas de laboratorio.

Cuando sea posible, el riesgo presentado por el animal deberá ser evaluado por personal capacitado familiarizado con los signos clínicos de la rabia en animales (cuadro 7). Los programas con tales mecanismos de respuesta integrados después de la exposición reportada a la rabia animal se denominan programas de "gestión integrada de casos de mordedura" (véase la sección 11). Pueden mejorar la detección de individuos expuestos al virus de la rabia, aumentar la adherencia a las recomendaciones de vacunación y reducir la administración innecesaria de la vacuna o RIG (16, 17). El riesgo de que los animales silvestres que actúan de forma inusual tengan rabia puede ser elevado y debe evaluarse en relación con la sospecha de exposición en el contexto de la epidemiología local (18).

Cuadro 7. Matriz para determinar el riesgo de exposición al virus de la rabia, por tipo de exposición y características del perro

Exposición	Probabilidad de rabia según categoría clínica de la mordedura (%)	Capacidad de vigilancia limitada						Capacidad de vigilancia avanzada		
		Perro sintomático (%)	Perro muerto en el seguimiento (%)	Mordedura de perro no provocada (%)	Perro callejero (%)	Perro mordió a varias personas (%)	Perro no vacunado (%)	Perro sano y disponible para la observación (%)	Perro sano 10 días después de la mordedura (%)	Resultado negativo de las pruebas (%)
Mordedura en la cabeza o el cuello	45,00	27,99	17,87	6,75	6,26	4,77	2,12	0,04	0,00	0,00
Múltiples heridas graves por mordedura	27,50	17,11	10,92	4,13	3,82	2,92	1,29	0,02	0,00	0,00
Mordeduras de niños pequeños	27,50	17,11	10,92	4,13	3,82	2,92	1,29	0,02	0,00	0,00
Mordeduras en las extremidades	5,00	3,11	1,99	0,75	0,70	0,53	0,24	0,00	0,00	0,00
Mordeduras menores (no hay ruptura en la piel)	,00	0,62	0,40	0,15	0,14	0,11	0,05	0,00	0,00	0,00
Categoría II	1,00	0,62	0,40	0,15	0,14	0,11	0,05	0,00	0,00	0,00
Probabilidad de rabia (%)		62,20	39,70	15,00	13,90	10,60	4,70	0,08	0,00	0,00

Fuente: referencia 19, con permiso

Riesgo calculado como el producto de la probabilidad de que el perro tuviera rabia y la probabilidad de que, si tuviera rabia, la gravedad de la exposición provocaría la muerte.

Además de los criterios mencionados anteriormente, la PEP puede ser indicada para aliviar la carga psicológica del miedo a la rabia en las víctimas de mordeduras de animales y sus familiares. Se debe sospechar que los animales a los que los seres humanos han estado expuestos y que no están disponibles para su evaluación u observación tienen rabia, y se debe instituir inmediatamente la PEP. La exposición de la cara o el cuello y la exposición de los niños pequeños puede resultar en un período de incubación más corto, y la PEP debe administrarse inmediatamente si se considera que es probable que el animal tenga rabia. Las personas expuestas a animales que se ajustan a las definiciones de animales sospechosos, probables o confirmados de estar rabiosos deben iniciar la PEP inmediatamente. Cuando sea posible, los animales que cumplan con la definición de caso sospechoso o probable deberán ser sacrificados con humanidad y el cuerpo deberá ser sometido a pruebas de detección de la rabia. Si las pruebas de laboratorio son negativas o si el animal permanece sano durante un período de observación o cuarentena de 10 días, se puede suspender la PEP. Las personas que han recibido al menos dos dosis (intradérmica o intramuscular) de una vacuna de cultivo celular en un horario apropiado antes de la interrupción deben ser consideradas como que han recibido PrEP (véase la sección 8.2).

Por lo general, los perros, gatos y hurones domésticos que están disponibles para su evaluación, son considerados sanos por un profesional calificado y pueden ser observados durante 10 días, representan un riesgo muy bajo (20). Si el animal no se ajusta a la definición de caso sospechoso y está disponible para la observación, la herida debe lavarse a fondo y el paciente debe recibir asesoramiento sobre la prevención de la rabia, pero la PEP puede retrasarse durante el período de observación. Si el animal muere, se escapa o presenta síntomas consistentes con la rabia durante el período de observación, se debe instituir inmediatamente la PEP. La profilaxis posterior a la exposición sólo debería retrasarse cuando exista un programa de vigilancia avanzada, en el que profesionales capacitados puedan evaluar la rabia animal de manera oportuna y exista una capacidad de laboratorio confiable (cuadro 8).

Cuadro 8. Recomendaciones para la PEP para la rabia en base a la capacidad de vigilancia

Programa de vigilancia de la rabia	Descripción del programa	¿Cuándo iniciar la PEP?	¿Cuándo discontinuar la PEP?
Sin vigilancia de rutina	No hay profesionales capacitados capaces de evaluar a los animales para detectar la rabia No hay capacidad de laboratorio para el análisis oportuno de las muestras	Inicie la PEP inmediatamente	No interrumpa la PEP, a menos que un profesional capacitado haya confirmado que el animal está sano 10 días después de la mordedura.
Vigilancia limitada	En algunas comunidades hay profesionales capacitados capaces de evaluar a los animales para detectar la rabia. Existe capacidad de laboratorio, pero las pruebas y los informes pueden retrasarse.	Inicie la PEP inmediatamente.	No interrumpa la PEP, a menos que las pruebas en un laboratorio calificado den resultados negativos. o Un profesional capacitado ha confirmado que el animal está sano 10 días después de la mordedura.
Vigilancia avanzada (es decir, gestión integrada de casos de mordedura)	En la comunidad en la que se produjo la exposición hay profesionales capacitados capaces de evaluar a los animales para detectar la rabia de manera consistente y confiable. Existe capacidad de laboratorio y puede analizar muestras e informar de los resultados de forma fiable a los pocos días de la mordedura.	Inicie la PEP inmediatamente en caso de mordeduras en la cabeza, el cuello, otros sitios altamente innervados, heridas múltiples o profundas y en caso de mordeduras en niños. ^a Cuando el animal está disponible y un profesional capacitado determina que presenta un bajo riesgo, la PEP puede retrasarse.	No interrumpa la PEP, a menos que las pruebas en un laboratorio calificado den resultados negativos. o Un profesional capacitado ha confirmado que el animal está sano 10 días después de la mordedura.

^a Debido a su baja estatura y mayor riesgo de exposición severa, los niños deben recibir PEP inmediatamente.

Cuando se ha identificado a un animal con sospecha, probabilidad o confirmación de que tiene rabia (véase la sección 11), se debe realizar inmediatamente una evaluación retrospectiva del riesgo para identificar a todas las personas que puedan haber estado expuestas al mismo animal, y se les debe administrar PEP. Los perros, gatos y hurones domésticos deben considerarse infecciosos durante los 10 días anteriores a la aparición de los síntomas y durante toda la enfermedad clínica (21, 22). Los períodos infecciosos de otros animales no están bien caracterizados y se recomienda una investigación clínica más conservadora de 14 días. Se debe realizar una evaluación retrospectiva cuando se identifique un caso de rabia en humanos, y se debe administrar PEP a las personas que estuvieron expuestas al animal responsable del caso humano, incluso meses después.

Por lo general, la PEP no es necesaria para las personas que sufren mordeduras de animales, arañazos y otros contactos (excepto con murciélagos) en una zona libre de rabia terrestre, lo que se confirma con

una vigilancia adecuada de la rabia; sin embargo, la decisión debe basarse en una evaluación del riesgo realizada por un profesional médico conocedor de la epidemiología local de la rabia.

Las recomendaciones que se dan aquí son una guía general; pueden adaptarse a cada situación y entorno, por ejemplo, cuando no se puede obtener un historial fiable de exposición, como en el caso de un bebé, y en zonas donde la rabia es una enfermedad enzoótica y no se dispone fácilmente de una observación de seguimiento del animal que muere o de pruebas de laboratorio.

8.3.2 Vías de exposición atípicas

No se ha confirmado la transmisión de la rabia de humano a humano, excepto en el caso de los trasplantes y en un solo caso de probable transmisión perinatal (23, 24). Por lo tanto, la decisión de administrar PEP a las personas que han estado expuestas a personas con rabia debe tener en cuenta el bajo riesgo y no debe poner en peligro el suministro de vacunas o RIG para las personas con exposición de categoría II o III a animales con sospecha de rabia (23). Sin embargo, el virus de la rabia puede encontrarse en la saliva, las lágrimas y los tejidos nerviosos de las personas con rabia, lo que representa una ruta teórica de transmisión. Si la exposición a materiales infecciosos de las categorías II o III se produjo durante el período infeccioso, las personas expuestas deberán ser tratadas en consecuencia. Las investigaciones de contacto deben realizarse con profesionales médicos y otras personas que puedan haber tenido contacto cercano con el caso. Ejemplos de posibles vías de exposición de persona a persona incluyen la exposición a mordeduras y mucosas a materiales infecciosos durante procedimientos médicos, besos o contacto íntimo. No se dispone de información sobre el riesgo de transmisión de la rabia a través de la lactancia materna, pero la patobiología y la epidemiología indican que no existe ningún riesgo relevante para la salud pública.

Los casos de rabia humana debidos a la exposición al virus de la rabia que no sea a través de una mordedura son extremadamente raros. Sin embargo, la rabia puede transmitirse por ingestión de animales infectados experimentalmente; no obstante, no se han documentado casos humanos derivados del consumo de carne cruda de un animal rabioso (25, 26). No es aconsejable consumir la carne de un animal rabioso, sobre todo si es cruda. Se debe considerar la PEP para las personas que tienen una exposición de categoría II o III (véase la sección 8.3.1) debido al procesamiento de la carne de un animal rabioso.

El virus de la rabia infeccioso no se ha aislado de la leche de vacas rabiosas, y no se han atribuido casos de rabia humana al consumo de leche cruda. Aunque no se recomienda beber leche cruda de un animal rabioso, no hay evidencia de que esto resulte en exposición al virus de la rabia, y no se recomienda la PEP. La leche que ha sido pasteurizada no presenta ningún riesgo de transmisión del virus de la rabia.

Las mordeduras de animales silvestres, en particular de monos, son normales cuando las personas los alimentan o manipulan su comida y cuando el animal está amenazado, acorralado o atrapado. Estas situaciones deben evitarse para reducir el uso innecesario de PEP. La rabia es muy poco común en roedores (27), y no se han reportado casos de rabia humana debido a mordeduras de roedores.

Rara vez se puede contraer la rabia por inhalación de aerosoles que contengan virus en laboratorios en los que se manipulen materiales que contengan el virus de la rabia vivo altamente concentrado o en cuevas con una alta densidad de murciélagos infectados por la rabia (28). Las especies de carnívoros y murciélagos silvestres (*Carnivora* y *Chiroptera*) presentan un mayor riesgo de transmisión de la rabia que otras especies silvestres, ya que son los reservorios del virus de la rabia (18).

8.3.3 Tratamiento local de heridas

El tratamiento local oportuno de todas las heridas por mordeduras y arañazos es un paso importante en la PEP. Los procedimientos de primeros auxilios recomendados incluyen el lavado inmediato y completo de todas las heridas con agua y jabón y la aplicación de povidona yodada u otra sustancia con actividad virucida. Si no se dispone de jabón o de un agente virucida, la(s) herida(s) debe(n) ser lavada(s) a fondo con agua. Los ojos y la mucosa deben enjuagarse a fondo con agua. A las

personas que viven en áreas endémicas de rabia se les debe enseñar un tratamiento local sencillo para las heridas y se les debe advertir que no utilicen procedimientos que puedan contaminar o agrandar aún más la herida.

Una herida sangrante en cualquier sitio indica una exposición potencialmente severa y debe ser infiltrada con RIG equina o humana. La mayoría de las heridas por mordeduras graves se tratan mejor con un apósito diario, seguido de una sutura secundaria cuando sea necesario. Si no se puede evitar la sutura después de la limpieza de la herida, primero se debe infiltrar completamente la(s) herida(s) con RIG humana o equina y retrasar la sutura durante varias horas para permitir la difusión de la inmunoglobulina a través de los tejidos antes de que se realicen suturas mínimas. Las suturas secundarias tienen menos probabilidades de infectarse y presentan mejores resultados estéticos si se realizan en condiciones óptimas. Una herida por mordedura infectada no es una contraindicación para la inyección de RIG (29). Las mordeduras en las puntas de los dedos de las manos o de los pies, en los lóbulos de las orejas, en el área nasal o en los genitales externos pueden ser inyectadas con seguridad con RIG, siempre y cuando se evite la presión excesiva, ya que esto puede causar síndromes de compresión (30). Otros tratamientos, como la administración de antibióticos y la profilaxis del tétanos, deben administrarse según sea apropiado para heridas potencialmente contaminadas.

8.3.4 Esquemas de PEP recomendados por la OMS

Dado que los entornos y las preferencias de atención clínica en los países varían, las recomendaciones de la OMS enumeran los esquemas y las alternativas preferidas para la profilaxis posterior a la exposición, todos los cuales han sido evaluados en cuanto a inmunogenicidad, protección clínica, factibilidad y rentabilidad (cuadro 9). La OMS reconoce la efectividad clínica equivalente de la vía intradérmica, y la administración intradérmica de PEP es la vía preferida y más rentable en las clínicas en las que se atiende a varios pacientes con mordeduras por semana. Las vacunas antirrábicas etiquetadas para uso intramuscular pueden utilizarse de forma segura por vía intradérmica, incluso si se trata de un uso no indicado en la etiqueta.

Para los adultos, la vacuna debe administrarse siempre en la zona del deltoides del brazo; para los niños pequeños (de menos de 2 años de edad), se recomienda la zona anterolateral del muslo (véase el anexo 7). Una dosis intradérmica corresponde a 0,1 mL de vacuna y una dosis intramuscular es un vial entero de vacuna, independientemente del tamaño del vial. El personal de atención médica debe tener cuidado de no inyectar menos de la dosis intradérmica completa de 0,1 ml debido al espacio muerto en la jeringa o en el soporte de la aguja (se pueden utilizar jeringas de insulina). El día 0 es la fecha de administración de la primera dosis de la vacuna. Las vacunas contra el virus de la rabia y las RIG se pueden utilizar durante el embarazo y la lactancia, y la PEP que salva vidas nunca se debe negar a las mujeres embarazadas o lactantes; se puede utilizar cualquiera de los esquemas de PEP recomendados por la OMS.

Cuadro 9. Esquemas alternativos de profilaxis posterior a la exposición aprobados por la OMS

Esquema de PEP	Duración del curso	Número de sitios de inyección por consulta clínica (días 0, 3, 7, 14, 21-28)	Referencia
<i>Esquema intradérmico recomendado por la OMS</i>			
1 semana, dos sitios	7 días	2-2-2-0-0	^a
<i>Esquema intramuscular recomendado por la OMS</i>			
2 semanas	14-28 días	1-1-1-1-0	31
3 semanas	21 días	2-0-1-0-1	32
<i>Esquemas intradérmicos inmunogénicos alternativos</i>			
1 mes, dos sitios	≤ 28 días	2-2-2-0-2	33
1 mes, cuatro sitios simplificados	≤ 28 días	4-0-2-0-1	34, 35
1 semana, cuatro sitios	7 días	4-4-4-0-0	36-38

^a Tarantola et al. Intradermal rabies post-exposure prophylaxis can be abridged with no measurable impact on clinical outcome in Cambodia, 2003–2014 (manuscrito en preparación).

La evidencia de un estudio observacional sugiere que se deben permitir cambios en el producto de la vacuna contra la rabia y/o en la vía de administración en circunstancias inevitables para asegurar la finalización de un programa de PEP (39). No es necesario reiniciar la PEP, y se debe adoptar el calendario de la nueva vía de administración.

8.3.5 PEP de la rabia para personas inmunocomprometidas

Muchas circunstancias conducen a la inmunosupresión y diferentes vías inmunorreguladoras a una respuesta inmunitaria comprometida. En la mayoría de los casos, no es posible determinar la fuente o la gravedad de la inmunosupresión cuando los pacientes consultan por PEP. Sin embargo, si la afección está bien controlada, como en el caso de los pacientes con VIH que están bajo tratamiento y seguimiento, es probable que los individuos respondan a la vacuna de la misma manera que las personas que no están gravemente inmunocomprometidas o que están sanas, como se observa en los estudios realizados para las vacunas de rutina (10).

La experiencia clínica sugiere que, siempre que sea posible, se deben utilizar las mejores opciones de PEP disponibles (el esquema más inmunogénico, vacunas y RIG de alta calidad), independientemente de la vía de administración de la vacuna. En pacientes inmunocomprometidos, la limpieza minuciosa y exhaustiva de las heridas como primeros auxilios para las víctimas de mordeduras es de suma importancia. Cuando sea factible, la respuesta de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia debe determinarse 2-4 semanas después de la vacunación para evaluar si se requiere una dosis adicional de la vacuna. Si es posible, se debe consultar a un especialista en enfermedades infecciosas o al médico tratante del paciente con conocimientos especializados o el historial de la enfermedad del paciente. La amplia variación en las causas de un sistema inmunológico comprometido y la limitada información disponible indican la necesidad de estudios específicos.

8.3.6 PEP de la rabia para personas previamente inmunizadas

Para los pacientes expuestos o reexpuestos que pueden documentar PrEP o PEP completa previa y las personas que descontinuaron una serie de PEP después de al menos dos dosis de la vacuna contra la rabia, se aplica lo siguiente:

- no se indica RIG;
- administración intradérmica de PEP:

- administración de la vacuna intradérmica en un solo sitio en los días 0 y 3; o
- administración de la vacuna intradérmica en cuatro sitios sólo el día 0; y
- administración intramuscular en un solo sitio de un vial completo de la vacuna en los días 0 y 3.

Las personas que no pueden documentar una PEP previa equivalente a la PrEP o una PrEP completa deben recibir una PEP completa, incluyendo RIG si se indica.

8.4 Uso de inmunoglobulinas antirrábicas para la inmunización pasiva

El papel de la RIG en la inmunización pasiva es proporcionar anticuerpos neutralizantes en el lugar de la exposición antes de que los pacientes empiecen a producir sus propios anticuerpos como resultado de la vacunación. Por lo tanto, la RIG debe administrarse a todos los pacientes con una exposición de categoría III cuando haya suministros disponibles, excepto a aquellos que recibieron PrEP, como se describe en la sección 8.2. Cuando no se puede garantizar el acceso a la RIG para todas las personas con una exposición de categoría III, se puede utilizar con moderación y priorizar para las personas con mayor riesgo, teniendo en cuenta otros factores de alto riesgo (véase la sección 8.3.4). La vacuna debe administrarse independientemente de la disponibilidad de RIG.

La RIG se administra una sola vez, de preferencia en el momento o tan pronto como sea posible después del inicio de la vacunación posterior a la exposición. No está indicada más allá del séptimo día después de la primera dosis de la vacuna antirrábica, independientemente de si las dosis se recibieron en los días 3 y 7, puesto que ya se ha iniciado una respuesta activa de anticuerpos a la vacuna antirrábica, lo que representaría un desperdicio de RIG. La dosis máxima de RIG humana es de 20 UI/kg de peso corporal, mientras que la de inmunoglobulina equina y productos F(ab')₂ es de 40 UI/kg de peso corporal.

La dosis completa de inmunoglobulina, o tanto como sea anatómicamente posible (pero evitando el posible síndrome compartimental), debe ser infiltrada con cuidado en o tan cerca como sea posible de la(s) herida(s) o sitio(s) de exposición. Las pruebas indican que la inyección intramuscular del volumen restante de RIG a una distancia de la herida no proporciona ninguna o muy poca protección adicional contra la rabia en comparación con la infiltración de la herida sola (40-43). Sin embargo, si hay una alta probabilidad de que haya pequeñas heridas adicionales (por ejemplo, si un niño no informa de todas las heridas), si la exposición fue a murciélagos o si la exposición fue a través de una mordedura, se indica la inyección del volumen restante de RIG intramuscularmente lo más cerca posible del presunto lugar de exposición, al grado que sea anatómicamente factible. Lo mismo se aplica a la exposición de la mucosa sin herida, y se puede considerar el enjuague con RIG. En caso de sospecha de exposición al virus de la rabia en aerosoles, se recomienda una inyección intramuscular de RIG.

No se recomienda el uso de la misma jeringa o mezclar la vacuna contra la rabia y la RIG. Para heridas graves y múltiples, que requieren más inmunoglobulina que la dosis máxima, el producto puede diluirse con solución salina normal estéril hasta un volumen suficiente para una infiltración eficaz y segura de todas las heridas.

En 2017 se obtuvo la licencia de un producto de anticuerpos monoclonales (mAb) en la India y actualmente se utiliza allí en entornos clínicos. Dependiendo del contexto geográfico y epidemiológico, se recomienda el uso de mAb como alternativa a la RIG. La OMS recomienda que se mantenga un registro para monitorear el uso clínico y los resultados de los productos de mAb para la PEP de la rabia.

8.5 Contraindicaciones y precauciones a tomar para la profilaxis posterior a la exposición

No hay contraindicaciones para la PEP. La PEP puede administrarse de forma segura a lactantes, mujeres embarazadas e individuos inmunocomprometidos, incluidos los niños con VIH/SIDA. Debe administrarse según lo indique la naturaleza de la exposición en un entorno en el que el personal esté adecuadamente formado en su administración y en el manejo de posibles reacciones adversas, como en el caso de cualquier otra vacunación.

Como para todas las vacunas, los receptores deben ser mantenidos bajo supervisión médica durante al menos 15-20 minutos después de la vacunación. Una reacción grave previa a cualquier componente de una vacuna contra la rabia es una contraindicación para el uso de la misma vacuna contra la PrEP o la PEP, y el producto de la vacuna debe ser cambiado.

8.6 Limitaciones del suministro

Los gobiernos y las agencias responsables deben promulgar regulaciones para asegurar que todas las personas con exposición sospechosa, probable o confirmada a la rabia cuenten con una PEP adecuada administrada por personal competente, incluso en el sector privado. La administración intradérmica debe incluirse en las recomendaciones de todos los países. Cuando sea posible, se debe estudiar la relación costo-efectividad para determinar los mejores métodos de acceso a las vacunas antirrábicas y biológicas (44-47).

En lugares donde no hay acceso regular a vacunas y RIG o donde la oferta es insuficiente para satisfacer la demanda, podría ser necesario considerar desviar los insumos a personas con exposición de alto riesgo. Si se dispone de una cantidad limitada de RIG, se debe dar prioridad a los pacientes expuestos sobre la base de los siguientes criterios:

- múltiples mordidas;
- heridas profundas;
- mordeduras en partes del cuerpo altamente inervadas, como la cabeza, el cuello y las manos;
- inmunodeficiencia severa;
- mordeduras de un animal con rabia confirmada o probable; y
- una mordedura, arañazo o exposición de las membranas mucosas de un murciélago.

Restringir la RIG o la vacuna a personas con exposición de alto riesgo a la rabia puede poner en peligro a las personas con exposición de menor riesgo y debe considerarse cuidadosamente antes de su implementación. La evaluación del riesgo asociado con los animales con sospecha de rabia, tal como se describe en la sección 8.3.1, puede reducir el uso innecesario de los productos biológicos para la rabia y debe considerarse cuando el suministro de RIG y/o vacunas no puedan satisfacer la demanda.

8.7 Viajes a países y zonas afectados por la rabia e indicaciones para la profilaxis previa a la exposición

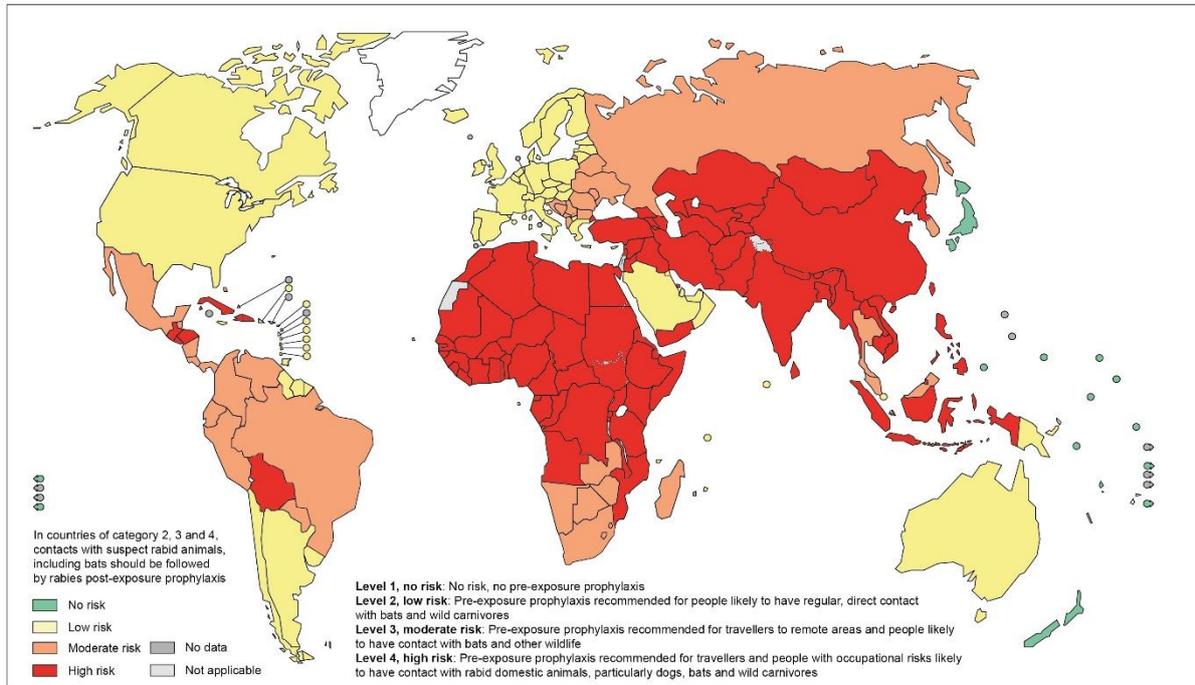
Se recomienda a los viajeros que evalúen el riesgo individual de exposición al virus de la rabia, teniendo en cuenta: la lejanía del lugar de destino, la epidemiología de la rabia predominante y la duración acumulada de la estancia en entornos endémicos. Se debe considerar la PrEP para los viajeros que tendrán amplias actividades al aire libre en áreas rurales remotas y en las que no se garantiza una PEP adecuada en el momento oportuno. También se debe considerar la PrEP para las personas que participan regularmente en actividades como la espeleología que pueden conducir al contacto directo con los murciélagos. Los viajeros a países y zonas afectados por la rabia deben ser conscientes del riesgo de rabia y de la necesidad de buscar la PEP si están expuestos.

Los viajeros a países y zonas afectados por la rabia deben evitar el contacto con animales en libertad, especialmente perros, gatos y monos, y con animales silvestres en libertad y en cautiverio. Para las personas que visitan cuevas habitadas por murciélagos, la exposición casual al aire de las cuevas no es una preocupación, pero se debe advertir a los que las visitan que no manipulen murciélagos. El contacto físico con los murciélagos debe ser seguido de una PEP (véase la sección 8.3.1).

En la figura 4 se muestran cuatro categorías de países y zonas, desde ningún riesgo hasta un riesgo bajo, moderado y alto de circulación del virus de la rabia y otros lyssavirus. La categorización se basa en las principales especies de animales huéspedes o transmisores y en las especies de lyssavirus implicadas (para un mapa de la endemicidad de la rabia canina, véase la sección 2) y en la disponibilidad de datos de vigilancia fiables y basados en laboratorio sobre las especies del reservorio. También se

tuvo en cuenta el acceso a una atención médica adecuada y la disponibilidad de vacunas antirrábicas e inmunoglobulinas.

Figura 4. Países y zonas clasificados como de riesgo nulo, bajo, medio y alto de circulación del virus de la rabia y otros lyssavirus



Nota del traductor

Traducción de textos de la Figura 4:

<p>Colour code legend: green = no risk – yellow = low risk; orange = medium risk; red = high risk</p>	<p>Leyenda del código de color: verde = sin riesgo - amarillo = bajo riesgo; naranja = riesgo medio; rojo = alto riesgo</p>
<p>In countries of category 2, 3 and 4, contacts with suspect rabid animals, including bats should be followed by rabies post-exposure prophylaxis</p>	<p>En los países de las categorías 2, 3 y 4, los contactos con animales sospechosos de rabia, incluidos los murciélagos, deben ir seguidos de profilaxis post-exposición a la rabia</p>
<p>Level 1, no risk: No risk, no pre-exposure prophylaxis</p>	<p>Nivel 1, sin riesgo: sin riesgo, sin profilaxis previa a la exposición</p>
<p>Level 2, low risk: Pre-exposure prophylaxis recommended for people likely to have regular, direct contact with bats and wild carnivores</p>	<p>Nivel 2, bajo riesgo: se recomienda la profilaxis previa a la exposición para las personas que puedan tener contacto directo y regular con murciélagos y carnívoros salvajes</p>
<p>Level 3, medium risk: Pre-exposure prophylaxis recommended for travellers to remote areas and people likely to have contact with bats and other wildlife</p>	<p>Nivel 3, riesgo medio: profilaxis previa a la exposición recomendada para viajeros a zonas remotas y personas que puedan tener contacto con murciélagos y otros animales salvajes</p>
<p>Level 4, high risk: Pre-exposure prophylaxis recommended for travellers and people with occupational risks likely to have contact with rabid domestic animals, particularly dogs, bats and wild carnivores</p>	<p>Nivel 4, alto riesgo: profilaxis previa a la exposición recomendada para viajeros y personas con riesgos laborales que puedan tener contacto con animales domésticos rabiosos, particularmente perros, murciélagos y carnívoros salvajes</p>

Tanto en las zonas sin riesgo como en las de bajo riesgo, la atención médica adecuada, la vacuna y las inmunoglobulinas antirrábicas son accesibles de manera oportuna, y se dispone de datos fiables de vigilancia en laboratorio. En las zonas de riesgo medio y alto, el acceso a una atención médica

adecuada, a las vacunas e inmunoglobulinas antirrábicas depende del entorno local y no son accesibles de manera oportuna en todo el país; se dispone de datos parciales de vigilancia basados en laboratorio, pero es posible que no abarquen todas las especies de reservorios ni todos los entornos geográficos del país.

Los certificados sugeridos para la vacunación contra la rabia antes y después de la exposición figuran en el anexo 9.

8.8 Educación para prevenir las mordeduras

Se llevan a cabo programas para prevenir las mordeduras de perros con el fin de reducir el riesgo de rabia, ahorrar los costos de la PEP y el cuidado de las heridas, eliminar el trauma de las mordeduras de perros y restablecer relaciones sanas entre perros y seres humanos. Los metanálisis indican que los programas de educación para prevenir las mordeduras tienen un éxito moderado en cuanto a afectar el comportamiento de los niños (48, 49), aunque la calidad de las pruebas es baja. Actualmente, no hay evidencia directa de que tales programas afecten las tasas de mordedura de perros. El comportamiento humano hacia los perros es el resultado de una compleja interacción entre el conocimiento, la emoción y la experiencia (19, 50), y la educación para prevenir las mordeduras de perros es más efectiva cuando se trata de perros vivos. La complejidad de esta educación significa que es probable que los programas requieran más tiempo y recursos que la educación sobre otros aspectos de la rabia.

Se deben considerar cuidadosamente los costos y beneficios de los componentes de un programa integral de educación sobre la rabia. Se recomienda que se realicen encuestas de conocimientos, actitudes y prácticas para determinar cada etapa de los programas de educación sobre la rabia. Dependiendo del entorno, la prevención de la mordedura también puede incluir educación sobre la conducta en áreas donde la rabia circula en la fauna silvestre, con especial énfasis en no tocar o manipular a los murciélagos.

8.9 Referencias

1. Lau CL, Hohl N. Immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule using a purified chick embryo cell vaccine: an observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(6):427–30.
2. Mills DJ, Lau CL, Fearnley EJ, Weinstein P. The immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule – a case series of 420 travelers. *J Travel Med*. 2011;18(5):327–32.
3. Soentjens P, Andries P, Dekoninck D, Van Gucht S, Van Herreweghe Y, Van Damme P et al. Safety analysis of two different intradermal rabies primary vaccination schedules. Poster presentation PO17.19 at the 15th Conference of the International Society of Travel Medicine, Barcelona, 14–18 May 2017 (registered clinical trial at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01388985>).
4. Recuenco S, Warnock E, Osinubi MO, Rupprecht CE. A single center, open label study of intradermal administration of an inactivated purified chick embryo cell culture rabies virus vaccine in adults. *Vaccine*. 2017;35(34):4315–20.
5. Wieten RW, Leenstra T, van Thiel PP, van Vugt M, Stijns C, Goorhuis A et al. Rabies vaccinations: are abbreviated intradermal schedules the future?. *Clin Infect Dis*. 2012;56(3):414–9.
6. Khawplod P, Jaijaroenwong W, Sawangvaree A, Prakongsri S, Wilde H. One clinic visit for pre-exposure rabies vaccination (a preliminary one year study). *Vaccine*. 2012;30(19):2918–20.
7. Suandork P, Pancharoen C, Kumperasart S, Sungdee A, Pattamadilok S, Sawanpanyalert P. Accelerated neutralizing antibody response to rabies vaccination six month after a single intramuscular pre-exposure dose. Bangkok: Chulalongkorn University; 2007 (<http://cuir.car.chula.ac.th/handle/123456789/14363>).
8. Jonker EF, Visser LG. Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study. *J Travel Med*. 2017;24(5).
9. Soentjens P. Preliminary results of intradermal booster doses (two or four) during one visit at one year after a single visit intradermal pre-exposure vaccination: an open-label randomized clinical trial on rabies boostability. Free communication FC6.04 at the 15th Conference of the International Society of Travel Medicine, Barcelona, 14–18 May 2017.

10. Simani OE, Izu A, Violari A, Cotton MF, van Niekerk N, Adrian PV et al. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy. *Aids*. 2014;28(4):531–41.
11. Boland TA, McGuone D, Jindal J, Rocha M, Cumming M, Rupprecht CE et al. Phylogenetic and epidemiologic evidence of multiyear incubation in human rabies. *Ann Neurol*. 2014;75(1):155–60.
12. Baer GM. The natural history of rabies. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press; 1991.
13. Fenelon N, Dely P, Katz MA, Schaad ND, Dismer A, Moran D et al. Knowledge, attitudes and practices regarding rabies risk in community members and healthcare professionals: Pétionville, Haiti, 2013. *Epidemiol Infect*. 2017;145(8):1624–34.
14. Ponsich A, Goutard F, Sorn S, Tarantola A. A prospective study on the incidence of dog bites and management in a rural Cambodian, rabies-endemic setting. *Acta Trop*. 2016;160:62–7.
15. Sultanov AA, Abdrakhmanov SK, Abdybekova AM, Karatayev BS, Torgerson PR. Rabies in Kazakhstan. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004889.
16. Wallace RM, Reses H, Franka R, Dilius P, Fenelon N, Orciari L et al. Establishment of a canine rabies burden in Haiti through the implementation of a novel surveillance program. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(11):e0004245.
17. Lapiz SM, Miranda ME, Garcia RG, Daguro LI, Paman MD, Madrinan FP et al. Implementation of an intersectoral program to eliminate human and canine rabies: the Bohol Rabies Prevention and Elimination Project. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1891.
18. Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP, Wadhwa A, Orciari LA, Yager P et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc*. 2017;250(10):1117–30.
19. Medley AM, Millien MF, Blanton JD, Ma X, Augustin P, Crowdis K et al. Retrospective cohort study to assess the risk of rabies in biting dogs, 2013–2015, Republic of Haiti. *Trop Med Infect Dis*. 2017;2(2):14.
20. Tepsunmethanon V, Wilde H, Meslin FX. Six criteria for rabies diagnosis in living dogs. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(3):419–22.
21. Niezgodna M, Briggs DJ, Shaddock J, Rupprecht CE. Viral excretion in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) inoculated with a raccoon rabies isolate. *Am J Vet Res*. 1998;59(12):1629–32.
22. Tepsunmethanon V, Lumlerdacha B, Mitmoonpitak C, Sitprija V, Meslin FX, Wilde H. Survival of naturally infected rabid dogs and cats. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):278–80.
23. Rupprecht CE, Nagarajan T, Ertl H. Current status and development of vaccines and other biologics for human rabies prevention. *Expert Rev Vaccin*. 2016;15(6):731–49.
24. Aguèmon CT, Tarantola A, Zoumènou E, Goyet S, Assouto P, Ly S et al. Rabies transmission risks during peripartum – two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 2016;34(15):1752–7.
25. Bell JF, Moore GJ. Susceptibility of carnivora to rabies virus administered orally. *Am J Epidemiol*. 1971;93(3):176–82.
26. Wertheim HFL, Nguyen KAT, de Jong MD, Taylor WRJ, Le TV, Nguyen HH et al. Furious rabies after an atypical exposure. *PLoS Med*. 2009;6(3):e1000044.
27. Fitzpatrick JL, Dyer JL, Blanton JD, Kuzmin IV, Rupprecht CE. Rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1995–2010. *J Am Vet Med Assoc*. 2014;245(3):333–7.
28. Johnson N, Phillipotts R, Fooks AR. Airborne transmission of lyssaviruses. *J Med Microbiol*. 2006;55(6):785–90.
29. Wilde H, Bhangnada K, Chutivongse S, Siakasem A, Boonchai W, Supich C. Is injection of contaminated animal bite wounds with rabies immune globulin a safe practice? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86(1):86–8.
30. Suwansrinon K, Jaijaroensup W, Wilde H, Sitprija V. Is injecting a finger with rabies immunoglobulin dangerous? *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(2):363–4.
31. Kamoltham T, Singhsa J, Promsarane U, Sonthon P, Mathean P, Thinyoung W. Elimination of human rabies in a canine endemic province in Thailand: five-year programme. *Bull World Health Organ*. 2003;81(5):375–81.
32. Chutivongse S, Wilde H, Fishbein DB, Baer GM, Hemachudha T. One-year study of the 2-1-1 intramuscular postexposure rabies vaccine regimen in 100 severely exposed Thai patients using rabies immune globulin and Vero cell rabies vaccine. *Vaccine*. 1991;9(8):573–6.
33. Madhusudana SN, Sanjay TV, Mahendra BJ, Sudarshan MK, Narayana DH, Giri A et al. Comparison of safety and immunogenicity of purified chick embryo cell rabies vaccine (PCECV) and purified vero cell rabies vaccine (PVRV) using the Thai Red Cross intradermal regimen at a dose of 0.1 mL. *Hum Vaccin*. 2006;2(5):200–4.

34. Warrell MJ, Riddell A, Yu LM, Phipps J, Diggle L, Bourhy H et al. A simplified 4-site economical intradermal post-exposure rabies vaccine regimen: a randomised controlled comparison with standard methods. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(4):e224.
35. Ambrozaitis A, Laiškonis A, Balčiuniene L, Banzhoff A, Malerczyk C. Rabies post-exposure prophylaxis vaccination with purified chick embryo cell vaccine (PCECV) and purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in a four-site intradermal schedule (4-0-2-0-1-1): an immunogenic, cost-effective and practical regimen. *Vaccine*. 2006;24(19):4116–21.
36. Narayana A, Manoharan A, Narayan MS, Kalappa SM, Biligumba G, Haradanahalli R et al. Comparison of safety and immunogenicity of 2 WHO prequalified rabies vaccines administered by one week, 4 site intra dermal regimen (4-4-4-0-0) in animal bite cases. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(7):1748–53.
37. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wilde H, Sawangvaree A, Kumchat A, Ruksaket N et al. Postexposure rabies prophylaxis completed in 1 week: preliminary study. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):56–60
38. Sudarshan MK, Narayana DH, Madhusudana SN, Holla R, Ashwin BY, Gangaboraiah B et al. Evaluation of a one week intradermal regimen for rabies post-exposure prophylaxis: results of a randomized, open label, active-controlled trial in healthy adult volunteers in India. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(8):1077–81.
39. Ravish HS, Sudarshan MK, Madhusudana SN, Annadani RR, Narayana DH, Belludi AY et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1354–8.
40. Bharti OK, Madhusudana SN, Gaunta PL, Belludi AY. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: an alternative cost effective approach for passive immunization against rabies. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):837–42.
41. Bharti OK, Madhusudana SN, Wilde H. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: a significant saving of lives and costly RIG. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(4):762–5.
42. Madhusudana SN, Ashwin BY, Sudarshan S. Feasibility of reducing rabies immunoglobulin dosage for passive immunization against rabies: results of in vitro and in vivo studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(9):1914–7.
43. Saesow N, Chaiwatanarat T, Mitmoonpitak C, Wilde H. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin. *Acta Trop*. 2000;76(3):289–92.
44. Abbas SS, Kakkar M, Rogawski ET. Costs analysis of a population level rabies control programme in Tamil Nadu, India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(2):e2721.
45. Fitzpatrick MC, Shah HA, Pandey A, Bilinski AM, Kakkar M, Clark AD et al. One health approach to cost-effective rabies control in India. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(51):14574–81.
46. Hampson K, Cleaveland S, Briggs D. Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e982.
47. Mindekem R, Lechenne MS, Oussiguéré A, Kebkiba B, Moto DD, Alfaroukh IO et al. Cost description and comparative cost efficiency of post-exposure prophylaxis and canine mass vaccination against rabies in N'Djamena, Chad. *Front Vet Sci*. 2017;4:38.
48. Duperrex O, Blackhall K, Burri M, Jeannot E. Education of children and adolescents for the prevention of dog bite injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;15(2):CD004726.
49. Shen J, Rouse J, Godbole M, Wells HL, Boppana S, Schwebel DC. Systematic review: interventions to educate children about dog safety and prevent pediatric dog-bite injuries: a meta-analytic review. *J Pediatr Psychol*. 2016;42(7):779–91.
50. Mathews JR, Lattal KA. A behavioral analysis of dog bites to children. *J Dev Behav Pediatr*. 1994;15(1):44–52.

9. Prevención y control de la rabia en los perros

Como más del 95% de los casos de rabia humana son transmitidos por perros, el control y la eliminación de la rabia en perros previene la rabia en su origen. La rabia transmitida por perros ha sido eliminada en América del Norte, Europa occidental, Japón y partes de Asia y América del Sur; sin embargo, sigue estando muy extendida en más de 100 países y territorios, predominantemente en el mundo en desarrollo (véase la sección 2).

9.1 Definición de casos de rabia animal

Los signos clínicos de la rabia en los animales varían ampliamente. Un caso se define clínicamente como el de un animal que presenta cualquiera de los siguientes signos:

- hipersalivación
- parálisis
- apatía
- agresión anormal no provocada (por ejemplo, morder a dos o más personas o animales u objetos inanimados)
- vocalización anormal
- actividad diurna de las especies nocturnas.

Los casos de rabia animal se clasifican como:

- sospechoso: un caso que es compatible con la definición de caso clínico de rabia animal;
- probable: un caso sospechoso con un historial fiable de contacto con un animal con sospecha, probabilidad o confirmación de rabia y/o con un animal con sospecha de rabia que haya sido sacrificado, muerto o desaparecido a los cuatro o cinco días de haberse observado la enfermedad;
- confirmado: un caso sospechoso o probable que se confirma en un laboratorio; y
- no es un caso: un caso sospechoso o probable descartado mediante pruebas de laboratorio o investigación epidemiológica (es decir, un período de cuarentena adecuado de los animales admisibles).

La confirmación del laboratorio deberá realizarse con una prueba de diagnóstico estándar definida por la OMS o la OIE (véase la sección 5) (1). Si se utilizan otras pruebas de diagnóstico, puede ser necesaria la confirmación de los resultados con una prueba secundaria reconocida internacionalmente (especialmente en el caso de resultados negativos), dependiendo de la sensibilidad y especificidad de las pruebas iniciales. El diagnóstico preciso de la rabia en los animales es especialmente importante cuando se ha informado de la exposición humana al animal sospechoso.

9.2 Métodos para controlar la rabia canina

Dado que los programas de control de la rabia implican a múltiples organismos y sectores, incluidos los de sanidad animal y salud pública, requieren un enfoque de "Una sola salud", con una cooperación intersectorial eficaz. Las campañas masivas de vacunación canina parenteral con vacunas fabricadas de acuerdo con las normas internacionales son la base del control de la rabia transmitida por perros (1-4). Para lograr el control y la eventual eliminación de la rabia, las campañas deben llevarse a cabo de forma recurrente (por lo general, cada año) con una cobertura de vacunación de al menos el 70% (5, 6), lo que debería ser suficiente para mantener el nivel requerido de inmunidad de rebaño en la población susceptible a pesar de la rotación de la población canina (nacimientos, muertes, traslados de animales) en el período entre campañas. La cobertura debe evaluarse de forma rutinaria, con el asesoramiento epidemiológico adecuado para garantizar que las metas se cumplan en todas las áreas objetivo. Es de suma importancia que los programas de vacunación antirrábica sean lo suficientemente flexibles como para permitir respuestas oportunas y adecuadas a los cambios en las condiciones epidemiológicas.

Una mayor concienciación, compromiso y movilización de la comunidad puede mejorar la participación en las campañas de vacunación, su rentabilidad y sostenibilidad y la vigilancia y manejo de los casos de rabia. Cuando los perros no pueden ser manipulados por sus dueños o cuando ningún dueño se hace responsable de la vacunación, los adiestradores profesionales pueden atrapar y retener a los perros humanitariamente para vacunarlos después de haber recibido la formación adecuada para asegurarse de que pueden atrapar a los perros de forma eficaz, fiable y humana; una manipulación inadecuada puede lesionar tanto a los adiestradores como a los perros y puede dificultar la vacunación en el futuro. Como es probable que los adiestradores tengan una tasa más alta de lesiones por mordedura de perro, se recomienda altamente la vacunación previa a la exposición (véase la sección 8.2).

La vacunación oral contra la rabia de los perros puede mejorar la cobertura en situaciones en las que los perros no pueden ser retenidos o capturados, y debe utilizarse como medida complementaria para mejorar la cobertura general de la vacunación en los programas de control de la rabia canina (véase la sección 9.2.3).

Los directores de los programas de vacunación deben tener en cuenta la ecología local de la población canina, incluyendo si los perros tienen dueño y están confinados, si tienen dueño y son itinerantes, si son de propiedad de la comunidad o si no tienen dueño. Esta información garantiza que el método maximice el acceso a los perros y se adapte al contexto sociocultural. Los perros vagabundos desempeñan un papel clave en la transmisión de la rabia y deben ser incluidos en las campañas de vacunación.

Se ha demostrado repetidamente que la vacunación masiva de perros es eficaz para controlar la rabia canina, mientras que la remoción de los perros no disminuye la densidad canina ni controla la rabia a largo plazo. Por lo tanto, el sacrificio masivo de perros no debería formar parte de una estrategia de control de la rabia: es ineficaz y puede ser contraproducente para los programas de vacunación, en particular cuando se dirigen a los perros vagabundos. Para más información sobre el manejo humanitario de las poblaciones caninas, véase el capítulo 7.7 del *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres* de la OIE: "Manejo de poblaciones de perros vagabundos" (7).

La eutanasia de un perro del que se sospecha que tiene rabia impide que se siga transmitiendo a los seres humanos y a los animales y evita que el perro siga sufriendo (véase la sección 9.1 para una definición de caso de rabia animal). Si el diagnóstico clínico de la rabia no es claro, el perro puede ser puesto en cuarentena y observado; sin embargo, si los signos progresan, debe realizarse una eutanasia humana (7).

9.2.1 Principales componentes de un programa de control de la rabia canina

A continuación, se enumeran los elementos que deben incluirse en un programa de control de la rabia canina.

- Establecer una estrategia nacional, puntos focales y comités para preparar, implementar y monitorear planes a largo plazo para la eliminación de la rabia basados en la comprensión de la epidemiología local, las campañas de educación y concientización, la vacunación masiva de perros y la provisión de PEP o PrEP a las poblaciones en riesgo (véase la sección 8).
- Mejorar la cooperación intersectorial entre los servicios veterinarios, la salud pública y la gestión de la fauna silvestre para diseñar enfoques basados en pruebas para la eliminación de la rabia humana y animal.
- Apoyar la integración de las actividades de control de la rabia en todos los niveles del servicio sanitario, y alinearlas con otros programas de salud pública o de control de enfermedades animales. La aplicación integrada de medidas de control de la rabia puede tener beneficios más amplios en cuanto al fortalecimiento de la prestación de servicios sanitarios y veterinarios, en particular en zonas remotas y comunidades desatendidas, la mejora de la colaboración intersectorial y el fomento de la confianza de la comunidad.

- Estimular la cooperación con la industria y las instituciones farmacéuticas para el suministro de vacunas, tanto humanas como veterinarias, y la cooperación técnica para garantizar el almacenamiento correcto, la entrega rápida y la administración adecuada de vacunas de alta calidad.
- Buscar financiación de organismos bilaterales, multilaterales, públicos y privados y de otros donantes en el marco de la cooperación técnica o de la ayuda humanitaria.
- Llevar a cabo campañas y programas de educación para aumentar la concienciación sobre los beneficios de la tenencia responsable de perros, el cuidado básico de las mordeduras de animales con sospecha de rabia y evitar la exposición a los animales.
- Reforzar la capacidad de vigilancia y diagnóstico para incluir pruebas de diagnóstico rápido y sistemas de notificación de la rabia.
- Establecer una colaboración transfronteriza eficaz para el control y la eliminación de la rabia.

9.2.2 Planificación y gestión estratégica de campañas de vacunación canina

Las campañas de vacunación deben planificarse y gestionarse estratégicamente, con los recursos adecuados. El "Plan maestro para la prevención y el control de la rabia" (*Rabies Blueprint*) elaborado por los Socios para la Prevención de la Rabia ofrece orientación sobre la planificación e implementación de campañas de vacunación parenteral de perros (<http://caninerabiesblueprint.org/>) (8). Otra herramienta que podría utilizarse para la planificación estratégica y la asignación de fondos es "*Planning aid for the control of dog-mediated human rabies deaths based on dog vaccination*" (Planificación de la ayuda para el control de las muertes por rabia humana transmitida por perros basadas en la vacunación canina) (9).

Estudios de ecología canina

Al planificar una campaña de vacunación, debe estimarse la población canina y deben determinarse las prácticas de mantenimiento de los perros para calcular los recursos necesarios y los métodos adecuados para acceder a los perros para la vacunación (8). La población canina puede estimarse a partir de la proporción de humanos por perro; sin embargo, esta proporción varía ampliamente, y los escasos datos del censo de población humana pueden reducir la exactitud de las estimaciones de la población canina. Además, los bajos niveles de información y los patrones variables de posesión de perros en las zonas urbanas dificultan la estimación precisa de las poblaciones caninas. Otros métodos para estimar las poblaciones de perros incluyen encuestas y métodos de captura-marca-recaptura, que cubren a la población canina vagabunda. Los detalles de estos métodos se encuentran en el "plan maestro para la prevención y el control de la rabia canina". Estas encuestas suelen combinarse provechosamente con encuestas posteriores a la vacunación para evaluar la cobertura de la vacunación, y las estimaciones de población pueden revisarse para futuras campañas (10, 11). La información de los registros caninos puede ser útil, pero, como estos no incluyen perros no registrados o sin dueño, el uso de esta fuente por sí sola resultará en una subestimación de la población total de perros.

Cobertura de vacunación e inmunización

La baja o desigual cobertura de vacunación de los perros, sin contar con una pequeña proporción de comunidades, puede facilitar la persistencia de la rabia y poner en peligro las perspectivas de eliminación, incluso si la cobertura media de la región es alta. La vacunación es más eficaz cuando se lleva a cabo en zonas contiguas con una cobertura completa que en muchas zonas pequeñas y separadas (12).

No se recomienda la vacunación reactiva en un brote como alternativa a las campañas de vacunación regulares (por ejemplo, anuales), sistemáticas y proactivas, a menos que una mayor vigilancia demuestre que la incidencia se ha reducido a niveles bajos en unos pocos focos restantes. Las estrategias reactivas tardan más tiempo en controlar la rabia y es menos probable que tengan éxito que

la vacunación sistemática en toda una zona. La cobertura de inmunización requerida puede lograrse si el programa de vacunación incluye campañas educativas bien diseñadas, cooperación intersectorial e interdisciplinaria, participación comunitaria, compromiso local con la planificación y ejecución, disponibilidad de vacunas de alta calidad, apoyo de los medios de comunicación y coordinación general y supervisión efectiva de las actividades por parte de las autoridades competentes.

Implementación y monitoreo de las campañas de vacunación canina

Durante las campañas de vacunación masiva, todos los perros deben ser vacunados, incluidos los cachorros recién nacidos, independientemente de su peso, estado de salud o vacunación previa. Aunque el objetivo debería ser vacunar el mayor número posible de perros, la inmunidad de rebaño se consigue vacunando al menos al 70% de la población canina sensible a la rabia.

Una de las razones de la baja cobertura de vacunación es que los cachorros, que a menudo representan una gran proporción de la población, no están vacunados (13), principalmente porque no es recomendada por el fabricante de la vacuna ni por las directrices nacionales. Sin embargo, estudios realizados en Sudáfrica, Túnez y la República Unida de Tanzania indican que los cachorros jóvenes (< 3 meses de edad) tienen una respuesta inmunitaria eficaz cuando reciben una vacuna de alta calidad, sin efectos adversos. Por lo tanto, los dueños y los equipos de vacunación deben ser conscientes de que los cachorros, incluidos los recién nacidos, también deben ser vacunados para garantizar una cobertura adecuada de la población, aunque esto pueda representar un uso no indicado en la etiqueta.

Se han descrito cuatro enfoques básicos para el acceso de los perros a las campañas de vacunación: visitas casa por casa, puestos fijos de vacunación en lugares bien reconocidos de una comunidad, puestos de vacunación temporales establecidos por equipos móviles y equipos móviles de "vacunación en la calle". Por lo general, los puestos están suficientemente atendidos sólo cuando se encuentran a menos de 500 m o a unos 10 minutos a pie. La elección del enfoque debe decidirse a nivel local, ya que depende del contexto sociocultural de la comunidad. Se puede utilizar una combinación de enfoques.

La administración de la vacuna antirrábica puede vincularse con otras intervenciones sanitarias (por ejemplo, desparasitación, esterilización y otros programas de vacunación), que podrían aportar beneficios adicionales para la salud del perro e incentivar la participación de los propietarios y los veterinarios en las campañas de vacunación (14).

Calendario de las campañas

Por lo general, las campañas de vacunación antirrábica se llevan a cabo todos los años, pero pueden ser necesarias campañas más frecuentes en zonas en las que la incidencia de la rabia en los perros o la rotación de la población es elevada o en las que el programa aún no ha alcanzado los resultados deseados. Las campañas intensivas de vacunación de menos de un mes de duración han sido eficaces en el control de la rabia en América Latina, Asia y África. Sin embargo, las campañas deben llegar al menos al 70% de la población canina, y la cobertura no debe verse comprometida en la búsqueda de la velocidad. Se pueden organizar campañas los fines de semana, durante el horario escolar o durante las vacaciones para mejorar la participación, ya que los niños suelen llevar a sus perros a vacunar.

Monitoreo de las campañas de vacunación

Se recomienda el registro y la identificación permanente de los perros vacunados; sin embargo, todavía se requiere investigación para identificar métodos de identificación que sean rentables, seguros, rápidos y sencillos de aplicar en el campo y bien aceptados tanto por los perros como por los propietarios. La falta de recursos o de capacidad para identificar permanentemente a los perros no debe impedir la realización de una campaña de vacunación. El uso de etiquetas de colores, marcas de pintura o spray o collares de plástico como marcación temporal ha demostrado ser útil para identificar a los

perros vacunados y puede motivar a los propietarios a llevar a sus perros a vacunar. La identificación temporal o permanente de los perros vacunados es necesaria para evaluar la tasa de cobertura de vacunación y para diferenciar los perros no vacunados para la vacunación de seguimiento.

El monitoreo serológico de rutina en el contexto de las campañas de vacunación masiva de perros, incluidas las campañas de vacunación oral contra la rabia, puede ser costoso y no es necesario si:

- se ha utilizado una vacuna de alta calidad fabricada de acuerdo con las normas internacionales;
- los equipos de vacunación han sido capacitados y han utilizado una técnica adecuada de inyección, manipulación de perros y manejo de frascos de vacunas; y
- se ha mantenido la cadena de frío durante todo el proceso.

Si las campañas anuales de vacunación repetidas que alcanzan la cobertura prevista no dan lugar a una disminución del número de casos de rabia animal, es posible que no se hayan cumplido uno o más de los elementos anteriores, o que la estimación utilizada para calcular la cobertura de la vacunación canina no sea exacta. Puede ser necesario realizar estudios serológicos bien diseñados y de otro tipo (por ejemplo, potencia de la vacuna, monitoreo de la cadena de frío) para determinar las respuestas de los anticuerpos después de la vacunación. Las pruebas serológicas deben realizarse durante el período de máxima respuesta de los anticuerpos, a los 28 días de la vacunación o en torno a los 28 días, ya que la rápida disminución de los títulos de anticuerpos puede dificultar la interpretación de los resultados serológicos si el muestreo se lleva a cabo durante más tiempo después de la vacunación. Como alternativa a los ensayos de seroneutralización pueden utilizarse ELISA debidamente validados (véase la sección 5).

Costo-efectividad de la vacunación canina

La vacunación de los perros en combinación con la PEP es más efectiva en función de los costos para prevenir las muertes humanas por rabia que la PEP sola (15-17). Sin embargo, la demanda de PEP no disminuye invariablemente con una reducción en la incidencia de la rabia canina.

Un estudio realizado en Chad sobre el efecto de la contribución de los propietarios de perros a los costos del registro de perros o de las campañas de vacunación demostró que las campañas de vacunación pagadas aumentaban el costo por perro vacunado y reducían la cobertura de vacunación de las poblaciones caninas en comparación con las campañas de vacunación gratuitas (18). En Filipinas, la voluntad de los residentes de pagar un promedio de 1,67 dólares por la vacunación canina y de 0,70 dólares por el registro de los perros dependía de factores socioeconómicos y demográficos como la edad, los ingresos, el número de perros que poseían y el municipio de residencia (19). Por lo tanto, estos factores deben tenerse en cuenta antes de introducir dichas tasas. Si una contribución pagada pone en peligro la vacunación, la intervención (registro, marcado, vacunación, entrega del certificado) debe ser gratuita y el costo debe ser sopesado con los beneficios de salud pública del control de la rabia.

Vacunas a utilizar

Las vacunas son susceptibles a los cambios de temperatura, incluida la congelación, y se debe tener cuidado de que la cadena de frío se mantenga dentro de un rango de temperatura aceptable (2-8 °C). En las campañas anuales para revacunar a todos los perros se deben utilizar vacunas que induzcan inmunidad durante un mínimo de dos años.

La revacunación no tiene efectos adversos. Aunque la vacunación anual de refuerzo de los perros puede no ser necesaria si han recibido una vacuna que induce una inmunidad a largo plazo y una vacunación más selectiva podría ahorrar costos, alejar a las personas y a sus perros de los puntos de vacunación podría enviar un mensaje confuso. Además, en muchas campañas, es probable que el costo directo de la revacunación sea inferior a los costos fijos de la campaña.

Se ha demostrado que la vacunación de cachorros de menos de 3 meses de edad con la vacuna antirrábica inactivada de alta calidad produce una seroconversión eficaz (20). Todos los perros,

incluidos los cachorros de menos de 3 meses de edad, deben ser incluidos en las campañas de vacunación en las regiones endémicas.

Cuando se expiden certificados de vacunación, los certificados preimpresos pueden aumentar la eficiencia. Dado que los anticuerpos maternos pueden interferir con la vacunación, los cachorros deben recibir un certificado de vacunación sólo después de haber recibido una dosis de refuerzo.

Vacunas disponibles

Se han desarrollado vacunas veterinarias para su uso contra la rabia en mamíferos domésticos y silvestres. Se trata de vacunas inactivadas (muertos), vivas modificadas o recombinantes. Cualquiera que sea el método de producción de la vacuna, la calidad del material de origen y los estándares (por ejemplo, virus semilla maestra, huevos libres de patógenos específicos, célula semilla) deben estar claramente documentados, en particular con respecto a la esterilidad, la inocuidad y la potencia.

Las vacunas antirrábicas para animales deben ser aprobadas por las autoridades competentes del Estado y cumplir con los requisitos nacionales en materia de vacunas. Si no existe una regulación nacional adecuada para los productos biológicos veterinarios en lo que respecta a la potencia, la esterilidad, la seguridad y la eficacia, deberá hacerse referencia a las normas y estándares internacionales pertinentes. Para más información sobre las vacunas veterinarias disponibles para la rabia en perros y animales silvestres, incluidos los requisitos de potencia, véase el capítulo 2.1.17, Rabia (infección por el virus de la rabia), del *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres* de la OIE (1).

Las vacunas de tejido nervioso inducen reacciones adversas más graves y son menos inmunogénicas que las vacunas de cultivo celular modernas. La OMS y la OIE recomiendan encarecidamente que se suspenda la producción y el uso de vacunas de tejido nervioso y su sustitución por vacunas modernas de cultivo celular. También se desaconseja el uso de vacunas modificadas con virus vivos producidas a partir de cepas adaptadas al cultivo de huevos o células para la vacunación parenteral de perros. La vacunación debe realizarse con vacunas inactivadas (con o sin adyuvante).

Consideraciones de seguridad

Todos los miembros de un equipo de vacunación que manipulan perros deben recibir la PrEP antes de la campaña. Una adecuada PEP debe estar disponible para las personas que están expuestas durante la campaña.

En caso de exposición accidental a vacunas antirrábicas vivas modificadas, se debe buscar asistencia médica y considerar la PEP. Se debe evaluar el riesgo potencial para los animales, los seres humanos y el medio ambiente de las vacunas recombinantes, como las que contienen vectores vivos de viruela o adenovirus, y deben determinarse los métodos de mitigación o tratamiento, en particular en los seres humanos, antes de su utilización en el terreno.

Para obtener información detallada sobre los requisitos mínimos de seguridad de la vacuna contra la rabia animal, véase el capítulo 2.1.17, Rabia (infección por el virus de la rabia), del *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres* de la OIE (1).

9.2.3 Campañas de vacunación oral

La vacuna oral contra la rabia se ha utilizado con éxito para controlar la enfermedad en determinados reservorios animales silvestres (21). La vacunación oral de los perros es una medida complementaria que puede utilizarse para aumentar la cobertura de vacunación en las campañas de vacunación masiva de perros parentales, por ejemplo, en contextos en los que la presencia de poblaciones de perros vagabundos pone en peligro el logro del 70% de la cobertura de vacunación. Los países deben evaluar la idoneidad y la necesidad tanto de la vacunación parenteral como de la

vacunación oral contra la rabia en su estrategia de control de la rabia. El anexo 10 ofrece una visión general de las vacunas orales contra la rabia disponibles actualmente.

Poblaciones objetivo

Sólo los perros semirrestringidos y no restringidos (y los perros con dueño y totalmente restringidos que no pueden ser manipulados) que no pueden ser vacunados por vía parenteral en condiciones normales deben ser considerados para la vacunación oral contra la rabia. Es probable que estos perros sean identificados sólo después de que se hayan intentado campañas masivas de vacunación parenteral. La vacunación oral puede ayudar a mejorar la cobertura de vacunación en estas subpoblaciones de perros de difícil acceso.

Modalidades de distribución

La vacuna oral contra la rabia se ha utilizado para vacunar a los perros en ensayos de campo relativamente pequeños (22-25). Para limitar la posibilidad de contacto de las especies no objetivo (incluidos los humanos) con la vacuna y el cebo, se ha utilizado el modelo de "entrega", en el que los cebos se presentan directamente a los perros (con o sin dueño) en la calle. El cebo para vacunas por vía oral puede implementarse simultáneamente con campañas de puerta a puerta o parenterales centralizadas, por ejemplo, para perros agresivos y aquellos que son difíciles de manejar. La vacunación oral siempre debe ser realizada por vacunadores capacitados.

Eficacia

La vacunación parenteral debe seguir siendo el método principal de inmunización. Se ha demostrado repetidamente que resulta en una respuesta inmune robusta en más del 95% de los perros que son vacunados apropiadamente. Las vacunas parenterales se inyectan directamente en el tejido subcutáneo o muscular, lo que garantiza que la vacuna será reconocida por un sistema inmunológico competente del huésped. No se puede garantizar que la vacunación oral de los perros alcance tasas tan altas de seroconversión debido a varios problemas importantes en el parto y la inmunología. Las vacunas orales requieren que el perro se sienta atraído por el cebo, lo mastique y rompa el sobre o ampolla y que la vacuna se deposite en la cantidad correcta en la mucosa oral. Además, las vacunas orales son productos vivos o recombinantes modificados y deben replicarse en el huésped para inducir una respuesta inmunitaria. Por estas razones, la vacunación parenteral con vacunas inactivadas es la opción preferida para los perros accesibles; sin embargo, la utilidad de la vacunación oral contra la rabia para subpoblaciones caninas semirrestringidas, no restringidas e inaccesibles puede ser claramente beneficiosa (25).

Seguridad

Se considera que las vacunas antirrábicas orales autorizadas de acuerdo con las normas internacionales son seguras; sin embargo, la seguridad siempre debe evaluarse a fondo antes de la aplicación de la vacuna antirrábica oral en el campo. En Haití, la evaluación de la seguridad de una vacuna antirrábica viva modificada para su administración oral mostró que la probabilidad de muerte humana por contacto con la vacuna oral contra la rabia era de 0 por 1.000 millones de cebos distribuidos por el método de entrega, y la probabilidad de muerte humana por mordedura de perro era de 0,3 por 1.000 millones de cebos distribuidos por el método de entrega (suponiendo que no se haya administrado PEP a ninguna persona expuesta). En Túnez, no se produjo ninguna exposición al cebo de la vacuna cuando los cebos se distribuyeron de puerta en puerta (equivalente al método de entrega), mientras que se observó una tasa de contacto del 1,4% con la distribución de la "línea transectorial" (26).

Es responsabilidad de los países estudiar la oportunidad de introducir la vacuna oral contra la rabia en su estrategia de control de la rabia. Si una vacuna oral incluye un organismo modificado genéticamente, se deben considerar las implicaciones legales de su liberación en el medio ambiente. La

OMS recomienda que la vacuna oral se utilice en estudios piloto para evaluar su viabilidad y eficacia antes de su aplicación a gran escala. Los investigadores y diseñadores de proyectos deben evaluar el producto, identificar los peligros potenciales y evaluar los riesgos asociados a su introducción en el medio ambiente.

En el capítulo 2.1.17, Rabia (infección por el virus de la rabia), del *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres* de la OIE (1), se describen los principios rectores de la investigación y la realización del tratamiento antirrábico. Los países que están considerando el uso de la vacunación oral de los perros deben garantizar la seguridad de la estructura viral en las especies objetivo y no objetivo, incluidos los seres humanos (25). Como se ha demostrado en Europa y los EE.UU. con respecto a la vacunación antirrábica de la fauna silvestre, la selección de estructuras de vacunas antirrábicas orales seguras y eficaces y de planes de contingencia apropiados para la exposición a la vacuna a la que no están destinadas puede hacer que el riesgo humano sea casi insignificante (27). Se debe prestar especial atención a la seguridad en las comunidades de bajos ingresos, donde la vacuna oral contra la rabia puede administrarse en zonas de alta densidad de población humana, la prevalencia de la inmunodeficiencia es mayor, el acceso a la atención médica puede ser menos fiable y la tasa de alfabetización puede ser baja, de modo que las personas no pueden leer las etiquetas de advertencia.

Una vez que se haya seleccionado una vacuna y un sistema de cebos y antes de colocarlos en el medio ambiente, se debe proporcionar suficiente información al público para que, en general, se obtenga el apoyo y la cooperación del público. La información debe incluir los riesgos potenciales asociados con la vacuna y la asistencia que estará disponible en caso de contacto con seres humanos u otras personas no objetivo.

La creación de sistemas de vigilancia para detectar el contacto humano con la vacuna o el cebo, y el establecimiento de normas para la documentación y el seguimiento de los casos de exposición humana a la vacuna son de la máxima importancia. En caso de exposición accidental a la vacuna antirrábica viva modificada, se debe buscar asistencia médica y considerar la PEP (véase la sección 8). Debe informarse tanto de la exposición por contacto directo con la vacuna como de la exposición a animales que hayan sido vacunados recientemente (es decir, entre una y varias horas antes). No hay pruebas de que las vacunas orales contra la rabia se excretan activamente en la saliva, pero, debido a la presencia de la vacuna líquida en la cavidad oral después del consumo, el contacto con perros que acaban de recibir la vacuna oral debe evitarse o minimizarse durante al menos 1 hora y preferiblemente más tiempo (25). Los programas de vigilancia deberían ser capaces de detectar perros rabiosos en la zona de la vacunación antirrábica oral, y todas las muestras positivas deberían caracterizarse molecularmente para garantizar que la vacuna no vuelva a un estado de virulencia.

Las organizaciones internacionales, en particular la OMS y la OIE (incluidas sus redes de centros de referencia), colaboran con los gobiernos en la evaluación de los riesgos asociados con el uso y la aplicación en el campo de cada tipo de producto (vacuna viva modificada, vacuna recombinante y otros productos) para las especies objetivo y no objetivo; en la identificación de los requisitos de eficacia y seguridad para cada tipo de producto; y en la definición de los criterios de distribución en el campo. Los principales criterios para evaluar el uso de las vacunas orales contra la rabia en los perros son:

- origen (fabricante);
- tipo de vacuna: virus vivo modificado, virus vivo recombinante u otro producto;
- seguridad en el animal o animales objetivo;
- seguridad en animales no objetivo;
- seguridad en los primates no humanos;
- desarrollo de la inmunidad humoral en el animal objetivo primario vacunado;
- resultados de los estudios de protección contra el desafío virulento;
- tasas de contacto del cebo para un método de distribución del cebo;
- atractivo de la matriz del cebo para perros confinados y vagabundos;
- estabilidad térmica de la matriz del cebo bajo condiciones de campo y pronóstico;
- excreción de virus de la rabia viable en el medio ambiente (saliva y muestras fecales);

- costo-beneficio;
- licencia actual del producto en cualquier país y/o recomendada actualmente por un organismo internacional de salud pública y/o animal para su uso en el campo;
- apoyo comunitario para la vacunación oral de los perros contra la rabia;
- la posibilidad de un seguimiento posterior a la vacunación de las personas potencialmente expuestas de forma directa a la vacuna o como resultado del contacto con perros recién vacunados; y
- acceso a la profilaxis posterior a la exposición de las personas expuestas o potencialmente expuestas a la vacuna (profilaxis posterior a la exposición adaptada a la estructura de la vacuna, que puede incluir agentes distintos de los lyssavirus).

Los detalles completos de los procedimientos, pruebas y protocolos pertinentes deben obtenerse de las autoridades reguladoras nacionales pertinentes y/o de las directrices internacionales pertinentes (OIE, OMS, *Farmacopea Europea*, Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos).

Licencia

De preferencia, los países en los que se utiliza la vacuna oral contra la rabia otorgarán licencias para su uso en perros; sin embargo, muchos países afectados por la rabia transmitida por perros carecen de los organismos reguladores que otorgan licencias para productos biológicos y dependen de otros países para obtener la licencia. Esto crea un dilema global, en el sentido de que los países (y los fabricantes de vacunas) que pueden autorizar productos de vacunas no suelen verse afectados por la rabia transmitida por perros y no tienen ningún incentivo para autorizar el uso de estos productos orales en perros.

Se recomienda a los fabricantes que concedan licencias a los productos para la vacunación oral de perros contra la rabia, de acuerdo con las normas internacionales, para ayudar a las autoridades reguladoras de los países endémicos a aprobar rápidamente las vacunas orales para su uso en sus programas antirrábicos. Los países en los que se está considerando el uso de vacunas orales contra la rabia y que tienen la capacidad de conceder licencias de productos deben priorizar la evaluación y la concesión de licencias de los productos para la vacunación oral antes que el uso de campo a gran escala. Cuando no se dispone de la licencia, los países deben considerar el uso no contemplado en la etiqueta de los productos para la vacunación oral que han sido autorizados para especies distintas de los perros, siempre y cuando se hayan realizado estudios adecuados de seguridad y eficacia.

9.3 Traslado internacional de animales

El traslado internacional de animales es importante para la salud pública humana, ya que puede facilitar la introducción, emergencia o resurgimiento de la rabia en nuevos países o zonas. La reglamentación para la importación de mamíferos domésticos, silvestres y silvestres en cautividad procedentes de países libres de rabia o de países que se consideran infectados por la rabia debe cumplir las normas internacionales de la OIE, incluida la presentación de un certificado veterinario internacional válido (28). Para más información sobre el traslado internacional de animales, véase el capítulo 8.14 del Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE (29).

9.4 Manejo humanitario de las poblaciones caninas

El manejo humanitario de las poblaciones caninas se logra, principalmente, por la tenencia responsable de perros y la prestación de servicios de esterilización y cuidados médicos básicos del perro (7). El objetivo del manejo de las poblaciones caninas en el contexto del control de la rabia canina es mejorar y mantener la cobertura de vacunación y reducir el comportamiento agresivo del perro. La reducción del tamaño de la población no es un medio eficaz para reducir el número de casos de rabia, aunque puede tener otros beneficios (por ejemplo, en relación con el bienestar de los perros o el

comportamiento alterador) (30). Por lo tanto, el manejo de las poblaciones caninas puede ser beneficioso en el control de la rabia canina.

El manejo humanitario de las poblaciones caninas es una estrategia efectiva para reducir la rotación de la población canina y crear una población sana y sostenible. Dado que la situación y la composición de las poblaciones de perros varía de un país a otro, ninguna intervención funcionará en todas las situaciones. Las autoridades deben trabajar con personas que conozcan a la población canina local para comprender la tenencia, la demografía y la actitud de la comunidad local hacia los perros. Esta información puede servir de base para un paquete adaptado de herramientas para una gestión sostenible a largo plazo (8, 31). Para más información, véase el capítulo 7.7 del Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE (7).

9.5 Vacunación versus esterilización

Se debe dar prioridad a la vacunación canina ya que es el medio más efectivo para reducir la rabia canina (32). Un modelo estocástico disponible al público permite comparar los efectos de varias asignaciones presupuestarias para esterilización y vacunación, en términos de costo y muertes humanas previstas, que pueden consultarse en: <https://bioecon.shinyapps.io/CanineRabiesWebApp/>. La esterilización de las perras debe ser llevada cuando:

- los fondos y el tiempo para la esterilización provienen de una fuente diferente a la de las vacunas;
- ya se ha logrado una alta cobertura de vacunación, y se dispone de fondos excedentarios; y
- el costo de la esterilización y la vacunación es bajo.

La esterilización también puede considerarse en circunstancias ecológicas poco frecuentes, como cuando puede prolongar notablemente la longevidad de los perros, cuando no hay demanda o deseo de perros adicionales y se puede hacer de forma económica. Se anima a los países a que inviertan, en primer lugar, en campañas de vacunación a gran escala.

9.6 Programas nacionales para el control de la rabia canina: lecciones aprendidas en la práctica

Desde que se comprometieron formalmente a eliminar las muertes humanas por rabia canina en 1983, los países latinoamericanos han disminuido el número de casos en más de un 90%, con una reducción similar de las muertes humanas (4). Esto se ha logrado predominantemente mediante la vacunación masiva de más de 50 millones de perros al año, con el adecuado tratamiento en simultáneo de las personas en riesgo de contraer la rabia (PrEP o PEP) y la vigilancia epidemiológica. El éxito de las campañas de vacunación en América Latina se debió al papel central de coordinación del sector de la salud pública y a la participación de las comunidades en el control de la rabia (33).

Los programas para la comprobación de la prueba de concepto en KwaZulu-Natal (Sudáfrica) y las Visayas (Filipinas) también han reducido el número de casos de rabia humana mediante la vacunación masiva de perros y la ampliación del acceso a la PEP. En KwaZulu-Natal, el número de casos se redujo significativamente mediante campañas anuales de vacunación canina, y el número de casos de rabia transmitida por perros disminuyó en más de 80%. El proyecto se está extendiendo ahora a toda el África meridional, con un apoyo y un impulso renovados. El programa regional para la eliminación de la rabia en las Visayas forma parte del programa nacional de control de la rabia, ejecutado conjuntamente por los departamentos de agricultura, sanidad y educación y que incluye campañas de vacunación canina en las Visayas occidental, oriental y central y en Bohol (3). Se llevaron a cabo campañas de educación intensiva para involucrar a la comunidad, aumentar la vacunación de perros y la tenencia responsable de mascotas y mejorar la vigilancia, la capacidad de diagnóstico y el acceso a la PEP. En un plazo de seis años a partir del inicio de las actividades de control en las Visayas, el número de casos humanos se redujo aproximadamente a la mitad, y dos provincias, cinco municipios insulares y cinco islas menores fueron declarados libres de rabia (34).

En 2010, Bangladesh puso en marcha una estrategia nacional para eliminar la rabia para 2020, mediante la colaboración intersectorial de los ministerios de sanidad y ganadería y los gobiernos locales. La estrategia incluye la promoción, la comunicación y la movilización social, el tratamiento de la mordedura de perros, la vacunación masiva de perros y el tratamiento de las poblaciones caninas. La vacunación canina se ha ampliado de un municipio en 2011 a 64 municipios y corporaciones municipales. Una técnica de "bola de nieve" de fortalecimiento de capacidades para perreros y vacunadores ha dado como resultado la capacitación de varios miles de perreros expertos, que es esencial en un país en el que el 83% de los perros vagan libremente. El programa logró una cobertura mínima de la población del 70% en una semana a través de campañas locales y redujo la matanza no planificada de perros en los municipios. Se prevén tres rondas de vacunación para el año 2020 para cubrir un estimado de 1,6 millones de perros. Con esta estrategia, el número de casos de rabia en humanos disminuyó de más de 2000 al año antes de 2011 a menos de 200 en 2012 (35, 36).

En N'Djaména, Chad, las campañas masivas de vacunación canina realizadas en 2012 y 2013 alcanzaron una cobertura del 70%, lo que dio lugar a una disminución de la incidencia anual de la rabia canina de 0,7/1000 en 2012 a 0,07/1000 en 2014 (37). Después de las campañas, no se informó de ningún caso de rabia canina en N'Djaména durante más de 9 meses (enero-octubre de 2014). Un modelo determinístico de transmisión adaptado a los datos demográficos y epidemiológicos sugería que la transmisión de la rabia en los perros ha sido interrumpida por las campañas de vacunación (9). En 2015 y 2016, se notificaron casos de rabia en la periferia de la ciudad y luego en el centro de esta, lo que indica que la reintroducción en zonas de vacunación canina previa es una amenaza continua y que las intervenciones masivas deben coordinarse a una escala regional superior para lograr un efecto sostenible. Los límites geográficos, como los ríos, sirven como barreras a corto plazo; sin embargo, el movimiento del perro está fuertemente impulsado por el movimiento humano, y la rabia puede propagarse por el transporte humano de perros a través de barreras naturales y a través de distancias mayores.

9.7 Referencias

1. Chapter 2.1.17: Rabies (infection with rabies virus). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016.
2. Harischandra PA, Gunsekera A, Janakan N, Gongal G, Abela-Ridder B. Sri Lanka takes action towards a target of zero rabies death by 2020. *WHO South East Asia J Public Health*. 2016;5(2):112–6.
3. Lapiz SM, Miranda ME, Garcia RG, Daguro LI, Paman MD, Madrinan FP et al. Implementation of an intersectoral program to eliminate human and canine rabies: the Bohol Rabies Prevention and Elimination Project. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1891.
4. Vigilato MA, Clavijo A, Knobl T, Silva HM, Cosivi O, Schneider MC et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. *Phil Trans R Soc B*. 2013;368(1623):20120143.
5. Cleaveland S, Kaare M, Tiringa P, Mlengeya T, Barrat J. A dog rabies vaccination campaign in rural Africa: impact on the incidence of dog rabies and human dog-bite injuries. *Vaccine*. 2003;21(17–18):1965–73.
6. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*. 1996;14(3):185–6.
7. Chapter 7.7. Stray dog population control. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_aw_stray_dog.htm).
8. Lembo T, Partners for Rabies Prevention. The blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1388.
9. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost-effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(6):1307–17.
10. Darkaoui S, Fassi Fihri O, Schereffer JL, Aboulfidaa N, Wasniewski M, Zouine K et al. Immunogenicity and efficacy of Rabivac vaccine for animal rabies control in Morocco. *Clin Exp Vaccin Res*. 2016;5(1):60–9

11. Gibson AD, Handel IG, Shervell K, Roux T, Mayer D, Muyila S et al. The vaccination of 35,000 dogs in 20 working days using combined static point and door-to-door methods in Blantyre, Malawi. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(7):e0004824.
12. Townsend SE, Sumantra IP, Bagus GN, Brum E, Cleaveland S, Crafter S et al. Designing programs for eliminating canine rabies from islands: Bali, Indonesia as a case study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2372.
13. Kaare M, Lembo T, Hampson K, Ernest E, Estes A, Mentzel C et al. Rabies control in rural Africa: evaluating strategies for effective domestic dog vaccination. *Vaccine.* 2009;27(1):152–60.
14. Knobel DL, Arega S, Reininghaus B, Simpson GJ, Gessner BD, Stryhn H et al. Rabies vaccine is associated with decreased all-cause mortality in dogs. *Vaccine.* 2017;35(31):3844–9.
15. Bögel K, Meslin FX. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. *Bull World Health Organ.* 1990;68(3):281.
16. Cleaveland S, Kaare M, Knobel D, Laurenson MK. Canine vaccination – providing broader benefits for disease control. *Vet Microbiol.* 2006;117(1):43–50.
17. Léchenne M, Oussiguere A, Naissengar K, Mindekem R, Mosimann L, Rives G et al. Operational performance and analysis of two rabies vaccination campaigns in N’Djamena, Chad. *Vaccine.* 2016;34(4):571–7.
18. Durr S, Mindekem R, Kaninga Y, Moto DD, Meltzer MI, Vounatsou P et al. Effectiveness of dog rabies vaccination programmes: comparison of owner-charged and free vaccination campaigns. *Epidemiol Infect.* 2009;137(11):1558–67.
19. Birhane MG, Miranda ME, Dyer JL, Blanton JD, Recuenco S. Willingness to pay for dog rabies vaccine and registration in Ilocos Norte, Philippines (2012). *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(3):e0004486.
20. Morters MK, McNabb S, Horton DL, Fooks AR, Schoeman JP, Whay HR et al. Effective vaccination against rabies in puppies in rabies endemic regions. *Vet Rec.* 2015;177(6):150.
21. Freuling CM, Hampson K, Selhorst T, Schröder R, Meslin FX, Mettenleiter TC et al. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. *Phil Trans R Soc B.* 2013;368(1623):20120142.
22. Estrada R, Vos A, De Leon R, Mueller T. Field trial with oral vaccination of dogs against rabies in the Philippines. *BMC Infect Dis.* 2001;1(1):23.
23. Smith TG, Millien M, Vos A, Fracciterne FA, Crowdis K, Chirodea C et al. Evaluation of immune responses in dogs to oral rabies vaccine under field conditions. *Vaccine.* 2017: doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.096.
24. Darkaoui S, Boué F, Demerson JM, Fassi Fihri O, Yahia KI, Cliquet F. First trials of oral vaccination with rabies SAG2 dog baits in Morocco. *Clin Exp Vaccin Res.* 2014;3(2):220–6.
25. Guidance for research on oral rabies vaccines and field application of oral vaccination of dogs against rabies. Geneva: World Health Organization; 2007.
26. Matter HC, Schumacher CL, Kharmachi H, Hammami S, Tlatli A, Jemli J et al. Field evaluation of two bait delivery systems for the oral immunization of dogs against rabies in Tunisia. *Vaccine.* 1998;16(7):657–65.
27. Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Update on oral vaccination of foxes and raccoon dogs against rabies. *EFSA J.* 2015;13(7):4164. Doi: 10.2903/j.efsa.2015.4164.
28. Chapter 5.11: Model veterinary certificates for international movement of dogs, cats, and ferrets originating from countries considered infected with rabies. In: *Terrestrial Animal Health Code*. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_certif_rabies.htm).
29. Chapter 8.14: Infection with rabies virus. In: *Terrestrial Animal Health Code*. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_aw_stray_dog.htm).
30. Taylor LH, Wallace RM, Balaram D, Lindenmayer JM, Eckery DC, Mutoonono-Watkiss B et al. The role of dog population management in rabies elimination – a review of current approaches and future opportunities. *Front Vet Sci.* 2017;4:109.
31. Macpherson CNL, Meslin FX, Wandeler AI, editors. *Dogs, zoonoses and public health*. Second edition. Wallingford: CAB International; 2013.
32. Morters MK, Restif O, Hampson K, Cleaveland S, Wood JL, Conlan AJ. Evidence-based control of canine rabies: a critical review of population density reduction. *J Anim Ecol.* 2013;82(1):6–14.
33. Background of the Meeting of Directors of National Programs for the Prevention and Control of Rabies (REDIPRA). São Bento: Pan American Foot-and-Mouth Disease Center; 2017 (http://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_content&view=article&id=798:antecedentes-de-la-redipra&Itemid=0).

34. From concept to completion (website). Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/neglected_diseases/news/from-concept-to-completion-elimination-of-canine-rabies/en/).
35. Annual Report 2012. Dhaka: Communicable Disease Control Unit, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare; 2012.
36. Annual report book. Atlanta (GA), Centers for Disease Control and Prevention; 2012
37. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*. 1996;14(3):185–6.

10. Prevención y control de la rabia en los animales silvestres

La rabia es una zoonosis viral asociada con muchas especies de Carnívora y Chiroptera, que son los principales huéspedes del virus de la rabia. Sólo las especies de Chiroptera son los principales huéspedes de casi todos los demás lyssavirus (véase la sección 3). Con los avances en los enfoques moleculares para la identificación y filogenia de las variantes de virus, la comprensión de la epidemiología del lyssavirus ha mejorado significativamente.

10.1 Epidemiología y ecología de la rabia en especies de carnívoros

El cuadro 10 ofrece una visión general de la epidemiología y ecología de la rabia en las especies de carnívoros. Refleja casos documentados de transmisión de la rabia; sigue siendo posible la transmisión indocumentada de la rabia por otras especies de carnívoros.

Cuadro 10. Epidemiología y ecología de la rabia en especies de carnívoros

País o región	Especies en las que está documentada la rabia	Nota (referencia)
África	Perro doméstico	Huéspedes primarios del virus de la rabia (1) El contagio frecuente del virus de la rabia amenaza a los cánidos silvestres africanos en peligro de extinción, como el lobo etíope (<i>C. simensis</i>) y los perros silvestres africanos (<i>Lycaon pictus</i>) (2-4).
África meridional	Chacales (<i>Canis adustus</i> y <i>C. mesomelas</i>)	Transmisión sostenida de la variante del virus de la rabia en cánidos (5) El virus de la rabia se mantiene independientemente en algunas regiones
	Zorros de orejas de murciélago (<i>Otocyon megalotis</i>)	Transmisión sostenida de la variante del virus de la rabia en cánidos (6)
Namibia	Mangostas (familia <i>Herpestidae</i>)	Transmisión sostenida de la variante del virus de la rabia (7)
	Kudus (<i>Tragelaphus strepsiceros</i>)	El virus de la rabia en cánidos es causa de mortalidad significativa (8) Se sospecha transmisión oral directa kudu-kudu
Asia continental	Zorro rojo (<i>Vulpes vulpes</i>)	Se encuentra en zonas boscosas-esteparias y esteparias.
Extremo Oriente ruso, norte de China y Península de Corea	Perro mapache (<i>Nyctereutes procyonoides</i>)	(9)
Sur de China y Taiwán	Tejón hurón (<i>Melogale moschata</i>)	Considerado el principal huésped de la rabia humana Puede ser el único huésped de reservorio en Taiwán (10)
Israel, Cisjordania, Franja de Gaza y Turquía	Zorro rojo (<i>V. vulpes</i>)	La propagación sostenida del virus de la rabia de los perros llevó a la reciente aparición en Turquía (11)
República Islámica de Irán, Omán, Arabia Saudita y Yemen	Zorro rojo (<i>V. vulpes</i>) Chacales dorados (<i>C. aureus</i>)	Aumento del número de casos reportados (12)
Otros países de Oriente Medio y Asia		La limitada evidencia filogenética sugiere que la fauna silvestre no representa un ciclo de transmisión independiente en regiones donde la rabia canina es endémica (13).

	Zorro rojo (<i>V. vulpes</i>)	Europa septentrional, occidental y central libre (14, 15) Prevalente en Europa oriental y sudoriental
	Perro mapache (<i>N. procyonoides</i>)	Segunda especie infectada más frecuentemente reportada Se presume que actúa como otro huésped primario de vida silvestre (16) No se identificó ninguna variante adaptada predominante
Norteamérica	Muchos huéspedes primarios del virus de la rabia y áreas geográficas superpuestas, lo que plantea un desafío para el control de la rabia animal. Cada especie silvestre mantiene al menos un virus de la rabia predominante adaptado al huésped, pero puede estar infectada con otras variantes del virus de la rabia. La propagación a otros animales silvestres y domésticos es frecuente en todas las zonas.	
	Zorro rojo (<i>V. vulpes</i>)	Eliminado en el sudeste de Canadá por vacunación oral La vacunación oral es importante para el control
	Zorro gris (<i>Urocyon cinereoargenteus</i>)	Huésped principal, particularmente en el suroeste de los EE.UU. Eliminado en Texas por vacunación oral
	Coyote (<i>Canis latrans</i>)	
Frontera canadiense, EE.UU.	Mapache (<i>Procyon lotor</i>)	Huésped principal (17)
Regiones polares	Zorro ártico (<i>V. lagopus</i>)	Huésped principal (17) Mantiene las variantes del virus de la rabia adaptadas al huésped del linaje del Ártico El virus de la rabia similar al Ártico también se encuentra en Asia central y sudoriental (18, 19)
Llanuras centrales, California	Mofeta rayada (<i>Mephitis mephitis</i>)	Huésped principal (20)
México	Mofeta (<i>Spilogale</i> spp.)	Huéspedes primarios
	Coati (<i>Nasua nasua</i>)	
	Tití (<i>Callithrix jacchus</i>)	Virus distintos detectados en varias especies (21-23)
	Zorro cangrejero (<i>Cerdocyon thous</i>)	La vigilancia de la fauna silvestre es insuficiente para hacer inferencias epidemiológicas importantes
	Kinkajou (<i>Potus flavus</i>)	Más información disponible en http://www.paho.org/panaftosa
	Coati	
Islas del Caribe, incluyendo Cuba, República Dominicana, Granada, Haití y Puerto Rico	Mangosta india (<i>Herpestes auropunctatus</i>)	Huésped principal

10.2 Epidemiología y ecología de la rabia en los murciélagos

Se han detectado lyssavirus en murciélagos de todo el mundo, aunque diferentes especies están presentes en diferentes regiones (cuadro 11) (véase también el cuadro 3 en la sección 3). Los murciélagos han sido identificados como vectores de todas las especies de *Lyssavirus*, excepto del virus de Mokola y el lyssavirus de Ikoma (véase la sección 3), para los cuales aún no se ha encontrado el verdadero huésped primario. Esta observación sugiere fuertemente que los murciélagos son los verdaderos huéspedes primarios de los lyssavirus.

Los murciélagos tienen varios rasgos que son diferentes de los de los carnívoros huéspedes de la rabia, tales como su pequeño tamaño, su larga vida, las bajas tasas intrínsecas de crecimiento de la población y una variedad de nichos ecológicos bien definidos. En consecuencia, se supone que las propiedades de los lyssavirus adaptados a los murciélagos son diferentes de las que causan la rabia en

los carnívoros. Los factores que intervienen en el mantenimiento de los lyssavirus en los murciélagos todavía no se conocen bien. Se sabe poco acerca de los lyssavirus que han sido aislados sólo una vez.

Cuadro 11. Epidemiología y ecología de los lyssavirus en los murciélagos

Lyssavirus	Especies en las que está documentado el lyssavirus	Nota (referencia)
Virus de la rabia	Murciélagos hematófagos, incluyendo el murciélago vampiro común (<i>Desmodus rotundus</i>) Murciélagos insectívoros, incluyendo Murciélago de pelo plateado (<i>Lasionycteris noctivagans</i>) Murciélago marrón grande (<i>Eptesicus fuscus</i>) Murciélago de cola libre (<i>Tadarida brasiliensis</i>) Murciélago tricolor oriental (<i>Perimyotis subflavus</i>)	Variantes distintas Frecuente <i>spillover</i> a animales terrestres Causa principal de la rabia humana (24)
Virus del murciélago de Lagos	<i>Eidolon helvum</i> (Nigeria) <i>Epomophorus</i> spp (Sudáfrica) Otras especies de murciélagos (República Centroafricana, Senegal y Sudáfrica) <i>Nycteris gambiensis</i> (Gambia)	No se ha reportado ningún caso en seres humanos hasta la fecha Se ha reportado <i>spillover</i> infrecuente en mamíferos (25) La vigilancia y la caracterización de los virus son probablemente insuficientes
Virus de Duvenhage	<i>Miniopterus</i> spp. (Sudáfrica)	Aislado por primera vez de una persona en 1970 en Transvaal, Sudáfrica. Se notificaron dos casos humanos de rabia por el lyssavirus de Duvenhage en Sudáfrica (6) y uno en los Países Bajos (contraído en Kenia) (1).
Virus del murciélago de Shimoni	Comadreja murciélago de nariz de hoja (<i>Hipposideros commersoni</i>) (Kenia)	Detectado por primera vez en 2009 (26)
Lyssavirus de murciélagos australianos	Especies megabat frugívoro: <i>Pteropidae poliocephalus</i> <i>P. alecto</i> <i>P. scapulatus</i> <i>P. conspicillatus</i> Murciélago de cola de vientre amarillo (<i>Saccolaimus flaviventris</i>)	Detectado por primera vez en 1996 Tres muertes humanas confirmadas, en 1996, 1998 y 2013 Se detectó <i>spillover</i> en caballos (20)
Lyssavirus de murciélagos europeos tipo 1	Murciélagos serotinos (<i>Eptesicus serotinus</i>)	Casos esporádicos de rabia diagnosticados en murciélagos La vigilancia en Europa sigue siendo heterogénea (27) Tres muertes por rabia humana autóctona confirmadas: dos en la Federación Rusa (1977, 1985) y una en Finlandia (1985) (28).
Lyssavirus de murciélagos europeos tipo 2	Murciélagos <i>miotis</i> (<i>M. dasycneme</i> y <i>M. daubentonii</i>)	Se confirmó una muerte por rabia humana autóctona en Escocia (2002) (28)

Virus de murciélago del Cáucaso occidental	Murciélago común de ala curvada (<i>Miniopterus schreibersii</i>)	Aislados en la Federación de Rusia (2002) (29)
Lyssavirus del murciélago de Bokeloh	Murciélago de Natterer (<i>Myotis nattereri</i>)	Aislado en Alemania (2010) y Francia (2012) Antigénica y genéticamente cercano al lyssavirus del murciélago europeo 2 y al virus de Juyand (30)
Lyssavirus de murciélago Lleida	<i>Miniopterus schreibersi</i>	Aislados en la Península Ibérica (2012) (31)
Virus de Aravan	Murciélago de orejas de ratón (<i>Myotis blythi</i>)	Aislado en un murciélago aparentemente sano en Kirguistán (1991)
Virus de Juyand	Murciélago bigotudo (<i>Myotis mystacinus</i>)	Aislados en Tayikistán (2001) (32)
Virus de Irkut	Murciélagos de nariz tubular (<i>Murina</i> spp.)	Clasificado como lyssavirus en 2002 Un caso de rabia humana registrado en el extremo oriental de la Federación de Rusia (2007) (29)
Lyssavirus del murciélago de Gannoruwa	Zorros voladores de la India (<i>Pteropus medius</i>)	Aislado una vez en Sri Lanka (2014) (33)

10.2.1 Rabia en los murciélagos insectívoros en las Américas

Hasta la fecha, todos los lyssavirus de murciélagos en las Américas han sido clasificados como virus de la rabia. Desde la eliminación de la rabia canina en Norteamérica, la mayoría de los casos mortales autóctonos en humanos son causados por el virus de la rabia asociado a los murciélagos (23). Muchas variantes genéticas y antigénicas del virus de la rabia circulan en numerosas especies de murciélagos insectívoros, varias dentro de una misma especie, y la distribución geográfica de las variantes se superpone. Parece haber una correlación inversa entre la transmisión entre especies y la distancia filogenética entre especies de murciélagos insectívoros (34). Se observa con frecuencia la propagación a los animales terrestres.

10.2.2 Rabia de los murciélagos vampiros

La rabia transmitida por los murciélagos vampiros es un grave problema de salud pública en las zonas subtropicales y tropicales de las Américas, desde México hasta Argentina. En los murciélagos hematófagos se mantiene una variante del virus de la rabia relacionada con los demás virus de los murciélagos americanos, principalmente por diferentes subpoblaciones del murciélago vampiro común (*Desmodus rotundus*) (véase el cuadro 11) (34), y se transmite con frecuencia a animales domésticos y humanos. Durante la última década, la incidencia de la infección humana por el virus de la rabia diseminado por *D. rotundus* aumentó considerablemente en Sudamérica, especialmente en áreas remotas de la selva amazónica, donde estos murciélagos se alimentan comúnmente de humanos (35). La rabia bovina transmitida por murciélagos vampiros también tiene un efecto económico significativo en la industria ganadera.

10.3 La rabia en roedores

Las pruebas de decenas de miles de roedores silvestres y sinantrópicos en zonas endémicas de rabia en todo el mundo han revelado sólo casos excepcionales de infección por virus de la rabia por *spillover* a un huésped principal. Esto indica que los roedores no son los principales huéspedes y no desempeñan ningún papel en la transmisión o el mantenimiento de la rabia. No se indica la PEP después de una mordedura de roedor (véase la sección 8.3.2).

10.4 Especies de fauna silvestres de interés especial

Se considera que el *spillover* frecuente del virus de la rabia de huéspedes primarios más abundantes (como los perros domésticos) contribuye a la posible extinción de varias de las especies de carnívoros más amenazadas del mundo. Por lo tanto, la rabia es una amenaza para la conservación después de brotes en poblaciones de lobos etíopes (*Canis simensis*) en peligro de extinción en el Parque Nacional de las Montañas Bale, en perros silvestres africanos (*Lycaon pictus*) en África oriental y meridional y en el zorro de Blanford (*Vulpes cana*) en Israel. La eliminación de la rabia canina reduciría la amenaza de enfermedades y el riesgo de extinción de estas poblaciones en peligro.

Se ha registrado rabia en lobos (*Canis lupus*) en todas partes del hemisferio norte, donde la rabia se da en la fauna silvestre; sin embargo, los lobos se vuelven rabiosos sólo debido a una infección que se propaga y no juegan un papel importante en la transmisión de la rabia. Aunque los lobos son susceptibles y sucumben fácilmente a la enfermedad, no pueden mantener la circulación del virus de la rabia independientemente de otras especies silvestres, ya que las densidades y la dinámica de la población de lobos no apoyan las epizootias y la naturaleza altamente territorial de los lobos impide la propagación de la enfermedad de una manada a otra. Sin embargo, una vez que un miembro de la manada se infecta, la enfermedad puede diezmar a la manada debido a la naturaleza altamente social de los lobos, con contacto regular entre los animales. La composición genética del virus de la rabia aislado de los lobos es idéntica a la de los huéspedes primarios carnívoros más abundantes en su vecindad (ya sean perros domésticos o especies silvestres). Aunque los lobos no son un verdadero reservorio primario, los lobos y la mayoría de los otros carnívoros (por ejemplo, zorros, coyotes) pueden transmitir el virus de la rabia a otros huéspedes ingenuos y susceptibles. Debido a que migran a largas distancias, se cree que los lobos que están incubando el virus de la rabia reintroducen la rabia silvestre en las áreas liberadas.

10.5 Eliminación de la rabia en los carnívoros silvestres

10.5.1 Reducción de la población animal

Las estrategias anteriores para la eliminación de la rabia de la fauna silvestre incluían la reducción de la densidad de huéspedes primarios mediante el sacrificio, sobre la base de la idea de que la transmisión de la rabia depende de la densidad, y que la incidencia de la enfermedad aumenta proporcionalmente a la densidad de huéspedes. Sin embargo, la transmisión de la rabia en la fauna silvestre puede depender menos de la densidad de lo que se suponía anteriormente; por lo tanto, es poco probable que la reducción de la densidad de la población huésped sea efectiva para controlar o eliminar la enfermedad (36). Esta conclusión se ve confirmada por las observaciones de que las campañas de sacrificio a gran escala para reducir las poblaciones de carnívoros silvestres no han logrado eliminar la enfermedad (37). Por lo tanto, no se recomienda reducir la densidad primaria de huéspedes como medio para controlar la rabia en la fauna silvestre por razones humanitarias, económicas y ecológicas.

10.5.2 Inmunización

La vacunación masiva es un método de control más efectivo que el sacrificio y es eficaz para reducir la incidencia de la enfermedad en todos los huéspedes primarios de la fauna silvestre. El método surgió de forma independiente en Europa y Norteamérica, y la estrategia de vacunación oral contra la rabia desarrollada originalmente para los zorros a finales de la década de 1970 se ha utilizado para eliminar la rabia del zorro en gran parte de Europa septentrional, occidental y central, Canadá y los Estados Unidos. Su éxito se debió al desarrollo de vacunas seguras y eficaces, cebos fabricados a máquina que son atractivos para una gran variedad de especies, distribución aérea computarizada del cebo, estrategias de vacunación adecuadas y un fuerte compromiso político (17).

Una estrategia de vacunación oral contra la rabia que funciona para una de las especies hospedera primaria de carnívoros silvestres no necesariamente funcionará para otras. Mientras que las estrategias de vacunas orales adaptadas se han utilizado con bastante éxito, no sólo para zorros, sino

también para otros huéspedes primarios de fauna silvestre, incluyendo coyotes, zorros grises y perros mapaches, requieren optimización para los mapaches, por ejemplo (38). También se necesitan otras estrategias para otros huéspedes primarios de fauna silvestre, como mangostas y zorrillos.

Dado que los programas de vacunación oral contra la rabia están diseñados para eliminar la rabia de la fauna silvestre de una zona definida o para prevenir la propagación de la enfermedad mediante la creación de una barrera inmunológica (contención, *cordón sanitario*), deberían lograr suficiente inmunidad de rebaño para reducir la transmisión (es decir, una tasa de reproducción efectiva de la enfermedad inferior a 1) en el huésped silvestre primario objetivo. El nivel de inmunidad de rebaño necesario depende de la dinámica de transmisión de la enfermedad en las especies y poblaciones objetivo y de las condiciones locales.

Las vacunas orales contra la rabia utilizadas en el campo deben cumplir con los requisitos de la OIE y la OMS, así como los de las autoridades reguladoras nacionales o internacionales para los productos biológicos, es decir, inmunogenicidad, eficacia, seguridad y estabilidad, y estar autorizadas o registradas (véase la sección 9.2.3). Los cebos deben diseñarse para cada especie animal silvestre objetivo a fin de garantizar que la vacuna se libere en un tejido objetivo susceptible (mucosa orofaríngea o amígdalas) para provocar una respuesta inmunitaria. La cubierta/envoltura del cebo debe cumplir tres funciones: ser el atrayente para las especies objetivo, contener un biomarcador (generalmente tetraciclina) para evaluar la absorción del cebo por parte de la población objetivo y proteger la ampolla, cápsula o sobre de la vacuna de la luz ultravioleta para garantizar la estabilidad del título del virus. Los requisitos específicos para las cubiertas/envolturas del cebo se establecen en las normas pertinentes (39). El cebo debe ser termoestable para garantizar su palatabilidad y la estabilidad del título de la cepa vacunal. Antes de la autorización de comercialización, se debe probar a distintas temperaturas y en diferentes condiciones de campo, como el terreno, la temperatura y la humedad (39). Los cebos de la vacuna que se distribuyen desde el aire no deben romperse cuando caen al suelo. Las etiquetas de advertencia deben estar impresas en el blíster o la matriz del cebo.

Si se utilizan cebos de vacuna oral contra la rabia de comprobada eficacia, estabilidad y atractivo del cebo, la absorción del cebo y la inmunidad de rebaño en la población objetivo dependen de otros factores, como el método del cebo, la distribución espacial adecuada de los cebos, el momento y la frecuencia de las campañas de vacunación oral y la abundancia de competidores del cebo.

10.5.3 Planificación, implementación y evaluación de los programas de vacunación oral contra la rabia en la fauna silvestre

La vacuna oral contra la rabia se ha convertido en la herramienta esencial para prevenir la propagación geográfica y para controlar y eliminar la rabia cuando el huésped principal es de la fauna silvestre. La evaluación epidemiológica de la situación actual de la rabia, basada en los resultados de estudios confiables de vigilancia y de laboratorio de los casos de rabia en especies objetivo y no objetivo (silvestres y domésticas), es la base de la planificación del programa de vacunación oral contra la rabia. Los requisitos básicos para planificar, implementar y evaluar campañas de vacunación a gran escala o ensayos de campo están disponibles en línea: <https://rabiesblueprint.org/>. Los programas de vacunación oral contra la rabia deben incluir un análisis de costo-beneficio para la salud pública.

Planificación

Un fuerte compromiso político es un requisito previo para un programa de vacunación oral contra la rabia, ya que el marco jurídico, la planificación, organización y evaluación son fundamentales para su éxito. Debe constituirse un comité nacional inclusivo contra la rabia. Un programa efectivo de vacunación oral contra la rabia se basa en un plan integral que describe los beneficios, los objetivos, las funciones (los organismos que participarán), las responsabilidades y las cadenas de mando, así como la infraestructura (requisitos y equipo de laboratorio, cadena de frío), el calendario del programa, los costos estimados y la financiación. El plan debe incluir también información sobre las zonas que deben cubrirse en años consecutivos, teniendo en cuenta los patrones de traslado de las poblaciones de fauna

silvestre, las características geográficas, la situación de la rabia en los países vecinos, la estrategia de vacunación (calendario, modo de distribución del cebo, densidad del cebo, distancia en la línea de vuelo), así como las consideraciones de seguridad, vigilancia y seguimiento de las campañas. Debe estimarse el tamaño de la población objetivo, con los niveles de referencia del biomarcador (si procede) en la especie objetivo antes de la vacunación.

Dado que un enfoque a largo plazo y a gran escala es el más efectivo, el programa debería ser sostenible en el largo plazo, con un apoyo financiero, administrativo y logístico adecuado. Las campañas de vacunación oral contra la rabia deben continuar durante al menos dos años después del último caso confirmado de rabia. La OMS puede proporcionar los conocimientos especializados necesarios en caso se soliciten.

Implementación

Debe disponerse de una infraestructura y una logística adecuadas para garantizar una distribución óptima del cebo (aeropuertos, aeronaves, instalaciones de almacenamiento del cebo, personal) y una eventual cobertura en zonas amplias. El calendario de las campañas de vacunación oral contra la rabia y el patrón de distribución de los cebos de vacuna deben basarse en la biología y el hábitat de las especies objetivo y en las características del entorno. Las campañas de vacunación oral contra la rabia suelen realizarse dos veces al año, en primavera y otoño, en zonas de clima templado (Europa) o una vez al año en regiones con menor densidad de especies objetivo (Norteamérica) y zonas de clima subtropical (cuenca mediterránea). El cebo se entrega principalmente desde aviones o helicópteros (38). La distribución manual debe complementar la distribución aérea o puede ser la única manera de distribuir cebos en áreas densamente pobladas o asentadas.

Antes de distribuir el cebo de la vacuna, el comité nacional contra la rabia debería organizar reuniones locales para todos los interesados, incluidos cazadores, tramperos, personal del servicio de protección de la fauna silvestre, funcionarios forestales, médicos, veterinarios y autoridades locales, a fin de debatir el programa en detalle y acordar las responsabilidades de cada uno. Deben publicarse comunicados de prensa para informar al público, con información sobre el ámbito que abarcará el programa, el calendario de las campañas y las medidas adecuadas que deben adoptarse en caso de exposición accidental a la vacuna.

Durante la manipulación y entrega de los cebos de vacunación en el campo, deberán cumplirse estrictamente las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte y los requisitos de la cadena de frío. En Europa, por ejemplo, el patrón óptimo para la distribución de cebos de vacuna son las líneas de vuelo paralelas a unos 500 m de distancia, aunque las distancias de las líneas de vuelo pueden adaptarse en función de la densidad poblacional de la especie objetivo y de las características del entorno. Durante la distribución aérea se puede utilizar un sistema de posicionamiento global (GPS) y el registro digital de las rutas de vuelo y las coordenadas de las gotas de cebo.

Deberá disponerse de instalaciones de laboratorio adecuadas y de personal capacitado para realizar las pruebas estándar recomendadas para el diagnóstico rutinario de la rabia (véase la sección 5) y para las campañas de monitoreo mediante la detección de biomarcadores, serología, titulación del virus y caracterización de las cepas aisladas del virus de la rabia. Se debe contar con sistemas de aseguramiento de la calidad.

Evaluación

Las autoridades y el personal responsable deben ser sensibilizados sobre la importancia de una vigilancia y un monitoreo adecuados de las campañas de vacunación oral contra la rabia. Esto incluye el muestreo de especímenes, la notificación oportuna de los casos de rabia, la gestión de bases de datos, el análisis oportuno de los datos epidemiológicos y la interpretación de los resultados para monitorear el progreso de la campaña de vacunación. La diseminación periódica de información a las partes interesadas, incluidas las autoridades competentes, es crucial. Se debe asignar a especialistas para que investiguen la situación epidemiológica predominante y cambiante tanto en seres humanos como en

animales, evalúen la campaña e informen periódicamente a las autoridades responsables. Se deben celebrar reuniones nacionales con todas las partes interesadas para discutir el progreso del programa y cualquier adaptación de la estrategia que pudiera ser necesaria para futuras campañas.

La vigilancia y el monitoreo de la efectividad de la vacunación son importantes para evaluar y ajustar las campañas de vacunación. La incidencia de la rabia es el principal indicador de los resultados de cualquier programa de vacunación oral contra la rabia y de la certificación de la ausencia de enfermedad. Se utilizará un sistema de muestreo basado en el riesgo, en el que se examinarán los "animales indicadores" que estén enfermos, sean sospechosos de estar rabiosos, tengan un comportamiento anormal, hayan sido hallados muertos o hayan estado involucrados en la exposición humana. El número de animales debe ser suficiente para demostrar un grado de certeza estadísticamente aceptable (40). En general, la vigilancia debe llevarse a cabo antes, durante y después de la distribución de la vacuna, no sólo en las zonas de vacunación, sino también en las zonas vecinas, en particular las que están libres de rabia, a fin de detectar lo antes posible la propagación de la epizootia o la reinfección, y garantizar una respuesta rápida y la adopción de medidas correctivas. Se debe caracterizar el virus de la rabia aislado de los animales en la zona de vacunación.

La eficacia de los programas de vacunación oral contra la rabia con respecto a la absorción del cebo, la seroprevalencia y la caracterización de las cepas aisladas del virus de la rabia se mide mediante un muestreo adecuado de los animales cazados o atrapados de la especie objetivo. En los EE.UU., por ejemplo, el programa consiste en serología antes y después del cebo y en vigilancia de la salud pública específica (por ejemplo, "animales muertos en la carretera" e informes sobre animales "molestos"). Se deben seleccionar zonas de referencia para el monitoreo de las campañas de vacunación oral contra la rabia en la zona de vacunación, en las que pueda garantizarse una muestra estadísticamente suficiente y homogéneamente distribuida para detectar la presencia de tetraciclina (utilizada en los cebos) y marcadores serológicos en las especies objetivo.

Para todos los animales se deben recoger denominadores básicos, por ejemplo, especies, fechas de hallazgo y presentación, ubicación (latitud y longitud), edad, sexo, resultados de investigaciones de laboratorio (anticuerpos fluorescentes o pruebas de infección de cultivo de tejidos, caracterización del virus, detección de biomarcadores, serología) para realizar análisis epidemiológicos de todos los animales, incluidos los patrones temporales y espaciales. Para eliminar la rabia en la fauna silvestre, se deben establecer "vías progresivas de control" y procedimientos para la certificación internacional del estatus de libre de rabia.

3. Cooperación internacional

La cooperación y la coordinación internacionales en la planificación, ejecución y evaluación de los programas de vacunación oral antirrábica garantizan el éxito y la efectividad en función de los costos. Al decidir sobre una política, se debe establecer contacto con los países vecinos y mantenerlo hasta que se elimine la enfermedad. Las reuniones multilaterales periódicas con representantes de las autoridades sanitarias y veterinarias de las regiones y países vecinos garantizan la coordinación de las actividades a lo largo de las fronteras comunes y la transparencia. Se recomienda la participación de los centros colaboradores de la OMS, los laboratorios de referencia de la OIE y otras organizaciones internacionales. La presentación de los resultados de los programas de la vacunación oral contra la rabia en conferencias internacionales ayuda a mantener la conciencia y el compromiso con la eliminación de la rabia.

Otras opciones

La captura estratégica de carnívoros silvestres y su liberación después de la vacunación parenteral (trampa-vacuna-liberación) ha sido utilizada con éxito aparente en algunas áreas de Norteamérica, principalmente para zorrillos y mapaches (39).

10.6 Control de la rabia en los murciélagos

La eliminación de la enfermedad en los murciélagos se ve dificultada por la falta de vacunas efectivas contra muchos de los lyssavirus y la falta de sistemas de administración efectivos para la vacunación de los murciélagos. Por lo tanto, la eliminación de la rabia de los murciélagos no es factible. El riesgo para la salud pública asociado con la rabia de los murciélagos (excepto la transmitida por los murciélagos vampiros) es menor que el asociado con la rabia propagada por los carnívoros, aunque las consecuencias de la infección también son graves.

Los quirópteros desempeñan un papel importante en la ecología mundial, como en la dispersión de semillas y la polinización de muchas plantas valiosas, restaurando así los bosques pluviales despejados o dañados y asegurando la producción de frutos que apoyan las economías locales y las diversas poblaciones de animales. Además, muchas de las más de 1.300 especies de murciélagos consumen grandes cantidades de insectos, incluidas algunas de las plagas agrícolas más dañinas. Por lo tanto, cualquier método para la destrucción indiscriminada de murciélagos debe ser excluido, especialmente porque los murciélagos no hematófagos están protegidos en la mayoría de los países.

La educación del público es la clave para prevenir la rabia humana transmitida por los murciélagos. Esto debe incluir información básica sobre cómo evitar el contacto potencialmente infeccioso con los murciélagos, cómo buscar atención médica adecuada después de la exposición y cómo evitar que los murciélagos establezcan colonias en establecimientos "sensibles" como hospitales y escuelas.

La rabia bovina transmitida por murciélagos vampiros puede controlarse mediante la vacunación del ganado y otras medidas sanitarias, como la identificación, el monitoreo y la georeferenciación de refugios naturales y artificiales de murciélagos hematófagos. En la legislación sanitaria nacional de muchos países de América Latina, el enfoque para controlar la rabia transmitida por vampiros murciélagos consiste en controlar la población de la principal especie huésped, lo que ha tenido éxito en la prevención de la rabia en las poblaciones bovinas. Las estrategias actuales deben ser revisadas y actualizadas, con estudios que promuevan la innovación en el control de los murciélagos hematófagos. En cuanto a la exposición potencial a la rabia, se recomienda una pronta PEP en casos de exposición humana a murciélagos vampiros. Dada la elevada exposición de algunas poblaciones remotas a la rabia de los murciélagos vampiros, se debe considerar la vacunación preventiva de las poblaciones que viven en zonas altamente enzoóticas con acceso limitado a los productos biológicos antirrábicos.

10.7 Otras medidas de salud pública

El público en general debería estar mejor informado para evitar el contacto directo con la fauna silvestre en general y con los animales que se comportan de forma anormal y están enfermos, en particular. Toda persona que haya sido mordida por un animal silvestre o doméstico, particularmente en áreas donde la rabia silvestre es endémica, debe buscar atención médica (véase la sección 8.3). En los países que han sido declarados libres de rabia terrestre, es importante que el público esté consciente de que cualquier persona potencialmente expuesta a la rabia de los murciélagos debe recibir una PEP rápida. La reubicación de la fauna silvestre para cualquier propósito, excepto la conservación, debe ser prohibida o fuertemente desalentada.

10.8 Referencias

1. Weyer J, Szmyd-Potapczuk AV, Blumberg LH, Leman PA, Markotter W, Swanepoel R et al. Epidemiology of human rabies in South Africa, 1983–2007. *Virus Res.* 2011;155(1):283–90.
2. Haydon DT, Randall DA, Matthews L, Knobel DL, Tallents LA, Gravenor MB et al. Low-coverage vaccination strategies for the conservation of endangered species. *Nature.* 2006;443(7112):692.
3. Woodroffe R, Prager KC, Munson L, Conrad PA, Dubovi EJ, Mazet JA. Contact with domestic dogs increases pathogen exposure in endangered African wild dogs (*Lycaon pictus*). *PloS One.* 2012;7(1):e30099.

4. Johnson N, Mansfield KL, Marston DA, Wilson C, Goddard T, Selden D et al. A new outbreak of rabies in rare Ethiopian wolves (*Canis simensis*). Arch Virol. 2010;155(7):1175–7.
5. Zulu GC, Sabeta CT, Nel LH. Molecular epidemiology of rabies: focus on domestic dogs (*Canis familiaris*) and black-backed jackals (*Canis mesomelas*) from northern South Africa. Virus Res. 2009;140(1–2):71–8.
6. Sabeta CT, Mansfield KL, McElhinney LM, Fooks AR, Nel LH. Molecular epidemiology of rabies in bat-eared foxes (*Otocyon megalotis*) in South Africa. Virus Res. 2007;129(1):1–10.
7. Van Zyl N, Markotter W, Nel LH. Evolutionary history of African mongoose rabies. Virus Res. 2010;150(1–2):93–102.
8. Scott TP, Hassel R, Nel LH. Rabies in kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2012;125:226–41.
9. Shao XQ, Yan XJ, Luo GL, Zhang HL, Chai XL, Wang FX et al. Genetic evidence for domestic raccoon dog rabies caused by Arctic-like rabies virus in Inner Mongolia, China. Epidemiol Infect. 2011;139(4):629–35.
10. Chang JC, Tsai KJ, Hsu WC, Tu YC, Chuang WC, Chang CY et al. Rabies virus infection in ferret badgers (*Melogale moschata subaurantiaca*) in Taiwan: a retrospective study. J Wildl Dis. 2015;51(4):923–8.
11. Vos A, Freuling C, Eskiizmirli S, Ün H, Aylan O, Johnson N et al. Rabies in foxes, Aegean region, Turkey. Emerg Infect Dis. 2009;15(10):1620.
12. Aylan O, El-Sayed AF, Farahtaj F, Janani AR, Lugach O, Tarkhan-Mouravi O et al. Report of the first meeting of the Middle East and Eastern Europe rabies expert bureau, Istanbul, Turkey (June 8–9, 2010). Adv Prev Med. 2011;2011:812515.
13. Horton DL, McElhinney LM, Freuling CM, Marston DA, Banyard AC, Goharriz H et al. Complex epidemiology of a zoonotic disease in a culturally diverse region: phylogeography of rabies virus in the Middle East. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(3):e0003569.
14. Cliquet FE, Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? Milton Park: Taylor & Francis; 2014:905–8.
15. Freuling CM, Hampson K, Selhorst T, Schröder R, Meslin FX, Mettenleiter TC et al. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. Phil Trans R Soc B. 2013;368(1623):20120142.
16. Bourhy H, Kissi B, Audry L, Smreczak M, Sadkowska-Todys M, Kulonen K et al. Ecology and evolution of rabies virus in Europe. J Gen Virol. 1999;80(10):2545–57.
17. Rupprecht CE, Barrett J, Briggs D, Cliquet F, Fooks AR, Lumlertdacha B et al. Can rabies be eradicated?. Dev Biol (Basel). 2008;131:95–121.
18. Nadin-Davis SA, Sheen M, Wandeler AI. Recent emergence of the Arctic rabies virus lineage. Virus Res. 2012;163(1):352–62.
19. Kuzmin IV, Hughes GJ, Botvinkin AD, Gribencha SG, Rupprecht CE. Arctic and Arctic-like rabies viruses: distribution, phylogeny and evolutionary history. Epidemiol Infect. 2008;136(4):509–19.
20. Gould AR, Kattenbelt JA, Gumley SG, Lunt RA. Characterisation of an Australian bat lyssavirus variant isolated from an insectivorous bat. Virus Res. 2002;89(1):1–28.
21. Vargas-Linares E, Romaní-Romaní F, López-Ingunza R, Arrasco-Alegre J, Yagui-Moscoso M. Rabia en *Potos flavus* identificados en el departamento de Madre de Dios, Perú [Rabies identified in *Potos flavus* in the province of Madre de Dios, Peru]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(1):88–93.
22. Aréchiga-Ceballos N, Velasco-Villa A, Shi M, Flores-Chávez S, Barrón B, Cuevas-Domínguez E et al. New rabies virus variant found during an epizootic in white-nosed coatis from the Yucatan Peninsula. Epidemiol Infect. 2010;138(11):1586–9.
23. Condori-Condori RE, Streicker DG, Cabezas-Sanchez C, Velasco-Villa A. Enzootic and epizootic rabies associated with vampire bats, Peru. Emerg Infect Dis. 2013;19(9):1463.
24. De Serres G, Dallaire F, Côte M, Skowronski DM. Bat rabies in the United States and Canada from 1950 through 2007: human cases with and without bat contact. Clin Infect Dis. 2008;46(9):1329–37.
25. Markotter W, Van CE, Kuzmin IV, Rupprecht CE, Paweska JT, Swanepoel R et al. Epidemiology and pathogenicity of African bat lyssaviruses. Dev Biol (Basel). 2008;131:317–25.
26. Kuzmin IV, Mayer AE, Niezgodna M, Markotter W, Agwanda B, Breiman RF et al. Shimoni bat virus, a new representative of the *Lyssavirus* genus. Virus Res. 2010;149(2):197–210.
27. Schatz J, Fooks AR, McElhinney L, Horton D, Echevarria J, Vázquez-Moron S et al. Bat rabies surveillance in Europe. Zoonoses Public Health. 2013;60(1):22–34.
28. Banyard AC, Hayman D, Johnson N, McElhinney L, Fooks AR. Bats and lyssaviruses. Adv Virus Res.

- 2011;79:239–89.
29. Kuzmin IV, Hughes GJ, Botvinkin AD, Orciari LA, Rupprecht CE. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the *Lyssavirus* genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. *Virus Res.* 2005;111(1):28–43.
 30. Picard-Meyer E, Servat A, Robardet E, Moinet M, Borel C, Cliquet F. Isolation of Bokeloh bat lyssavirus in *Myotis nattereri* in France. *Arch Virol.* 2013;158(11):2333–40.
 31. Ceballos NA, Morón SV, Berciano JM, Nicolás O, López CA, Juste J et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(5):793.
 32. Kuzmin IV, Orciari LA, Arai YT, Smith JS, Hanlon CA, Kameoka Y et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Res.* 2003;97(2):65–79.
 33. Gunawardena PS, Marston DA, Ellis RJ, Wise EL, Karawita AC, Breed AC et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(8):1456.
 34. Streicker DG, Recuenco S, Valderrama W, Benavides JG, Vargas I, Pacheco V et al. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. *Proc R Soc B.* 2012;279(1742):3384–92).
 35. Schneider MC, Romijn PC, Uieda W, Tamayo H, Silva DF, Belotto A et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: an emerging zoonotic disease in Latin America? *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25(3):260–9.
 36. Morters MK, Restif O, Hampson K, Cleaveland S, Wood JL, Conlan AJ. Evidence-based control of canine rabies: a critical review of population density reduction. *J Anim Ecol.* 2013;82(1):6–14.
 37. King AA, Fooks AR, Aubert M, Wandeler AI. Historical perspective of rabies in Europe and the Mediterranean Basin. Paris: World Organisation for Animal Health; 2004.
 38. Slate D, Algeo TP, Nelson KM, Chipman RB, Donovan D, Blanton JD et al. Oral rabies vaccination in North America: opportunities, complexities, and challenges. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(12):e549.
 39. Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Update on oral vaccination of foxes and raccoon dogs against rabies. *EFSA J.* 2015;13(7):4164. Doi: 10.2903/j.efsa.2015.4164.
 40. Cliquet F, Freuling C, Smreczak M, Van der Poel WH, Horton D, Fooks AR et al. Development of harmonised schemes for monitoring and reporting of rabies in animals in the European Union. Scientific report submitted to EFSA. Parma: European Food Safety Authority; 2010 (<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/67e>).

11. Vigilancia de la rabia

El control y eliminación efectivos de una enfermedad requieren una vigilancia efectiva. La vigilancia de la salud pública consiste en la recolección, el análisis, la interpretación y la diseminación continuos y sistemáticos de información sobre eventos sanitarios (1, 2). Su objetivo puede ser demostrar la presencia y distribución de la enfermedad en humanos y animales como parte del control, mejorar el conocimiento de la situación o, en última instancia, documentar la ausencia de la enfermedad (3). Según esta definición, la vigilancia siempre está vinculada a actividades de control específicas y a la respuesta inmediata y, por lo tanto, es distinta del monitoreo. El monitoreo se realiza de forma intermitente y consiste en el análisis de los procesos rutinarios dentro de un sistema de vigilancia o intervención. En el control de la rabia, el monitoreo puede incluir mediciones transversales de la población animal y de la cobertura de vacunación, la observación de las marcas aplicadas a los perros durante la vacunación parenteral masiva o la absorción de cebo tras las campañas de vacunación oral (4). Un monitoreo menos sistemático puede incluir mediciones transversales de la población animal y la cobertura de vacunación en determinadas actividades. En la sección 10 se ofrecen más detalles sobre el monitoreo de los programas de vacunación oral contra la rabia y la mejora de la vigilancia de la fauna silvestre. La capacidad de detectar, evaluar, notificar e informar sobre eventos sanitarios es un componente fundamental del Reglamento Sanitario Internacional (2005) (5) y un principio de los servicios veterinarios de alta calidad.

11.1 Sistemas de vigilancia

El diseño y la implementación de un sistema de vigilancia deben adaptarse a los objetivos o intervenciones de salud pública establecidos (6, 7). Con respecto a la rabia, las intervenciones deben adaptarse a la epidemiología de la enfermedad y a la capacidad de las áreas de estudio. Durante la fase endémica, si no existe un control sistemático de la rabia, el objetivo principal debe ser determinar la carga de morbilidad en humanos y animales en el tiempo y el espacio y en poblaciones de riesgo. En la práctica, la vigilancia en esta fase puede ser pasiva, ya que es probable que se detecten casos aunque se evalúen menos personas o animales, debido a la alta incidencia de la enfermedad. Además de las pruebas de diagnóstico para animales implicados en la exposición humana, las descritas en la sección 5 y en el capítulo 2.1.17 del *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres* de la OIE (8) pueden utilizarse para complementar los diagnósticos de "referencia", como los anticuerpos fluorescentes directos y las pruebas inmunohistoquímicas rápidas directas, con el fin de aumentar la tasa de detección de casos cuando los recursos o la logística puedan imposibilitar la realización de pruebas de confirmación (9). Los objetivos de la vigilancia deben adaptarse a medida que se establezcan programas de control de la rabia en una zona. Además de la vigilancia pasiva continua de la salud pública, es necesario un monitoreo activo y dirigido para verificar la vacunación animal y otras intervenciones. El uso de pruebas de diagnóstico de referencia más sensibles y la garantía de la competencia del personal que realiza las pruebas son cada vez más importantes a medida que se amplía el control. La calidad de los datos de vigilancia está directamente relacionada con su uso para fundamentar las decisiones de la gerencia sobre las intervenciones. Dado que las actividades de control reducen a cero el número de casos de rabia humana (validación) y, en última instancia, provocan la eliminación de la rabia en los animales objetivo (verificación), será necesaria una vigilancia adicional, como se explica en la sección 12.

Independientemente del estado de control de la rabia, la probabilidad de detectar la rabia durante la vigilancia depende de su incidencia, del nivel de conciencia y supervisión, y también de la infraestructura y la logística adecuadas para recolectar y transportar muestras para confirmar la rabia. Para promover la concienciación y la vigilancia, y para garantizar que la rabia se reconozca como una prioridad, la rabia humana y animal debe ser de declaración obligatoria a nivel nacional. Los servicios sanitarios y veterinarios nacionales deben diseminar ampliamente las definiciones estándar de los casos (cuadros 12 y 13). Los datos de vigilancia deben comunicarse a través de los canales apropiados de acuerdo con los protocolos publicados para facilitar el intercambio y análisis oportunos de datos, cuando sea posible a través de los sistemas nacionales existentes de vigilancia electrónica o de información sobre la gestión de la salud para la notificación de enfermedades infecciosas.

Tabla 12. Definiciones de casos de animales y actividades de vigilancia correspondientes

Caso	Definición	Actividad de vigilancia
Sospechoso	<p>Un caso que es compatible con la definición de caso clínico de rabia animal</p> <p>Definición de casos de animales: Un animal que presente cualquiera de los siguientes signos (10, 14)</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipersalivación, • parálisis, • letargo, • agresión anormal no provocada (morder a dos o más personas o animales u objetos inanimados), • vocalización anormal y • actividad diurna de las especies nocturnas 	<p>Notificar a las autoridades locales competentes si se sospecha que un animal tiene rabia.</p> <p>Recopilar el historial primario de un animal, si se dispone de él (estado de tenencia, estado de vacunación, exposición previa, fecha de inicio de los signos) (véase el anexo 2).</p> <p>Recolectar muestras del sistema nervioso central para el diagnóstico de laboratorio, si se dispone de ellas.</p>
Probable	<p>Un caso sospechoso con un historial fiable de contacto con un animal con sospecha, probabilidad o confirmación de rabia.</p> <p>y/o</p> <p>Un animal con sospecha de rabia que haya sido sacrificado, muerto o desaparecido a los cuatro o cinco días de haberse observado la enfermedad.</p>	<p>Registrar sistemáticamente la información secundaria y vincularla con el historial primario.</p> <p>Notificar a las autoridades competentes de acuerdo con los protocolos nacionales.</p>
Confirmado	<p>Un caso sospechoso o probable que se confirma en un laboratorio^a</p>	<p>Notificar a las autoridades competentes para el seguimiento de cualquier exposición humana o animal.</p> <p>Registrar sistemáticamente el diagnóstico de laboratorio y vincularlo con el registro del caso.</p>
No es un caso	<p>Un caso sospechoso o probable descartado mediante pruebas de laboratorio o investigación epidemiológica (es decir, un período de cuarentena adecuado de los animales admisibles).</p>	<p>Notificar a las autoridades competentes para el seguimiento de cualquier exposición humana o animal.</p> <p>Registrar sistemáticamente el diagnóstico de laboratorio y vincularlo con el historial primario.</p>

^a La confirmación del laboratorio debe realizarse con una prueba de diagnóstico estándar, tal como la define la OMS (véase la sección 5) o el manual de la OIE (8). Si se utilizan otras pruebas de diagnóstico, en función de su sensibilidad y especificidad, puede ser necesaria la confirmación con una prueba secundaria validada, especialmente en caso de resultados negativos.

Cuadro 13. Definiciones de casos humanos y actividades de vigilancia correspondiente

Caso	Definición	Actividad de vigilancia
Sospechoso	Un caso que es compatible con la definición de caso clínico: una persona que se presenta con un síndrome neurológico agudo (encefalitis) dominado por formas de hiperactividad (rabia furiosa) o un síndrome paralítico (rabia paralítica) que progresa hacia el coma y la muerte, generalmente debido a una insuficiencia cardíaca o respiratoria, típicamente dentro de los 7 a 10 días posteriores al primer signo si no se instituye ningún cuidado intensivo. El síndrome puede incluir cualquiera de los siguientes signos: aerofobia, hidrofobia, parestesia o dolor localizado, disfagia, debilidad localizada, náuseas o vómitos.	Notificar a las autoridades locales correspondientes de acuerdo con los protocolos nacionales. Recolectar muestras apropiadas del paciente de acuerdo con los protocolos nacionales. Realizar una autopsia verbal para recopilar la historia clínica del paciente para su posterior caracterización (anexo 11).
Probable	Un caso sospechoso más un historial fiable de contacto con un animal con sospecha, probabilidad o confirmación de rabia (véase el cuadro 12).	Identificar los contactos del paciente y/o animal involucrado para el seguimiento. Notificar a las autoridades competentes un probable caso de rabia humana de acuerdo con los protocolos nacionales.
Confirmado	Un caso sospechoso o probable que se confirma en un laboratorio. ^a	Registrar sistemáticamente el diagnóstico de laboratorio y vincularlo con la información de la autopsia verbal. Notificar a las autoridades competentes un caso confirmado de rabia humana de acuerdo con los protocolos nacionales.

^a El diagnóstico *ante mortem* de la rabia humana depende de las muestras tomadas y de las pruebas de diagnóstico disponibles (véase la sección 5).

Los indicadores epidemiológicos mínimos que debe proporcionar la vigilancia de la rabia son la información sobre la incidencia anual de la enfermedad tanto en humanos como en animales y la incidencia de la PEP (como indicador de la exposición presunta y confirmada a la rabia) (cuadro 14). Las medidas de incidencia son esenciales en el control y la prevención de la rabia para garantizar una gestión adecuada de los casos y brotes, vigilar las tendencias, evaluar la eficacia de las intervenciones y estimar la carga de la enfermedad. La medición de anticuerpos específicos de la rabia no se recomienda para la vigilancia rutinaria de la rabia.

Cuadro 14. Monitoreo del uso de la profilaxis posterior a la exposición de la rabia humana

	Categoría de exposición o PEP	Actividad de vigilancia
Sospecha de exposición	Persona que se presenta para atención médica con antecedentes de mordeduras, arañazos o contacto con material infeccioso de un animal sospechoso, probable o confirmado de rabia (véase el cuadro 12).	Evaluar el riesgo (véase la sección 8) de acuerdo con los protocolos nacionales para determinar si se requiere una investigación adicional.
PEP recibido	La PEP ha sido recomendada para la persona con sospecha de exposición. y La persona ha recibido al menos una dosis de la vacuna y/o inmunoglobulina antirrábica.	Las autoridades competentes notificadas de acuerdo con el protocolo nacional estándar. Como se indica en los protocolos, iniciar la investigación de la exposición para identificar al animal que se sospecha que tiene rabia y si otras personas o animales han estado expuestos. Registro sistemático de la información de la investigación. Registro sistemático de la información sobre el paciente que recibe PEP, incluyendo la demografía básica y la fecha en que recibió los biológicos, hasta que complete el tratamiento o se pierda durante el seguimiento.
PEP no recibido	Una persona con sospecha de exposición que ha sido recomendada para PEP y Una persona que no recibió la vacuna o la inmunoglobulina antirrábica	Cuando se indique, iniciar una investigación sobre la sospecha de exposición para documentar por qué no se inició la PEP y para identificar a los animales que se sospecha que tienen rabia y la exposición posterior. Autoridades competentes notificadas de acuerdo con el protocolo nacional estándar.

La vigilancia óptima se centrará en todos los casos con sospecha de rabia humana y animal. Las definiciones de los casos deben facilitar el reconocimiento sistemático de los casos sospechosos y una mayor categorización de los casos sobre la base de las características clínicas, epidemiológicas y de diagnóstico. Los protocolos de vigilancia deben especificar las actividades necesarias para la clasificación de cada caso (por ejemplo, se identifica el caso sospechoso, se notifica a las autoridades sanitarias locales y se inicia la recolección de datos primarios). Los protocolos de vigilancia y de gestión de casos deben distribuirse entre las personas y los funcionarios pertinentes en la estructura de notificación. La confirmación diagnóstica es el estándar de oro para los casos humanos y animales, aunque los casos clínicos también pueden confirmarse mediante autopsia verbal (anexo 11) para los casos humanos y mediante la evaluación de los perros de acuerdo con las definiciones de casos (cuadro 12) y en el formulario de investigación (anexo 12).

Se puede tomar una muestra de diagnóstico sin abrir el cráneo, por ejemplo, al introducir una pajita de 5 mm o una pipeta de plástico desechable de 2 ml en el agujero occipital en dirección a un ojo, o al utilizar un trócar para hacer un agujero en la pared posterior de la cavidad ocular e introduciendo una pipeta de plástico o pajita. Se pueden tomar muestras del bulbo raquídeo, la base del cerebelo, el hipocampo, la corteza y la médula oblonga. Cuando se utilice una pajita, ésta debe ser pellizcada entre los dedos para evitar que el material se escape en el momento de la retirada (11). Para más detalles, consulte la sección 3.

La vigilancia activa de animales sanos para los que no se ha reportado exposición humana rara vez proporciona datos de vigilancia valiosos, ya que es necesario analizar un gran número de animales para identificar un solo caso de rabia. Cuando se agrega el gran número de animales negativos a los datos de vigilancia pasiva, la proporción de casos observados entre los animales de mayor riesgo (por ejemplo, los que están expuestos a seres humanos, los animales muertos en la carretera) puede diluirse, lo que sugiere un menor riesgo global de exposición a la rabia si no se interpreta correctamente. Los profesionales de la sanidad animal (por ejemplo, veterinarios privados y públicos, paraprofesionales veterinarios, funcionarios de control animal y guardabosques) son los que tienen más probabilidades de atender a un animal clínicamente rabioso en un entorno profesional. También es más probable que se dediquen a la vigilancia de la rabia animal a nivel comunitario, donde se identifican los casos por primera vez. Deben conocer los signos clínicos de un caso sospechoso, los métodos de toma de muestras y el proceso de notificación.

Todos los componentes generalmente se cruzan cuando una persona ha sido mordida por un animal que se sospecha que tiene rabia. La "gestión integrada de casos de mordedura" implica la realización de investigaciones de animales sospechosos de estar rabiosos y el intercambio de información con los investigadores de salud humana y animal para realizar las evaluaciones de riesgo apropiadas (sección 8). Estos programas requieren muchos recursos, pero en última instancia ayudan a prevenir la muerte de personas a causa de la rabia mediante la identificación activa de la presunta exposición (especialmente en zonas endémicas de rabia canina) y pueden mejorar la calidad general de la vigilancia (10, 12). Las mordeduras deben dar lugar al triaje inmediato, incluida la determinación del estado de vacunación del animal mordedor y el seguimiento en caso de sospecha de rabia, por ejemplo, mediante la observación del animal (10 días en el caso de perros y gatos) o la realización de pruebas *post mortem*. Además, una respuesta oportuna por parte del personal médico y veterinario sobre el terreno garantiza una gestión y un seguimiento adecuados de los casos y mejora las tasas de detección de casos; también puede motivar al personal de campo y de los hospitales a seguir informando sobre los casos. La respuesta debe incluir retroalimentación inmediata sobre los informes y los resultados de las pruebas de diagnóstico, asesoramiento sobre el manejo de los casos y las medidas de control de la rabia que deben adoptarse. En los países en los que los programas de control de la rabia están bien establecidos, la gestión integrada de casos de mordedura puede garantizar un uso más específico de la profilaxis posterior a la exposición sobre la base de evaluaciones de riesgo y datos de diagnóstico, reduciendo así la administración de la PEP para la exposición de bajo riesgo.

Además de la notificación rutinaria, el análisis epidemiológico de los datos de vigilancia permite estimar las tendencias y la dinámica espacial; la comprensión de las tendencias por especies (incluidos los seres humanos) es la base de cualquier programa de intervención. Estos análisis deberían realizarse de forma rutinaria (por ejemplo, mensualmente) y los reportes más detallados al menos una vez al año. Las tendencias básicas deben estimarse para el número de investigaciones y casos (para PEP humana, seres humanos rabiosos y animales rabiosos, véanse los cuadros 12 al 14). Se deben elaborar mapas de los datos de vigilancia para identificar la distribución de los casos. Cuando sea posible, tanto los casos notificados al sistema de vigilancia como los que no lo son, deberán ser mapeados a fin de identificar cualquier vacío en la cobertura de la vigilancia que pueda ser responsable de la falta de casos observados. Los informes más detallados deben incluir las actividades de control y su impacto en la carga de la rabia.

El sistema de vigilancia también debe ser supervisado y evaluado de forma rutinaria para determinar si se están alcanzando los objetivos de vigilancia y para mejorar el sistema en general (1, 5). El monitoreo rutinario puede incluir la evaluación de la oportunidad y la integridad de los informes mensuales. Cuando se detecten deficiencias, deben tomarse medidas para garantizar que los resultados anuales puedan analizarse con prontitud y precisión. Los sistemas de vigilancia deben evaluarse periódicamente de forma más amplia (por ejemplo, cada ciertos años o si cambian los objetivos) para garantizar que funcionan eficazmente y proporcionan datos de alta calidad que son útiles para las intervenciones de salud pública. Se han publicado directrices para evaluar un sistema de vigilancia de la salud pública (1).

En todas las situaciones y, en particular, en las zonas en las que el objetivo es la eliminación, se fomenta la caracterización sistemática de las cepas aisladas de virus procedentes de casos humanos

y animales con el fin de identificar las fuentes de infección y su origen geográfico (13). La vigilancia de los seres humanos y los animales debería mantenerse incluso después de la eliminación, con una caracterización viral para documentar la importación de la rabia o la circulación doméstica no reconocida de la rabia (3).

11.2 Notificación a nivel mundial

La notificación oportuna de los casos de rabia animal a la OIE a través del Sistema Mundial de Información Zoonosaria (www.oie.int/wahid) es una obligación legal de los miembros de la OIE (3). En aras de la transparencia y para permitir la comparación y agregación de datos mundiales para la promoción, los datos nacionales se deben compartir con otros sistemas de información regionales y mundiales, como el Observatorio de la Salud Mundial de la OMS (http://www.who.int/gho/neglected_diseases/rabies/en/), el sistema informático de información sanitaria de la OMS para los distritos (versión 2; DHIS2) y otras bases de datos regionales, como el *Rabies Bulletin Europe* (<http://www.who-rabies-bulletin.org/>); el Sistema Regional de Información para la Vigilancia Epidemiológica de la Rabia (SIRVERA; sirvera.panaftosa.org.br/index.php) y el Sistema de Información Epidemiológica sobre la Rabia (SIEPI) en América Latina; y el *Boletín Epidemiológico sobre la Rabia* de la Red Panafricana de Control de la Rabia (PARACON) en África (paracon.rabiesalliance.org/bulletin/).

Se ha preparado una plantilla para registrar los datos mínimos de los indicadores (anexo 13). Se puede completar en línea descargándola en: http://www.who.int/rabies/advancing_global_rabies_data_collection/en/. Forma parte de una plataforma integrada de vigilancia y control de las enfermedades tropicales desatendidas (basada en DHIS2) para facilitar la integración de las actividades de vigilancia de enfermedades específicas en un sistema de información sanitaria más eficiente y sostenible. Muchos programas de los departamentos de Enfermedades Tropicales Desatendidas y de otros departamentos de la OMS, incluidos los de tuberculosis, VIH/SIDA, paludismo, sistemas de información sanitaria y gestión y tecnología de la información, colaboran para crear capacidad interna y apoyar la integración. A nivel mundial, el sistema actuará como almacén de datos de buena calidad y permitirá la identificación y el análisis de tendencias y el monitoreo y la evaluación de todos los programas en un solo lugar. La plataforma también contribuirá a la validación o verificación de los objetivos de eliminación (véase la sección 12). Los datos disponibles al público seguirán apareciendo en el Observatorio Mundial de la Salud. Cuando sea posible, los operadores de estos sistemas de información mundiales y regionales deben colaborar para mejorar la interoperabilidad entre los sistemas a fin de reducir las solicitudes y entradas de datos redundantes por parte de las autoridades nacionales.

11.3 Referencias

1. German RR, Lee LM, Horan J, Milstein R, Pertowski C, Waller M. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50 (1–35).
2. Kasolo F, Yoti Z, Bakyaite N, Gaturuku P, Katz R, Fischer JE et al. IDSR as a platform for implementing IHR in African countries. *Biosecure Bioterror*. 2013;11(3):163–9.
3. Section 1. Animal disease diagnosis, surveillance and notification. In: *Terrestrial Animal Health Code*. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016.
4. Cliquet F, Freuling C, Smreczak M, Van der Poel WH, Horton D, Fooks AR et al. Development of harmonised schemes for monitoring and reporting of rabies in animals in the European Union. Scientific report submitted to EFSA. Parma: European Food Safety Authority; 2010 (<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/67e>).
5. International Health Regulations (2005). Geneva: World Health Organization; 2005 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246107/1/9789241580496-eng.pdf?ua=1>).
6. Technical guidelines for integrated disease surveillance and response in the African Region. Second edition. Brazzaville: WHO Regional Office for Africa; 2010 (<http://www.afro.who.int/publications/technical-guidelines-integrated-disease-surveillance-and-response-african-region-0>).

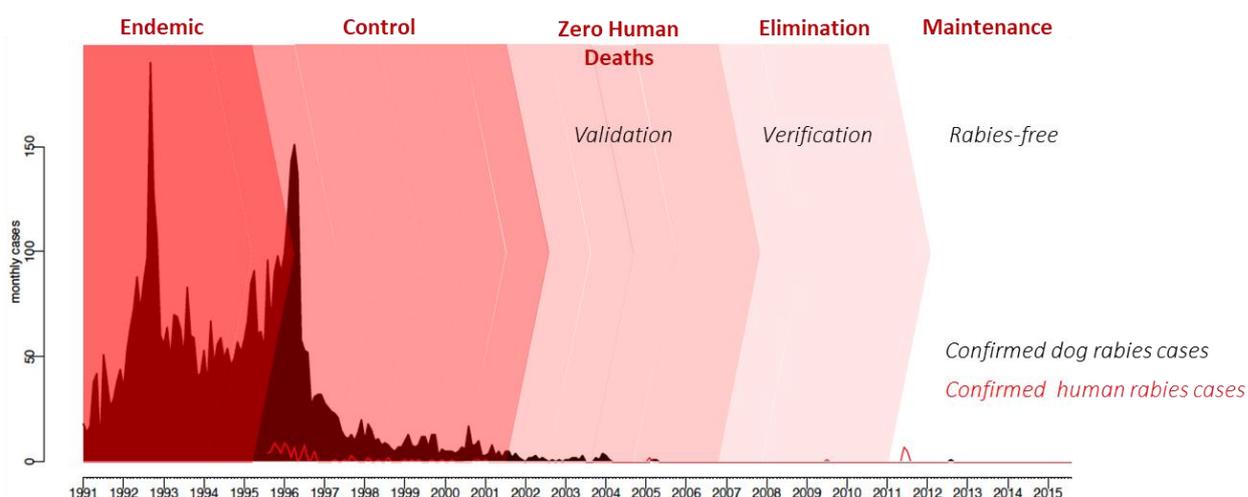
7. Thulke HH, Eisinger D, Freuling C, Fröhlich A, Globig A, Grimm V et al. Situation-based surveillance: adapting investigations to actual epidemic situations. *J Wildl Dis.* 2009;45(4):1089–103.
8. Chapter 2.1.17: Rabies (infection with rabies virus). In: *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Vol. 2.* Paris: World Organisation for Animal Health; 2016.
9. Duong V, Tarantola A, Ong S, Mey C, Choeung R, Ly S et al. Laboratory diagnostics in dog-mediated rabies: an overview of performance and a proposed strategy for various settings. *Int J Infect Dis.* 2016;46:107–14.
10. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost–effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1307–17.
11. Chapter 2.1.13: Rabies. In: *Terrestrial Animal Health Code.* Paris: World Organisation for Animal Health; 2013 (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2008/pdf/2.01.13_RABIES.pdf)
12. Wallace RM, Reses H, Franka R, Dilius P, Fenelon N, Orciari L et al. Establishment of a canine rabies burden in Haiti through the implementation of a novel surveillance program. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(11):e0004245.
13. Mollentze N, Weyer J, Markotter W, Le Roux K, Nel LH. Dog rabies in southern Africa: regional surveillance and phylogeographical analyses are an important component of control and elimination strategies. *Virus Genes.* 2013;47(3):569–73.
14. Tepsumethanon V, Wilde H, Meslin FX. Six criteria for rabies diagnosis in living dogs. *J Med Assoc Thai.* 2005 Mar 1;88(3):419–22.

12. El logro de la cifra de cero muertes humanas a causa de la rabia

Con la meta mundial de cero muertes humanas debidas a la rabia transmitida por perros para 2030, se requieren procesos armonizados en todo el mundo para reconocer y medir el progreso de los países hacia este objetivo (1). Los procesos deben permitir diferentes estados de avance, es decir, algunos países aún no han alcanzado la cifra de cero muertes por rabia humana (véase la validación más adelante), mientras que otros han interrumpido, o están a punto de interrumpir, la transmisión de la enfermedad de la rabia.

La figura 5 se basa en datos de los países y muestra la eliminación de la rabia (en términos de casos de rabia canina y humana) en un continuo de cinco fases, desde la endemidad hasta la eliminación y el mantenimiento de la ausencia de la enfermedad. "Endémico" indica el número de casos de rabia confirmados por mes en un país endémico con medidas de control limitadas. "Control" indica una fuerte disminución de la incidencia de la rabia después de intervenciones masivas. "Cero muertes humanas" muestra la interrupción de la transmisión de la rabia perro-humana y ninguna muerte humana. "Eliminación" muestra la interrupción de la transmisión de la rabia y ningún caso canino. "Mantenimiento" se refiere a la ausencia de la enfermedad, por ejemplo, al prevenir la incursión o la reaparición de la rabia canina o humana.

Figura 5. Progresión de los países desde la rabia endémica hasta la eliminación de la rabia canina mediante la implementación de programas sostenidos de vacunación masiva de perros.



Nota del traductor

Traducción de textos de la Figura 5:

Endemic: Endémico

Control: Control

Zero Human Deaths: Cero muertes humanas

Elimination: Eliminación

Maintenance: Mantenimiento

Monthly cases: Casos mensuales

Validation: Validación

Verification: Verificación

Rabies-free: Libre de rabia

Confirmed dog rabies cases: Casos confirmados de rabia canina

Confirmed human rabies cases: Casos confirmados de rabia humana

El objetivo de esta sección es definir las actividades que permiten a los países:

- Validar la eliminación de la rabia como un problema de salud pública, es decir, alcanzar la cifra de cero muertes por rabia humana, definida como la ausencia de una muerte humana por rabia transmitida por perros durante al menos 24 meses en un país que está implementando y sigue manteniendo una vigilancia adecuada de la rabia y demuestra tener un programa efectivo de control de la rabia en poblaciones humanas y animales. La ocurrencia de casos causados por variantes de la rabia distintas de la rabia canina no debe impedir la validación de que se alcance la cifra de cero muertes por rabia humana o la verificación de la interrupción de la transmisión de la rabia. La OMS validará el logro de cero muertes por rabia en seres humanos mediante un estudio documental de la evidencia (véase la sección 12.3 y el anexo 14).
- Verificar la eliminación de la rabia canina, es decir, la interrupción de la transmisión de la rabia, definida como la ausencia de casos de rabia canina durante un período mínimo de 24 meses en presencia de una vigilancia de alta calidad conforme a las normas internacionales. Los procedimientos propuestos para verificar la interrupción de la transmisión de la enfermedad de la rabia se están discutiendo con las organizaciones internacionales implicadas (véase la sección 12.4 y el anexo 14).
- Ser declarado libre de rabia, lo que se desprende de la verificación, y reconoce los países o áreas que están libres tanto de rabia canina como de rabia terrestre. El objetivo de estas definiciones es ayudar a las autoridades de salud pública a evaluar el riesgo de contraer la rabia tras el contacto con animales. Difieren de la actual definición de la OIE de países libres de rabia a efectos de los desplazamientos de animales (2).

Un país o área libre de rabia canina es aquel en el que:

- En los últimos 24 meses no se ha confirmado ningún caso de infección por el virus de la rabia canina en seres humanos, perros, gatos o cualquier otra especie animal.
- La caracterización molecular y la investigación epidemiológica demostraron que cualquier caso positivo autóctono era una consecuencia indirecta de la fauna silvestre. Si se confirma un caso importado de carnívoros, la situación del país o de la zona no se verá afectada si la caracterización molecular confirma la fuente no autóctona del virus, y el rastreo epidemiológico hacia atrás y hacia adelante no revela indicios de infecciones caninas secundarias.

Un país o una zona libre de rabia terrestre es aquel en el que:

- No se ha confirmado ningún caso de infección por el virus de la rabia transmitido por perros o carnívoros silvestres en seres humanos ni en ninguna especie de animales domésticos o silvestres (excepto los murciélagos) en ningún momento durante los últimos 24 meses.
- La caracterización molecular y la investigación epidemiológica demostraron que cualquier caso positivo autóctono procedía de un *spillover* de los murciélagos (variantes de la rabia de los murciélagos y lyssavirus de los murciélagos).

Si se confirma un caso importado, la situación del país o la zona no se verá afectada si una evaluación de riesgo y/o una caracterización molecular confirman que la fuente no indígena del virus y el rastreo epidemiológico hacia atrás y hacia adelante no revela evidencia de infecciones secundarias en ningún carnívoro silvestre o doméstico. La infección confirmada por el laboratorio en algunos animales silvestres (por ejemplo, las mangostas) debe considerarse un indicador de la presencia y circulación de la rabia.

Al decidir si se va a utilizar la PrEP o la PEP en seres humanos, se debe hacer referencia a la sección 8.

12.1 Elementos básicos de la validación, la verificación y la erradicación de la rabia

Las medidas para validar la ausencia de rabia deben estar respaldadas por pruebas y datos sólidos que puedan evaluarse de forma independiente, ya que la interrupción prematura del control podría dar lugar a un resurgimiento de la enfermedad, con importantes ramificaciones en materia de salud pública, económicas y políticas. Los requisitos básicos para la validación, la verificación y la ausencia de rabia son los siguientes.

- La rabia en todas las especies animales y en los seres humanos es de notificación obligatoria.
- Se está llevando a cabo una vigilancia continua y efectiva que cumple con las normas de la OMS y la OIE en materia de vigilancia y pruebas de diagnóstico (véanse las secciones 5 y 11).
- Se realizan muestreos adecuados y selectivos entre las principales especies de animales domésticos y silvestres susceptibles en todo el país.
- Una estrategia nacional de control de la rabia (con vacunación masiva de perros y acceso a la PEP humana) ha resultado efectiva para controlar la rabia.
- Existen medidas para prevenir la importación de animales infectados por la rabia (véase la sección 9.3).

Las secciones 12.2 y 12.3 proporcionan resúmenes más detallados de los procesos propuestos para la validación y verificación, respectivamente.

Las plataformas regionales para la recopilación de datos garantizan la coherencia entre las regiones y la suficiencia tanto para la validación como para la verificación, por ejemplo, el *Boletín europeo sobre la rabia*, el *Boletín epidemiológico sobre la rabia* de la Red Panafricana de Control de la Rabia (PARACON) y el Sistema Regional de Información para la Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en América Latina. Se requiere una notificación oportuna a la OIE a través del Sistema Mundial de Información Zoonosaria y, cuando proceda, a las plataformas regionales de recopilación de datos. Estas plataformas deben apoyar la presentación de datos sobre indicadores esenciales para la validación y la verificación, y también proporcionar un valioso repositorio de expedientes que contengan información sobre otros países y regiones.

El objetivo de todos los países en las regiones endémicas es llegar a cero muertes por rabia humana y, en última instancia, interrumpir la transmisión de la rabia canina a nivel nacional y luego regional. Al igual que en el modelo de la poliomielitis, se podrían celebrar reuniones regionales anuales para revisar la documentación sobre la ausencia de rabia presentada por los coordinadores nacionales de los programas o los delegados pertinentes de la OIE después de dos años sin que se detecte un caso bajo vigilancia reforzada, lo que permitiría verificar la interrupción de la transmisión de la enfermedad de la rabia a nivel regional.

12.2 Validación de cero muertes humanas a causa de la rabia

Indicador: Ausencia de muertes humanas por rabia durante 24 meses

Para que un país sea reconocido internacionalmente como un país que ha eliminado la rabia como un problema de salud pública, con cero muertes humanas en 24 meses, la rabia debe ser de notificación obligatoria en seres humanos y animales, y el país debe proporcionar pruebas de ello:

- una estrategia nacional efectiva de control y eliminación de la rabia;
- una disminución del número de casos de rabia canina debido a la implementación de la estrategia nacional de control y eliminación de la rabia; y
- una disminución del número de muertes humanas debidas a la rabia gracias a la implementación de la estrategia nacional de control y eliminación de la rabia.

Si un país ha verificado la interrupción de la transmisión de la rabia transmitida por perros (véase más adelante), se considerará que también ha validado la eliminación de la rabia como un problema de salud pública.

El anexo 14 presenta un proyecto de plantilla para la documentación propuesta necesaria para validar que no se ha producido ninguna muerte por rabia en seres humanos.

12.3 Verificación de la interrupción de la transmisión de la rabia

Se propone lo siguiente para verificar la interrupción de la transmisión de la rabia; sin embargo, los requisitos de verificación siguen siendo objeto de debate.

Indicador: Ausencia de casos de rabia canina durante 24 meses

Para que un país sea reconocido internacionalmente como un país que ha eliminado la rabia canina, la rabia debe ser notificable en seres humanos y animales, el país debe poder documentar la ausencia de casos de rabia canina (es decir, la ausencia de casos de rabia canina debido a una variante del virus de la rabia canina) durante al menos 24 meses y proporcionar pruebas de lo siguiente:

- implementación de una estrategia o plan de contingencia posterior a la eliminación que cubra el acceso a la vacuna canina y a la PEP, procedimientos de vigilancia e investigación epidemiológica de cualquier introducción de la rabia procedente de otros países o regiones;
- disminución a cero del número de casos de rabia animal transmitida por perros como resultado de la implementación de la estrategia nacional de eliminación de la rabia; y
- mantenimiento en cero de los casos de rabia humana transmitida por perros.

Dado el tiempo necesario para la verificación, se recomienda a los países que primero se autodeclaren libres de rabia canina, de acuerdo con los procedimientos de la OIE (3). La documentación necesaria para la autodeclaración de la OIE se tendrá en cuenta y se revisará posteriormente para comprobar que se ha interrumpido la transmisión de la rabia. El anexo 14 muestra una plantilla del expediente propuesto necesario para verificar la interrupción de la transmisión de la enfermedad de la rabia.

12.4 Referencias

1. Abela-Ridder B, Knopf L, Martin S, Taylor L, Torres G, De Balogh K. 2016: the beginning of the end of rabies? *Lancet Global Health*. 2016;4(11):e780–1.
2. Terrestrial animal health code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2011 (<https://www.oie.int/doc/ged/D10905.PDF>).
3. Chapter 1.6. Procedures for self declaration and for official recognition by the OIE. In: Terrestrial Animal Health Code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2011 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_selfdeclaration.htm).

13. Actividades mundiales y regionales sobre la rabia

Desde que se identificó la rabia como una prioridad tripartita (OMS, FAO y OIE) en 2011, la enfermedad se ha convertido en un modelo para un enfoque coordinado de "Una sola salud" entre los sectores de la salud humana y animal (1, 2). Este compromiso se renovó en 2017, con el lanzamiento de una nota conceptual tripartita actualizada (3). En 2015, la OMS y la OIE, en colaboración con la FAO y la Alianza Mundial para el Control de la Rabia (GARC), organizaron una conferencia mundial sobre la rabia en Ginebra, que reunió a socios y partes interesadas de los sectores veterinario y de la salud humana, gubernamental y privado (4), y pusieron en marcha el *Marco mundial para la eliminación de la rabia humana transmitida por perros*, en el que se esbozaron el compromiso y las medidas necesarias para alcanzar el objetivo común de lograr la erradicación de la rabia humana para 2030 en el mundo (5). Muchos socios contribuyen a la prevención, el control y la eliminación de la rabia humana y animal a nivel mundial, regional y nacional, entre ellos la Asociación de Naciones del Sudeste Asiático (ASEAN), la Asociación Sud-Asiática para la Cooperación Regional, Humane Society International, Mission Rabies, Vets Beyond Borders, World Animal Protection y la Fundación Bill y Melinda Gates. Contribuyen en la preparación de normas y políticas mundiales, la movilización de recursos, la coordinación regional y el apoyo directo a los programas nacionales.

13.1 Actividades mundiales y regionales de la OMS

13.1.1 Sede de la OMS

La OMS establece normas y estándares globales, involucra a socios e interesados y apoya a los países en el control y la eliminación de la rabia. Desde 2002, la OMS ha mantenido un sitio web que proporciona información sobre la rabia en seres humanos y animales, materiales de sensibilización y una selección de informes y artículos revisados por expertos de la OMS (<http://www.who.int/rabies/en/>).

La OMS facilita la recolección de datos sobre casos de rabia en seres humanos en todo el mundo y colabora con la OIE para armonizar los sistemas nacionales, regionales y mundiales de notificación de casos de rabia animal (a través del Sistema Mundial de Información Zoonosaria) y humana (a través de la OMS). Los datos se han utilizado para generar mapas de la distribución mundial de la rabia (6), que también se publican en el Observatorio Mundial de la Salud (http://www.who.int/gho/neglected_diseases/rabies/en/), a fin de que puedan ser compartidos entre las partes interesadas y los sectores.

Entre 2009 y 2015, la OMS gestionó un programa piloto de eliminación de la rabia financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates en KwaZulu-Natal, Sudáfrica, el sudeste de la República Unida de Tanzania y el archipiélago de Visayas en Filipinas (7). El éxito de estos proyectos en la reducción del número de casos de rabia canina y humana demuestra que la eliminación de la rabia es factible en diversos contextos nacionales. Las lecciones aprendidas de los proyectos se están utilizando actualmente en iniciativas internacionales para catalizar el control de la rabia (8).

Desde el lanzamiento del marco mundial, la OMS ha estado trabajando con sus socios para preparar un plan estratégico mundial destinado a poner fin a las muertes humanas causadas por la rabia transmitida por perros para el año 2030. Esto incluye un enfoque centrado en el país, con socios internacionales (OMS, FAO, OIE y GARC) para apoyar, capacitar y catalizar a las entidades nacionales para controlar y eliminar la rabia.

En 2017, la OMS revisó su *Documento de posición sobre las vacunas y las inmunoglobulinas antirrábicas*, que fue aprobada por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico. El documento actualizado ofrece recomendaciones de programas más factibles para mejorar el acceso a los productos biológicos asequibles para la rabia, especialmente para las poblaciones desatendidas. También se han actualizado los esquemas de PEP y PrEP y la orientación para el uso prudente de la vacuna y las RIG. Se ha estimado que el uso del esquema actualizado de PEP intradérmica permitiría tratar a casi 500 pacientes adicionales por cada 1.000 viales de vacuna antirrábica, lo que representa un aumento con respecto al número de pacientes tratados con esquemas intramusculares tradicionales como el de Essen.

La OMS está elaborando la base de pruebas para la inclusión de la vacuna contra la rabia humana en la Estrategia de Inversión en Vacunas 2018 de Gavi, la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización. De tener éxito, esto aseguraría el acceso subsidiado a la vacuna humana contra la rabia en países de bajos y medianos ingresos elegibles para el programa Gavi. En 2013, Gavi invirtió en la evaluación de la viabilidad operativa, el impacto en la salud pública y el costo de mejorar el acceso a la PEP para la rabia en entornos de bajos ingresos en África y Asia. Se realizaron estudios en más de 20 países para caracterizar los sistemas de distribución y administración de la PEP, la demanda de la vacuna antirrábica y cómo se pueden prever las necesidades de la vacuna. Los estudios aclararon la disponibilidad, accesibilidad y costo de las PEP y RIG, por país y en áreas urbanas y rurales, indicando las causas y los factores de riesgo:

- la limitada disponibilidad y suministro de PEP en algunos países,
- la subnotificación de casos de rabia,
- la falta de un monitoreo regular del uso de la PEP y
- los pacientes que no buscan o no completan la PEP.

Los desabastecimientos eran frecuentes, debido a la limitada asignación presupuestaria para los productos biológicos de la rabia a nivel central, el uso ineficaz de la PEP en los centros de tratamiento y/o la falta de provisiones precisas para las vacunas. En todos los países, los proyectos impulsaron actividades adicionales, como la actualización de la estrategia o las directrices nacionales sobre la rabia y la mejora de los sistemas de notificación y vigilancia de la rabia.

13.1.2 Oficinas regionales de la OMS

Asia Sudoriental

La Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental ha sido proactiva en la preparación de normas y directrices, la formulación de recomendaciones y la prestación de apoyo técnico a los Estados Miembros para la prevención y el control de la rabia humana y animal en la región. Aboga por el uso de la vacunación intradérmica efectiva en función de los costos para mejorar la disponibilidad y asequibilidad de las vacunas modernas contra la rabia y la eliminación gradual de la producción y el uso de la vacuna de tejido nervioso. Las vacunas de tejido nervioso han sido abandonadas en Bangladesh, Camboya, India, Myanmar, Nepal, Pakistán, la República Democrática Popular Lao y Vietnam. En Bangladesh, la India y Sri Lanka se impartió formación práctica a los profesionales de los laboratorios médicos y veterinarios sobre el uso de la DRIT y las pruebas de anticuerpos fluorescentes directos para el diagnóstico de la rabia.

El objetivo de la estrategia de eliminación regional de la ASEAN es eliminar la rabia humana en la región para 2020 mediante el control progresivo de la rabia canina y la profilaxis humana en los países donde la rabia es endémica y mantener la condición de zonas libres de rabia (9, 10). La OMS está trabajando con la Secretaría de la ASEAN, los Estados Miembros, la FAO y la OIE para prestar apoyo técnico a la elaboración e implementación de la estrategia.

La Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental también está trabajando con la Secretaría de la Asociación Sud-asiática para la Cooperación Regional y los países miembros para promover actividades de control de la rabia coordinadas a nivel regional en Asia meridional. En un taller sobre prevención y control de la rabia en la región, celebrado en Colombo, Sri Lanka, en 2015, se recomendó reforzar la vigilancia de la rabia, las redes de laboratorios, las campañas de vacunación canina y la gestión humana de las poblaciones caninas (11).

América

En 1983, la Unidad de Salud Pública Veterinaria de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Oficina Regional de la OMS para las Américas inició un programa oficial para la eliminación de la rabia humana transmitida por perros en las Américas. El objetivo inicial era eliminar la rabia de las principales ciudades de América Latina. En 1992, el objetivo se amplió para incluir la eliminación de

la rabia humana transmitida por perros en pequeños conglomerados y zonas rurales. Desde su inicio, el programa ha permitido reducir en más de 90% el número de casos de rabia humana y canina en las Américas.

El programa dio prioridad a la vigilancia y mejoró el acceso a la profilaxis humana, la vacunación masiva de perros y la buena gobernanza. El Sistema de Información Regional para la Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en las Américas (<http://sirvera.panaftosa.org.br/>) publica informes sobre la rabia humana y animal en base a datos oficiales introducidos por los ministerios de salud y agricultura de los Estados miembros. Los datos de 1970 en adelante están disponibles para consulta en línea. A través del Fondo Rotatorio de la OPS, los Estados Miembros de la OPS pueden adquirir vacunas contra la rabia humana e inmunoglobulina de alta calidad que salvan vidas para la profilaxis. En 2015, la adquisición de la vacuna contra la rabia canina se incluyó en el Fondo Rotatorio de los programas nacionales contra la rabia para su uso en campañas de vacunación masiva de perros.

Cada dos años, se convoca una reunión de los directores de los Programas Nacionales para la Prevención y Control de la Rabia (REDIPRA) en las Américas para discutir y actualizar la situación epidemiológica y las estrategias para la prevención y control de la rabia. Las conclusiones y recomendaciones de REDIPRA se someten a la consideración y aprobación de los ministros de salud y agricultura durante las reuniones ministeriales interamericanas de alto nivel sobre salud y agricultura, organizadas por el Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OPS. En 2016, durante el 59° Consejo Directivo de la OPS, se aprobó la Resolución CD55.R9, que incluye el *Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación para 2016-2022* y promueve la eliminación de la rabia humana transmitida por perros en todas las áreas restantes de las Américas para 2022 o antes (12).

13.1.3 Red de centros colaboradores de la OMS sobre la rabia

Una red de centros colaboradores de la OMS sobre la rabia apoya las actividades de la OMS a nivel nacional, internacional, regional, interregional y mundial (<http://apps.who.int/whocc/List.aspx?tor=rabies>). Los centros colaboradores refuerzan la capacidad institucional de los Estados miembros proporcionando información, servicios, investigación y formación para las actividades relacionadas con la rabia, incluidos el diagnóstico, la vigilancia, la investigación, el monitoreo y la evaluación de los programas de eliminación de la rabia humana y animal.

Los centros colaboradores son designados oficialmente por la OMS sobre la base de un plan de trabajo acordado conjuntamente, por lo general para un período de cuatro años, renovable tras una evaluación anual de su desempeño por la OMS. El plan de trabajo depende de los conocimientos especializados o de la especificidad del centro, pero suele abarcar:

- la recolección, el cotejo y la disseminación de información sobre la rabia;
- la estandarización de los reactivos para el diagnóstico de la rabia y de las sustancias profilácticas y terapéuticas, así como de los métodos y procedimientos para su aplicación;
- el diseño y la aplicación de técnicas apropiadas;
- el suministro de sustancias de referencia y otros servicios;
- la participación en investigaciones colaborativas bajo la dirección de la Organización;
- la capacitación, incluida la formación para la investigación; y
- la coordinación de las actividades llevadas a cabo por varias instituciones.

Existen 14 centros colaboradores designados por la OMS para la investigación de referencia sobre la rabia. Cuatro están en Asia, cinco en Europa y cinco en las Américas (anexo 15).

13.2 Ejemplos de actividades de los socios

Las tres principales organizaciones internacionales que se ocupan de la rabia (OMS, FAO y OIE) y la GARC, así como las organizaciones no gubernamentales, las organizaciones de bienestar animal y otras partes interesadas públicas y privadas, se han unido para reducir la carga mundial de la rabia.

13.2.1 Actividades mundiales

Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO)

La FAO contribuye al control de la rabia mediante la sensibilización y la prestación de asesoramiento en materia de políticas y apoyo técnico para el control de la rabia animal. Apoya la creación de clubes de sanidad animal en las escuelas de Sierra Leona y tiene un interés especial en el impacto de la rabia en la producción ganadera (13). Como parte del enfoque gradual hacia la eliminación de la rabia, la FAO ha organizado consultas mundiales con las partes interesadas sobre la prevención de la rabia en África, el Cáucaso y Asia para ayudar a los países a identificar sus necesidades en relación con el control de la rabia (14).

A nivel nacional, la FAO ha enviado misiones de su Centro de Gestión de Emergencias-Salud Animal para controlar los brotes de rabia en Bali, Indonesia y Vietnam. En Bali, esto condujo a una gestión integrada de los casos de mordedura, con una mejor comunicación entre los sectores de la salud humana y animal, y la formación de equipos para garantizar la captura y vacunación exitosas de los perros callejeros que son difíciles de manejar (15). La FAO fortalece la capacidad de diagnóstico a través del Instituto de Zooprofilaxis Experimental de Venecia, Italia (el centro de referencia de la FAO para la rabia) y la Red de Laboratorios de Rabia de África Occidental (RESOLAB), y mediante la realización de pruebas de aptitud en laboratorios de África meridional.

La FAO también se ocupa de la gestión de las poblaciones caninas y, junto con la Sociedad Mundial para la Protección de Animales, impartió capacitación sobre la captura, manipulación y vacunación de perros tras un brote de rabia en la República del Congo (16). En 2013, la rabia se incluyó de forma prioritaria en el *Programa global para el control progresivo de las enfermedades transfronterizas de los animales*, de la FAO (17).

Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE)

La OIE es una organización intergubernamental que emite normas, directrices y recomendaciones de base científica para mejorar la salud y el bienestar de los animales y, al mismo tiempo, promueve servicios veterinarios sólidos en todo el mundo. En el *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para animales terrestres de la OIE* (18) se publican los métodos y requisitos de laboratorio de diagnóstico acordados internacionalmente para la producción y el control de las vacunas contra la rabia animal y otros productos biológicos. El Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE (19) enumera las medidas adoptadas internacionalmente para el control de la rabia en los animales y para el control de la población de perros callejeros, lo que incluye la promoción de la tenencia responsable de perros.

El Sistema Mundial de Información Zoonosaria (www.oie.int/wahid) es un sistema mundial de notificación en línea que apoya a los Países Miembros de la OIE en la notificación de la rabia animal. El "proceso de prestaciones de los servicios veterinarios", un programa de hermanamiento de laboratorios y la red de laboratorios de referencia y centros colaboradores proporcionan asesoramiento sobre políticas, diseño de estrategias y asistencia técnica para el diagnóstico, el control y la eliminación de la rabia en los animales y ayudan a los países a reforzar sus servicios veterinarios, laboratorios, vigilancia y notificación.

En la Asamblea Mundial de Delegados de la OIE de 2016, los Países Miembros acordaron mantener los esfuerzos para fomentar la voluntad política y el compromiso social a largo plazo con la eliminación de la rabia (20). Pidieron a la OIE y a las partes interesadas que mantuvieran su compromiso con la eliminación de la rabia humana transmitida por perros para 2030 como una prioridad de interés público.

Alianza Mundial para el Control de la Rabia (GARC), Socios para la Prevención de la Rabia y Día Mundial de la Rabia

La GARC es la principal organización benéfica registrada dedicada específicamente a reducir la carga mundial de la rabia. Su misión es eliminar las muertes humanas por rabia y aliviar la carga de la rabia en los animales, especialmente en los perros (www.rabiesalliance.org/).

La GARC desempeñó un papel decisivo en el establecimiento de los Socios para la Prevención de la Rabia (21), un grupo informal que comprende a los principales organismos internacionales interesados en la rabia, entre ellos la OMS, la FAO, la OIE, los centros colaboradores y los laboratorios de referencia de la OMS y la OIE para la rabia, las organizaciones no gubernamentales para el bienestar de los animales, las redes de expertos en rabia y los representantes de la industria. Los Socios para la Prevención de la Rabia han iniciado estudios y proyectos para actividades de control y promoción de la eliminación de la rabia, entre los que se incluyen: una reevaluación de la carga mundial de la rabia transmitida por perros (22), una encuesta mundial sobre la capacidad de notificación de la rabia (23) y el *Plan maestro para la prevención y el control de la rabia* (24), que incluye el enfoque gradual de la eliminación de la rabia (25).

La campaña del Día Mundial de la Rabia de la GARC (rabiesalliance.org/world-rabies-day/) se inició en 2006 para concienciar y movilizar recursos para la prevención de la rabia humana y el control de la rabia animal. Durante los últimos 10 años, la campaña ha celebrado 1.717 actos registrados en 116 países, con actividades que van desde campañas de sensibilización hasta paseos caninos y seminarios de capacitación profesional, que han dado lugar a anuncios de mejoras en las políticas de control de la rabia por parte de los gobiernos (26).

Más recientemente, la GARC ha organizado varios cursos de certificación para crear capacidad en el control de la rabia, que pueden obtenerse gratuitamente en la plataforma educativa de la GARC (<https://rabiesalliance.org/capacity-building/gep>). Los cursos incluyen un certificado de educador en rabia (para capacitar a educadores comunitarios), un certificado de manejo y vacunación de animales (para técnicos en salud animal y personal de vacunación canina), un certificado de cuidador comunitario (para voluntarios comunitarios) y un certificado de atención médica comunitaria (para profesionales de la salud).

Mission Rabies

Mission Rabies es una organización no gubernamental internacional que implementa programas de eliminación de la rabia en regiones endémicas. Los proyectos emblemáticos tienen su sede en el estado indio de Goa, en la ciudad de Ranchi, en Jharkhand, y en la región meridional de Malawi, en asociación con los gobiernos locales. Las campañas incluyen la vacunación masiva de perros, la educación sobre la rabia, la concienciación de la comunidad y la vigilancia de la rabia transmitida por perros. Se ha desarrollado una aplicación única para teléfonos inteligentes basada en tecnología geoespacial para mejorar la evaluación epidemiológica de las estrategias de control y dirigir a los equipos a zonas remotas. Hasta la fecha, se han realizado más de 800.000 entradas de datos en la plataforma en Asia, África y Europa. En 2016, se vacunó a un total de 213.423 perros, se enseñó a 540.000 niños sobre la rabia y 64 perros rabiosos dieron positivo en las pruebas de detección de la rabia. La campaña de Malawi se basa en una combinación de vacunación central y puerta a puerta, mientras que en las campañas de la India se utilizan enfoques sistemáticos de atrapar-vacunar-liberar y de puerta a puerta. En Goa, el apoyo financiero para la campaña es proporcionado por el Gobierno de Goa, y se han establecido instalaciones de pruebas FAT en la unidad de investigación de diagnósticos del Gobierno para proporcionar pruebas y reportes oportunos de los casos de rabia. Desde el aumento del control de la rabia en 2014, el número de muertes humanas por rabia ha disminuido de 17 en 2014 a 5 en 2015 y 1 en 2016. También se han llevado a cabo campañas piloto en Sri Lanka, Uganda y la República Unida de Tanzania, por medio de organizaciones asociadas, a fin de apoyar protocolos efectivos sobre el terreno para una aplicación más amplia.

Sociedad Mundial para la Protección de los Animales

La Sociedad Mundial para la Protección de los Animales es una organización internacional no gubernamental comprometida a poner fin a la crueldad contra los animales; tiene especial experiencia en el manejo de perros vagabundos en comunidades de todo el mundo. La organización trabaja con gobiernos y organismos internacionales, incluyendo la OMS, la OIE, la FAO y la GARC, otras organizaciones no gubernamentales y comunidades locales para asegurar que las poblaciones de perros sean manejadas de manera humanitaria (www.worldanimalprotection.org).

La Sociedad Mundial para la Protección de los Animales aboga por un enfoque de "Una sola salud" en la gestión de las poblaciones caninas y por intervenciones efectivas, éticas y sostenibles para crear una coexistencia armoniosa entre perros y personas (27). El objetivo de su campaña "Collar rojo" en 2011-2016 era poner fin al sacrificio inhumano de perros en respuesta a la rabia en Bangladesh, China, Indonesia, Filipinas y la República Unida de Tanzania (Zanzíbar). En África, la Sociedad Mundial para la Protección de los Animales está trabajando con el Gobierno de Kenia para poner a prueba su estrategia nacional de eliminación de la rabia y con Sierra Leona en el desarrollo de su estrategia nacional de eliminación de la rabia y gestión de las poblaciones caninas. Trabaja en asociación con la GARC en la eliminación de la rabia en varios otros países africanos a través de PARACON y también está trabajando en Brasil, China y Costa Rica para desarrollar un enfoque de "Una sola salud" para la gestión de poblaciones caninas.

13.2.2 Redes regionales

África

PARACON se fundó en 2015 para fortalecer la capacidad de una red de expertos en rabia en África. Fue el resultado de la fusión del Grupo de Rabia del África Oriental y Meridional y de la Oficina Africana de Expertos en Rabia, e incluyó a países africanos que antes no estaban asociados con ninguna de las dos organizaciones. A través de talleres realizados a través de PARACON y redes regionales similares, la GARC y los socios internacionales utilizan herramientas como el "Plan maestro para la prevención y el control de la rabia" y el enfoque gradual para la eliminación de la rabia, con el fin de ayudar a los países a avanzar hacia la eliminación de la rabia transmitida por perros (28). El nuevo *Boletín epidemiológico de PARACON* mejorará la recolección y la visibilidad de los datos de vigilancia y de otros datos necesarios para supervisar los avances en el control (29).

América

En América Latina, la REDIPRA se celebra cada dos años para revisar las estrategias de control de la rabia, hacer recomendaciones a los países y coordinar la respuesta regional. La 15ª REDIPRA, celebrada en Brasil en 2015, instó a vigilar los últimos sitios de rabia canina (30). En 2015 se creó un subgrupo para Bolivia, Chile, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, coordinado por PANAFTOSA-OPS, el Organismo Andino de Salud y la Organización del Tratado de Cooperación Amazónica. Anualmente se organiza una conferencia internacional sobre la rabia en las Américas (<http://www.rabiesintheamericas.org/>) para revisar y discutir la investigación y el control de la rabia en la región. La reunión cuenta con un comité internacional integrado por miembros de Brasil, Canadá, México y Estados Unidos.

Asia

La OMS, la FAO y la OIE han establecido un mecanismo de coordinación funcional para la colaboración intersectorial con el fin de prevenir y controlar las zoonosis en la región de Asia y el Pacífico, con el apoyo del proyecto "enfermedades emergentes altamente patógenas" financiado por la Comisión Europea, establecido en 2010 (31). Desde entonces se ha organizado un taller tripartito para poner en práctica el concepto de "Una sola salud" en los países miembros.

La OMS, el Instituto Pasteur y la Universidad de Lausana organizaron el primer curso

internacional de capacitación sobre vigilancia y control de la rabia para los países asiáticos en Phnom Penh, Camboya, en octubre de 2015, a fin de establecer redes de campeones locales en siete países. El curso se celebró por primera vez en Senegal en 2013 y se llevó a cabo en Camboya en 2015 y en Camerún en 2016. El próximo curso se organizará en Teherán (República Islámica de Irán) en octubre de 2017 para los países del Oriente Medio y Asia Central.

Europa

El *Boletín sobre la rabia en Europa* de la OMS fue creado en 1977 y tiene su sede en el Centro colaborador de la OMS para la vigilancia y la investigación de la rabia del Instituto Friedrich-Loeffler en Alemania. La base de datos se utiliza en más de 40 países europeos para notificar cada tres meses casos confirmados de rabia en seres humanos y en especies de animales silvestres y domésticos. Los mapas agregados de los datos de vigilancia y de los países están disponibles gratuitamente en línea (www.who-rabies-bulletin.org/). Los casos de rabia en seres humanos y la epidemiología de la rabia también se presentan en *Eurosurveillance*, una revista científica revisada por expertos publicada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (<http://www.eurosurveillance.org/>).

El subgrupo de la Unión Europea sobre la rabia del grupo de trabajo para la erradicación de las enfermedades animales está integrado por expertos privados y gubernamentales. Su tarea consiste en evaluar y formular recomendaciones sobre las campañas de vacunación oral contra la rabia cofinanciadas en los Estados miembros de la Unión Europea y en los países vecinos que no son miembros. Los informes están disponibles públicamente en línea (http://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases_en).

Desde 2008, el Laboratorio de Referencia de la Unión Europea para la Rabia en Nancy, Francia, ha organizado reuniones anuales de laboratorios nacionales europeos de rabia para estandarizar las técnicas de diagnóstico.

Oriente Medio y Cercano Oriente

La oficina de expertos en rabia de Oriente Medio y Europa del Este es una red interregional establecida en 2010. Está compuesta por representantes de países de Asia Central, Europa, Oriente Medio y África del Norte que son enzoóticos para la rabia, y que trabajan para mejorar el control y la prevención de la rabia a nivel local, regional y mundial. Los miembros se reunieron por tercera vez en 2015 en Lyon, Francia, para revisar la situación actual de la rabia en la red y discutir el uso del enfoque de "Una sola salud" contra la rabia (32).

13.3 Referencias

1. Rabies is a tripartite (WHO–FAO–OIE) priority. Paris: World Organisation for Animal Health; 2014.
2. The FAO–OIE–WHO collaboration. A tripartite concept note. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. FAO, OIE, WHO. The tripartite's commitment. Providing multi-sectoral, collaborative leadership in addressing health challenges. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2017 (I7377EN/1/06.17) (<http://www.fao.org/3/b-i7377e.pdf>).
4. Global elimination of dog-mediated rabies: report of a global rabies conference, 10–11 December 2015. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204621/1/WHO_HTM_NTD_NZD_2016.02_eng.pdf).
5. Fahrion AS, Taylor LH, Torres G, Müller T, Dürr S, Knopf L et al. the road to dog rabies control and elimination – What keeps us from moving faster? *Front Public Health*. 2017;5:103.
6. Fahrion AS, Mikhailov A, Abela-Ridder B, Giacinti J, Harries J. Human rabies transmitted by dogs: current status of global data, 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91(2):13–20.
7. From concept to completion (website). Geneva: World Health Organization (http://www.who.int/neglected_diseases/news/from-concept-to-completion-elimination-of-canine-rabies/en/).
8. Stimulus package for eliminating dog-mediated human rabies: a concept. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254044/1/WHO-HTM-NTD-NZD-2016.6->

- [eng.pdf](#)).
9. Gongal G, Wright AE. Human rabies in the WHO Southeast Asia Region: forward steps for elimination. *Adv Prev Med*. 2011;2011:383970.
 10. Strategic framework for elimination of human rabies transmitted by dogs in the South-East Asia region. Geneva: World Health Organization; 2012.
 11. Prevention and control of Rabies in SAARC countries. New Delhi: WHO Regional Office for South East Asia; 2016 (http://www.searo.who.int/entity/emerging_diseases/documents/sea_cd_316.pdf).
 12. Resolution CD55R9. Plan of action for the elimination of neglected infectious diseases and post-elimination actions 2016–2022. 55th Directing Council. 68th Session of the Regional Committee of WHO for the Americas; Washington DC: Pan American Health Organization; 2016 (http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=36408&Itemid=270&lang=en).
 13. AGA in action (website). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2012 (http://www.fao.org/ag/againfo/home/en/news_archive/aga_in_action/2010_Animal_Health_Clubs_3.html).
 14. An introduction to FAO's rabies stakeholder consultations (RASC) (website). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; undated (http://aphca.org/publications/Tool_I_Introduction_FAO_Rabies_stakeholder_consultations1_final.pdf).
 15. The rabies A-teams in action on Bali! (video). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2014; (<https://www.youtube.com/watch?v=ZFZxfnQsPyw>).
 16. Dog population management. FAO/WSPA/IZSAM expert meeting, Banna, 2011. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2014.
 17. Sixth meeting of the GF-TADs Global Steering Committee. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2013 (<http://www.fao.org/3/a-bl340e.pdf>).
 18. Rabies (infection with rabies virus). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.17_RABIES.pdf).
 19. Terrestrial animal health code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2011 (<https://www.oie.int/doc/ged/D10905.PDF>).
 20. Resolutions adopted by the World Assembly of Delegates of the OIE during its 84th General Session. Paris: World Organisation for Animal Health; 2017 (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/About_us/docs/pdf/Session/2016/A_RESO_2016_public.pdf).
 21. Lembo T, Attan M, Bourhy H, Cleaveland S, Costa P, De Balogh K et al. Renewed global partnerships and redesigned roadmaps for rabies prevention and control. *Vet Med Int*. 2011;2011:923149.
 22. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attan M et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003709.
 23. Taylor LH, Knopf L. Surveillance of human rabies by national authorities – a global survey. *Zoonoses Public Health*. 2015;62(7):543–52.
 24. Lembo T, Partners for Rabies Prevention. The blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1388.
 25. Coetzer A, Kidane AH, Bekele M, Hundera AD, Pieracci EG, Shiferaw ML et al. The SARE tool for rabies control: current experience in Ethiopia. *Antiviral Res*. 2016;135:74–80.
 26. Balaram D, Taylor LH, Doyle KA, Davidson E, Nel LH. World rabies day – a decade of raising awareness. *Trop Dis Travel Med Vacc*. 2016;2(1):19.
 27. Humane dog management (website). London: World Animal Protection (https://www.worldanimalprotection.org/sites/default/files/int_files/humane-dog-management.pdf).
 28. Scott TP, Coetzer A, De Balogh K, Wright N, Nel LH. The Pan-African rabies control network (PARACON): a unified approach to eliminating canine rabies in Africa. *Antiviral Res*. 2015;124:93–100.
 29. Scott TP, Coetzer A, Fahrion AS, Nel LH. Addressing the disconnect between the estimated, reported, and true rabies data: the development of a regional African rabies bulletin. *Front Vet Sci*. 2017;4:18.
 30. EU funded Highly Pathogenic and Emerging Diseases 3rd Steering Committee Meeting 2012. Paris: World Organisation for Animal Health; 2012 (<https://www.oie.int/doc/ged/D11881.PDF>).
 31. 15th REDIPRA, 16–17 September 2015, Brasilia (http://www.panaftosa.org/redipra15/index.php?option=com_content&view=article&id=81&Itemid=78&lang=en).
 32. Picot V, Rasuli A, Abella-Rider A, Saadatian-Elahi M, Aikimbayev A, Barkia A et al. The Middle East and eastern Europe rabies expert bureau (MEEREB) third meeting: Lyon, France (7–8 April, 2015). *J Infect Public Health*. 2017;10(6):695–701.

14. Investigación

Las áreas de investigación futura son los medios para limitar el impacto de la rabia en los individuos y las poblaciones, así como pruebas y nuevas herramientas para mejorar las estrategias de prevención y gestión, incluida la mejora de las intervenciones en seres humanos y animales. A continuación, se enumeran las áreas identificadas como prioritarias para la investigación futura.

14.1 Mejoramiento de la ejecución programática de las intervenciones contra la rabia

Se necesitan mejores métodos para realizar intervenciones en los programas actuales tanto para la rabia humana como animal. En la investigación operativa, son esenciales protocolos bien diseñados, normas estadísticas rigurosas y un muestreo imparcial. En la evaluación de las intervenciones, se deben incluir grupos de comparación apropiados, cuando sea posible. La investigación debe incluir

- Innovación y desarrollo de nuevas vacunas en colaboración con los fabricantes para optimizar la rentabilidad, la entrega en la comunidad, la facilidad de almacenamiento, la estabilidad térmica y la vida útil, manteniendo al mismo tiempo la seguridad y la eficacia de las vacunas.
- Métodos innovadores y rentables para el suministro de biológicos antirrábicos a poblaciones remotas con acceso limitado o nulo a la atención de la salud. Los métodos que se están considerando incluyen la capacitación del personal sanitario en la administración intradérmica de vacunas antirrábicas, la innovación en la cadena de temperatura controlada, la investigación para facilitar la administración de vacunas antirrábicas (por ejemplo, subcutáneas), el uso coordinado de las cadenas de frío existentes y la descentralización de las clínicas de tratamiento de mordeduras de animales.
- Estudios de prueba de concepto sobre el impacto de la educación para la prevención de la mordedura en la reducción del número de mordeduras de perro y la exposición potencial de las personas a la rabia.
- Perfeccionamiento de las recomendaciones actuales para lograr la vacunación del 70% de la población canina para interrumpir la transmisión de la rabia. Éstas deben indicar si la vacunación selectiva de los perros en situación de riesgo en zonas de alta transmisión debe ser una prioridad.
- Investigación aplicada sobre la integración del control de la rabia canina en otros programas de salud humana y animal.

14.2 Mejoramiento de la calidad y la disponibilidad de los datos sobre la rabia

Para establecer las prioridades regionales, nacionales y subnacionales en materia de prevención y control de la rabia es esencial disponer de datos precisos sobre la carga y el riesgo de la enfermedad. Se requiere investigación para mejorar la capacidad de diagnóstico y vigilancia, particularmente en entornos endémicos de bajos recursos. Las prioridades incluyen:

- Evaluación de nuevos métodos para mejorar la vigilancia en entornos endémicos, como estudios de prueba de concepto sobre el papel de la gestión integrada de casos de mordedura (1), la autopsia verbal, las pruebas de pacientes encefálicos (2) y las nuevas tecnologías para mejorar la detección y notificación de casos de rabia.
- Innovación en las estrategias para mejorar la adopción de diagnósticos de la rabia descentralizados y basados en el terreno, y la evaluación de su impacto en la efectividad (es decir, la sensibilidad, la representatividad y la oportunidad) de la vigilancia, por ejemplo, optimizando los métodos de recolección y preparación de muestras de diagnóstico sobre el terreno o al lado de la cama, o

elaborando y validando una prueba *ante mortem* sensible y específica adecuada para su utilización sobre el terreno o en los puntos de atención.

- Plataformas sólidas y sostenibles de captura de datos para facilitar el flujo de datos desde el terreno hacia los servicios centrales de salud y los repositorios regionales y mundiales. Esto mejoraría las estimaciones de la carga mundial, regional y nacional de la rabia. Se podría utilizar la modelización para obtener estimaciones si existen vacíos en los datos disponibles.
- Normas internacionales para el diagnóstico de la rabia, incluidas las técnicas moleculares, y medios para controlar la calidad de las pruebas de diagnóstico de la rabia a fin de garantizar resultados fiables.
- Métodos para cuantificar la solidez de los sistemas de vigilancia de la rabia que podrían utilizarse junto con procesos para validar y verificar el logro de cero muertes por rabia humana (véase la sección 12). Esto podría incluir una mejor comprensión de los procesos responsables del mantenimiento y la eliminación de la rabia en ciertos lugares geográficos y la caracterización viral para inferir vínculos entre infecciones y establecer el origen de la transmisión.

14.3 Evidencia y nuevas herramientas para mejorar la prevención y el tratamiento de la rabia

Las nuevas herramientas pueden simplificar la ejecución del programa, mejorar la capacidad de diagnóstico y hacer que la PEP y la RIG sean más asequibles. Con respecto a los productos biológicos para la prevención de la rabia, se debe investigar para obtener datos clínicos sólidos sobre los resultados inmunológicos de los programas acelerados de PEP y PrEP y sobre las alternativas a la RIG, tales como anticuerpos monoclonales (mAb). Las prioridades incluyen:

- Investigación adicional sobre la efectividad en función de los costos, la viabilidad y el potencial de nuevas herramientas para la administración de vacunas, como la inyección sin aguja, los sistemas de inyección de microagujas y los parches tópicos.
- Uso de nuevos productos inmunococeptivos para mejorar el manejo de las poblaciones animales y para combinar la esterilización quirúrgica o no quirúrgica con la vacunación antirrábica parenteral u oral (3). Estos deben ser probados en perros que puedan ser monitoreados de cerca para determinar la humanidad, el efecto a largo plazo a nivel de la población, la factibilidad y la efectividad en función de los costos.
- Protocolos de datos y tamaño de la muestra para demostrar la no inferioridad de los nuevos esquemas de PEP y PrEP, lo que también sería importante para establecer la regulación de los productos biológicos de la rabia y otros productos novedosos como los mAb.
- Recomendaciones para la inmunización de individuos con exposición repetida, espaciado óptimo de la PEP y el número de refuerzos a lo largo de la vida. Una mejor comprensión de los factores que determinan la seroconversión y los resultados clínicos en los individuos inmunocomprometidos sería útil.
- Las vacunas que protegen contra otras cepas de lyssavirus (es decir, los lyssavirus de los filogrupos II y III) podrían investigarse como vacunas polivalentes, y deberían realizarse estudios adicionales sobre la activación y protección inducida por nuevos portadores de vacunas y adyuvantes cuando se utilizan para la PEP. La caracterización de nuevas especies de lyssavirus debería indicar si es probable que los productos biológicos de la rabia disponibles en el mercado sean protectores.
- Estudios sobre la administración intravenosa de RIG (en particular para exposiciones sin mordedura) y los niveles de anticuerpos necesarios para la inmunización pasiva y su duración (en particular para los mAb).
- Desarrollo y validación de terapias efectivas para la PEP y/o la terapia antiviral para el tratamiento de pacientes clínicamente rabiosos (véase la sección 6). Las nuevas terapias deben ser validadas

sólo en centros de referencia bien dotados de recursos, con equipos capacitados y con experiencia (o bajo la guía de expertos) en el manejo de pacientes con rabia, con protocolos éticamente aceptados, después de discusiones con la familia y una decisión colegiada y después de que se hayan descartado otras enfermedades potencialmente mortales pero curables (diagnósticos diferenciales para la encefalitis de la rabia).

La Consulta hizo hincapié en la importancia de la investigación dirigida por el programa para superar los desafíos actuales en el control de la rabia, que catalizará los esfuerzos para alcanzar el objetivo mundial de cero muertes por rabia humana para 2030 en todo el mundo. Más allá de ese objetivo, se debe investigar la interrupción de la transmisión de la rabia, la vigilancia de la situación de ausencia de rabia y la ampliación de la agenda de investigación para incluir los lyssavirus distintos de la rabia. Estas prioridades de investigación pueden estar sesgadas, ya que la encuesta estaba abierta sólo a los participantes de la reunión. En general, la investigación debe mejorar los resultados de salud pública para las poblaciones en riesgo de contraer la rabia.

14.4 Referencias

1. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost-effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1307–17.
2. Mallewa M, Fooks AR, Banda D, Chikungwa P, Mankhambo L, Molyneux E et al. Rabies encephalitis in malaria-endemic area, Malawi, Africa. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):136.
3. Carroll MJ, Singer A, Smith GC, Cowan DP, Massei G. The use of immunosuppression to improve rabies eradication in urban dog populations. *Wildl Res.* 2011;37(8):676–87.

15. Observaciones finales

El Dr. Rungrueng Kitphati (director del Departamento de Control de Enfermedades de Tailandia) clausuró la reunión dando las gracias a los participantes, los organizadores, los medios de comunicación y la Universidad de Chulalongkorn en nombre del Ministerio de Salud Pública tailandés. La Dra. Bernadette Abela-Ridder agradeció a la Universidad de Chulalongkorn y a los organizadores, grupos de trabajo y participantes por sus contribuciones, aportaciones y promoción.

El Dr. Gowri Yale, de Mission Rabies, compartió una historia de éxito desde Goa, un pequeño estado indio con una población de aproximadamente 2,4 millones de habitantes y unos 150.000 perros. Desde 2013, el proyecto ha vacunado a 50.000 perros al año y ha proporcionado un equipo de educación para concienciar sobre la rabia en las escuelas y las comunidades y una línea telefónica directa para señalar a los perros rabiosos que deben ser retirados. Las muertes humanas por rabia al año en Goa disminuyeron de 24 a 5, y hasta la fecha no se ha informado de ningún caso en 2017. Este ejemplo convincente se suma a la evidencia comprobada de que la eliminación de la rabia es factible con las herramientas existentes. El compromiso, la colaboración y el apoyo sostenidos para aplicar medidas de control siguen siendo la clave para alcanzar la cifra de cero muertes por rabia humana para 2030 en todo el mundo.

16. Agradecimientos

La Consulta de Expertos y la Secretaría de la OMS agradecen las contribuciones a la redacción de los documentos de referencia y a la actualización de las secciones del Dr. B. Ahmed, el Dr. J. Blanton, el Dr. H. Bourhy, el Dr. D. Briggs, el Dr. S. Cleaveland, el Dr. F. Cliquet, el Dr. V. Del Rio Vilas, el Dr. H. Ertl, el Dr. C. Fehlner-Gardiner, el Dr. T. Fooks y el Dr. C. Fueling, el Dr G. Gyanendra, el Dr K. Hampson, el Dr A. Jackson, el Dr J. Kotze, el Dr M. Lechenne, el Dr R. Mani, el Dr F. X. Meslin, el Dr S. Moore, el Dr T. Müller, el Dr. S. Recuenco, el Dr. C. E. Rupprecht, el Dr. S. Schwiff, el Dr. R. Steffen, el Dr. A. Tarantola, el Dr. L. Taylor, el Dr. G. Torres, el Dr. A. Vos, el Dr. M. Vigilato y el Dr. R. Wallace.

El trabajo de la Universidad de Chulalongkorn, Centro colaborador de la OMS para la investigación y la capacitación en zoonosis virales, en la organización de la Consulta es muy apreciado, con un agradecimiento especial al Dr. Thiravat Hemachuda, al Dr. Supaporn Wacharpleusadee y la Sra. Siriporn Ghai.

Anexo 1. Lista de participantes

Centros colaboradores de la OMS

- Dr. Jesse D. Blanton, Centro colaborador de la OMS para la referencia y la investigación sobre la rabia, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta (GA), EE.UU.
- Dr. Hervé Bourhy, Centro Colaborador de la OMS para la referencia y la investigación sobre la rabia, Institut Pasteur, París, Francia
- Dra. Florence Cliquet, Centro colaborador de la OMS para la investigación y la gestión del control de las zoonosis, Laboratorio de estudios sobre la rabia y enfermedades de los animales silvestres de Nancy, Agricultural and Veterinary Technopole, PO 40009, 54220 Malzéville, Francia.
- Dra. Christine Fehlner-Gardiner, Centro colaborador de la OMS para el control patogénico y epidemiológico de la rabia en los carnívoros, Centro de Experiencia para la Rabia, Ottawa Laboratory Fallowfield, Agencia Canadiense de Inspección de Alimentos, Ottawa, Canadá (Copresidenta)
- Dr. Anthony R. Fooks, Centro colaborador de la OMS para la caracterización de la rabia y los virus relacionados con la rabia, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency, Weybridge, Reino Unido.
- Dr. Thiravat Hemachudha, Centro colaborador de la OMS para la investigación y la capacitación en zoonosis virales, Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn, Hospital King Chulalongkorn Memorial, Bangkok, Tailandia (Copresidente)
- Dr. Boonlert Lumlertdacha, Centro colaborador de la OMS para la investigación sobre la patogénesis y la prevención de la rabia, Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, Bangkok, Tailandia.
- Dra. Reeta S. Mani, Centro colaborador de la OMS para la referencia y la investigación sobre la rabia, Departamento de Neurovirología, Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias, Bengaluru, India.
- Dr. Thomas Müller, Centro colaborador de la OMS para la vigilancia y la investigación de la rabia, Instituto de Virología Molecular y Biología Celular, Friedrich-Loeffler Institut, Federal Research Institute for Animal Health, Sudufer 10, 17493 Greifswald-Insel Reims, Alemania.
- Dr. Simmi, Centro colaborador de la OMS para la epidemiología de la rabia, División de Zoonosis, National Centre for Disease Control, Nueva Delhi, India.
- Dr. Ravi Vasanthapuram, Centro colaborador de la OMS para la referencia y la investigación sobre la rabia, Departamento de Neurovirología, National Institute of Mental Health and Neurosciences, PO Box 2900, 560029 Bangalore, India.

Miembros del Grupo Asesor de Expertos de la OMS sobre la Rabia

- Dr. François-Xavier Meslin, Consultor, Ginebra, Suiza
- Dr. Louis Hendrik Nel, Alianza Mundial para el Control de la Rabia y Universidad de Pretoria, Pretoria, Sudáfrica
- Dra. Beatriz Quiambao, Instituto de Investigación de Medicina Tropical, Manila, Filipinas
- Dr. Charles E. Rupprecht, The Wistar Institute, Filadelfia (PA), EE.UU.
- Dr. Naseem Salahuddin, The Indus Hospital Karachi, Karachi, Pakistán
- Dr. Mysore Kalappa Sudarshan, Rajiv Gandhi Institute of Public Health and Centre for Disease Control, Bengaluru, India

Otros expertos

- Dr. Hossein Bannazadeh Baghi, Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Universidad de Ciencias Médicas de Tabriz, Tabriz, República Islámica de Irán

Dra. Deborah Briggs, Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Estatal de Kansas, Manhattan (NY), EE.UU.

Dra. Andrea Britton, Vets Beyond Borders, Melbourne (VIC), Australia

Dr. Joel Jackson Changalucha, Centro de Salud de Ifakara, Morogoro, República Unida de Tanzania

Dra. Sarah Cleaveland, Universidad de Glasgow, Glasgow, Reino Unido

Dr. Victor J. Del Rio Vilas, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Surrey, Guildford, Reino Unido

Dr. Sampath Gade, Secunderabad, India

Dra. Amila Gunesequera, Hospital Nacional de Sri Lanka, Mattegoda, Sri Lanka

Dra. Katie Hampson, Universidad de Glasgow, Glasgow, Reino Unido

Dr. Soawapak Hinjoy, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia

Dr. Alan C. Jackson, Sección de Neurología, Universidad de Manitoba, Winnipeg, Canadá

Dr. S. M. Golam Kaisar, Enfermedades emergentes y reemergentes, control de enfermedades transmisibles, Dirección General de Servicios de Salud, Dhaka, Bangladesh

Dr. Sim Kheng, Ministerio de Salud, Phnom Penh, Camboya

Dr. Rungrueng Kitphati, Departamento de Control de Enfermedades, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia

Dr. Johann Kotzé, Consultor, Malelane, Sudáfrica

Dr. Mohammed Lakranbi, Ministerio de Salud, Rabat, Marruecos

Dra. Monique Léchenne, Instituto Suizo de Salud Pública y Tropical, Basilea, Suiza

Dr. Sowath Ly, Instituto Pasteur de Camboya, Phnom Penh, Camboya

Dra. Gina R. Manlapig, Departamento de Salud, Oficina Regional III, San Fernando, Filipinas

Dra. Susan Moore, Facultad de Medicina Veterinaria, Kansas State University, Manhattan (NY), EE.UU. (coponente)

Dr. Thumbi Mwangi, Instituto de Investigación Médica de Kenia y Universidad Estatal de Washington, Kisumu, Kenia

Dr. Athman Mwatondo, Departamento de Servicios de Salud Preventivos y Promocionales, Unidad de Enfermedades Zoonóticas, Ministerio de Salud, Nairobi, Kenia.

Dr. Ashwath Narayana, Instituto Kempegowda de Ciencias Médicas, Bengaluru, India

Dr. Thi Thanh Huong Nguyen, Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología, Hanoi, Viet Nam

Dr. Sergio Recuenco Cabrera, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Nacional de San Marcos, Lima, Perú

Dr. Amadou Sall, Instituto Pasteur de Senegal, Dakar, Senegal

Dr. Robert Steffen, Centro colaborador de la OMS para la salud de los viajeros, Instituto de Epidemiología, Bioestadística y Prevención, Universidad de Zurich, Zurich, Suiza.

Dr. Richard Suu-Ire, Comisión Forestal de Ghana, Accra, Ghana

Dr. Arnaud Tarantola, Instituto Pasteur de Nueva Caledonia, Noumea, Nueva Caledonia

Dr. Tenzin, Centro Nacional de Sanidad Animal, Timphu, Bután

Dr. Pornchai Thurin, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia

Dra. Caroline Trotter, Universidad de Cambridge, Departamento de Medicina Veterinaria, Cambridge, Reino Unido

Dr. Eduardo Undurraga, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta (GA), EE.UU.

Dr. Ryan Wallace, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta (GA), EE.UU.

Dr. Henry Wilde, Centro colaborador de la OMS para la investigación y la capacitación en zoonosis virales, Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn, Hospital King Chulalongkorn Memorial, Bangkok, Tailandia.

Dr. Wenwu Yin, Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, Beijing, China

Representantes de otras organizaciones

Dr. Katinka de Balogh, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Bangkok, Tailandia

Dr. Gregorio Torres, Organización Mundial de Sanidad Animal, París, Francia

Observadores

Dr. Xinghua Che, International Regulation Affairs, Liaoning Cheng Da Biotechnology Co. Ltd, Shenyang, China

Dr. Nirav Desai, CPL Biologicals Pvt. Ltd. Gujarat, India (la)

Sra. Siriporn Ghai, Centro colaborador de la OMS para la investigación y la capacitación en zoonosis virales, Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn, Hospital King Chulalongkorn Memorial, Bangkok, Tailandia

Sr. Saleh Khan, Consultor, Ginebra, Suiza

Dr. Sanjeev Kumar, Zydus Cadila, Gujarat, India

Dra. Emily Mudoga, Sociedad Mundial para la Protección de los Animales, Nairobi, Kenia

Dra. Valentina Picot, Fundación Mérieux, Lyon, Francia

Dr. Scott Preiss, GlaxoSmithKline, Wavre, Bélgica

Sra. Gill Sivyver, Consultora, Ginebra, Suiza

Dr. Supaporn Wacharapluesadee, Centro colaborador de la OMS para la investigación y la capacitación en zoonosis virales, Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn, Hospital King Chulalongkorn Memorial, Bangkok, Tailandia.

Dr. Gowri Yale, Misión Rabia, Bengaluru, India

Secretaría de la OMS

Dra. Bernadette Abela-Ridder, Jefa de Equipo, Enfermedades Zoonóticas Desatendidas, Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas

Dr. Elkhhan Gasimov, Malaria y otras enfermedades transmitidas por vectores, Oficina Regional para Europa, Copenhague, Dinamarca

Dr. Gyanendra Gongal, Inocuidad de los alimentos y zoonosis, Oficina Regional para Asia Sudoriental, Nueva Delhi, India.

Sra. Joss Kessels, Enfermedades zoonóticas desatendidas, Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas (co-relatora)

Dra. Lea Knopf, Enfermedades Zoonóticas Desatendidas, Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas

Dr. Marco Vigilato, Zoonosis, Organización Panamericana de la Salud / Oficina Regional para las Américas, Washington DC, EE.UU.

Sra. Naoko Obara, Enfermedades Zoonóticas Desatendidas, Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas

Dr. Nhu Nguyen Tran Minh, Oficial Técnico, Oficina Regional para el Mediterráneo Oriental, El Cairo, Egipto

Si no está disponible, póngase en contacto con:

Tratamiento recomendado

1. Lavado a fondo de la herida con agua / jabón / agente antiviral.

Inmunoglobulina antirrábica:

Inmunoglobulina antirrábica humana, dosis máxima 20 UI/kg de peso corporal

Inmunoglobulina antirrábica equina, dosis máxima 40 UI/kg de peso corporal

Lugar de la inyección:

Peso del paciente (kg):

Volumen recomendado (UI y ml):

¿Se ha organizado un curso de profilaxis posterior a la exposición? Sí/No

- Vacunación antirrábica (recomendada para las exposiciones de las categorías II y III de la OMS):
Tratamiento modificado para personas previamente inmunizadas*:
 - Intradérmico de tres días y dos sitios: días 0 y 3 (2 sitios)
 - Intramuscular de tres días en un solo sitio: días 0 y 3 (1 sitio)
 - Intradérmica de un día en cuatro sitios: día 0 (4 sitios)
- Curso estándar para personas no vacunadas previamente*:
 - Una semana, intradérmica en dos sitios: (2 sitios) días 0, 3 y 7
 - Dos semanas, un sitio intramuscular: (1 sitio) días 0, 3, 7, y entre los días 14 y 28
 - Intramuscular de tres semanas: días 0 (2 sitios), 7 (un sitio), y 21 (un sitio)
 - Otro (especifique)

*Las personas se consideran previamente vacunadas contra la rabia si recibieron al menos dos dosis de la vacuna antirrábica intramuscular/intradérmica, ya sea como profilaxis previa a la exposición o posterior a la exposición.

¿El médico generalista ha sido informado por carta/correo electrónico/teléfono/texto SMS? Sí/No

Nombre, teléfono y firma del médico que completa el formulario:

Anexo 3. Vacunas contra la rabia humana y productores a nivel mundial, a partir de agosto de 2017

Vacuna	Marca	Productor	País	Línea celular	Precalificada por la OMS	Tipo
PVRV	N/A	Instituto Butantan	Brasil	Células Vero	No	Líquida
HDCV	Chengdu Kanghua	Chengdu Kanghua	China	Células diploides humanas	No	Liofilizada
PVRV	SPEEDA	Liaoning Chengda Co.	China	Células Vero	No	Liofilizada
PVRV	N/A	Changchun Changsheng Life Sciences Ltd.	China	Células Vero	No	Liofilizada
PVRV	N/A	Guangzhou Nuocheng Biological Products Co.	China	Células Vero	No	Liofilizada
PVRV	N/A	Ningbo RongAn Biological Pharmaceutical Co.	China	Células Vero	No	Liofilizada
PVRV	N/A	Jilin Maifeng Biological Pharmaceutical Co.	China	Células Vero	No	Líquida
PPHKCV	N/A	Zhongke Biological Pharmaceutical Co.	China	Células renales de hámster	No	Líquida
PPHKCV	N/A	Henan Yuanda Biological Pharmaceutical Co.	China	Células renales de hámster	No	Líquida
PIKA, inactivada, con adyuvante a base de TLR3		Yisheng Biopharma Inc.	China	Células Vero	No	?
PVRV	Verorab	Sanofi Pasteur	Francia	Células Vero	Sí	Liofilizada
HDCV	Imovax	Sanofi Pasteur	Francia	Células diploides humanas	No	Liofilizada
PCECV	Rabavert	GSK	Alemania	Células de embrión de pollo	Sí	Liofilizada
PCECV	Rabipur	GSK	India	Células de embrión de pollo	Sí	Liofilizada
HDCV	Rabivax	Serum Institute of India	India	Células diploides humanas	No	Líquida

PDEV	Lyssavac-N /Vaxirab	Zydus-Cadila	India	Células de embrión de pato	Se interrumpió la producción	Liofilizada
PCECV	Vaxirab-N	Zydus-Cadila	India	Células de embrión de pollo	No, sucesor de Vaxirab	Liofilizada
PVRV	Indirab	Bharat Biotech	India	Células Vero	No	Liofilizada
PVRV	Abhayrab	Indian Immunologicals	India	Células Vero	No	Liofilizada
BHKV	Vacunación con Kokav	Instituto Tarasevich	Federación Rusa	Células renales de hámster	No	?
NTV	?	Instituto Pasteur de Argel	Argelia	Cerebro de ratón	No	¿Líquida?
NTV	?	?	Argentina	¿Cerebro de oveja?	No	¿Líquida?
NTV	?	?	Bolivia	Cerebro de ratón	No	¿Líquida?
NTV	?	Instituto Etíope de Salud Pública	Etiopía	¿Cerebro de oveja?	No	¿Líquida?

N/A, no disponible; BHKV, vacuna de células renales de hámster bebé; HDCV, vacuna de células diploides humanas; NTV, vacuna de tejido nervioso; PCECV, vacuna purificada de embrión de pollo; PDEV, vacuna purificada de embrión de pato; PPHKCV, vacuna purificada primaria de células renales de hámster; PVRV, vacuna purificada de células Vero.

Anexo 4. Cuatro pasos para reemplazar la vacuna de tejido nervioso por vacunas modernas contra la rabia producidas en cultivos celulares o huevos embrionados

Los países que todavía producen o utilizan vacunas basadas en tejidos neurales deben seguir esta estrategia de cuatro pasos para reemplazar las vacunas de tejido nervioso por vacunas modernas.

- Paso 1: Las autoridades nacionales competentes, generalmente bajo el liderazgo de las autoridades sanitarias nacionales, deberían tomar la decisión final de cambiar las vacunas de tejido nervioso por las vacunas modernas. Tras examinar la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas modernas, las autoridades deben evaluar las condiciones locales y determinar la viabilidad y el costo de la sustitución de la vacuna de tejido nervioso. Se debe considerar el uso de los esquemas intradérmicos de ahorro de costos para la profilaxis previa y posterior a la exposición a la rabia.
- Paso 2: Se deben formular directrices nacionales que proporcionen instrucciones claras sobre el uso de vacunas modernas para la profilaxis antes y después de la exposición, incluidas las indicaciones para su uso y las vías de administración; del mismo modo, deben proporcionarse directrices para el uso de la inmunoglobulina antirrábica y otros productos. Las directrices deben ser elaboradas por expertos técnicamente competentes sobre la base de las recomendaciones de los informes del Grupo Asesor de Expertos de la OMS sobre la Rabia, de otros grupos asesores de la OMS, de la bibliografía científica actualizada, de la experiencia de expertos internacionales y nacionales y de las observaciones. Deben diseminarse a todos los centros que ofrecen profilaxis antes y después de la exposición. Las directrices deben basarse en políticas claras relativas, por ejemplo, al subsidio de vacunas (si lo hubiera) y al manejo de las vacunas sobrantes, y deben actualizarse periódicamente.
- Paso 3: Los centros antirrábicos deben recibir un suministro constante de vacunas antirrábicas e inmunoglobulinas seguras, efectivas y recomendadas por la OMS de una oficina central. Una vez tomada la decisión de detener la producción y el uso de la vacuna de tejido nervioso, debe comenzar la obtención de vacunas modernas, para evitar cualquier brecha en la provisión de tratamiento cuando se agoten los suministros de la vacuna de tejido nervioso. También es importante la coordinación con los organismos reguladores para el registro de nuevos productos biológicos para la rabia y para la vigilancia posterior a la comercialización de nuevas vacunas antirrábicas y de la inmunoglobulina antirrábica.
- Paso 4: Se debe crear una red de centros especializados de mordeduras, en los que el personal esté capacitado para administrar profilaxis antes y después de la exposición, y para el tratamiento de las reacciones adversas; en estos centros debe garantizarse una cantidad adecuada de productos biológicos para la rabia. Se debe establecer un sistema de referencia para maximizar el beneficio del esquema intradérmico y reducir la cantidad de vacuna sobrante. Se debe instituir un sistema de aseguramiento de la calidad, con normas que sean seguidas por todos los centros. Los gobiernos provinciales y municipales deben participar en el establecimiento de nuevos centros, asegurando un suministro sostenible de vacunas contra la rabia, inmunoglobulina y otros suministros, y garantizando la notificación, la investigación de los casos de rabia humana y el monitoreo del programa contra la rabia.

Anexo 5. Productos y productores de inmunoglobulina antirrábica (RIG) en todo el mundo, a partir de agosto de 2017

Categoría	Nombre del producto o de la marca	Formulaci3n	Tamaño del vial	Empresa	País
eRIG	Suero antirrábico	N/A	N/A	Instituto Butantan	Brasil
eRIG	CARIG (refinado de enzimas)	300 UI/mL	4 mL	Cadila Pharma	India
eRIG	Rabix-IG	200 UI/mL	5 mL	Incepta Pharmacueticals	India
eRIG	Abhay-RIG	300 UI/mL	5 mL	Indian Immunological	India
eRIG	Suero antirrábico	300 UI/mL	5 mL	Haffkine	India
eRIG	EquiRab	300 UI/mL	5 mL	Bharat Serums and Vaccines	India
eRIG	Pares	200 UI/mL	5 mL	Newgen (Cadila Pharmaceuticals Ltd)	India
eRIG	Suero antirrábico	300 UI/mL	5 mL	Serum Institute of India	India
eRIG	Suero antirrábico	300 UI/mL	5 mL	Central Research Institute Kasauli HP	India
eRIG	Plasmarab	300 UI/mL	5 mL	Premium Serums	India
eRIG	TRCS eRIG	200 UI/mL	5 mL	Queen Saovabha Memorial Institute	Tailandia
hRIG	Inmunoglobulina antirrábica humana	100 UI/mL	2 o 5 mL	Hualan Biological Bacterin Co.	China
hRIG	Inmunoglobulina antirrábica humana	100 UI/mL	1, 2 o 5 mL	Sichuan Yuanda Shuyang Pharmaceutical Co. Ltd	China
hRIG	Inmunoglobulina antirrábica humana	100, 200 o 500 UI/vial	N/A	China National Biotec Group (subsidiaria de Sinopharm)	China
hRIG	Inmunoglobulina antirrábica humana	200 UI/vial	2 mL	China Biologic Product, Inc.	China
hRIG	Imograma Rabia-HT	150 UI/mL	2 o 10 mL	Sanofi Pasteur	Francia
hRIG	Pars	150 UI/mL	2 mL	Newgen (Cadila Pharmaceuticals Ltd)	India
hRIG	Berirab-P	150 UI/mL	2 o 5 mL	Bharat Serums and Vaccines	India
hRIG	Rabglob	150 UI/mL	2 o 5 mL	Bharat Biotech International Ltd.	India
hRIG	KamRAB/KedRAB	150 UI/mL	2 o 10 mL	Kamada Ltd	Israel
hRIG	Inmunoglobulina antirrábica humana	150 UI/mL	500 UI	Bio Products Laboratory Limited	Reino Unido
hRIG	HyperRAB S/D	150 UI/mL	2 o 10 mL	Grifols USA	EE.UU.
hRIG	Rabigam	150 UI/mL	2 mL	National Bioproducts	Sudáfrica
RmAb	Rabishield	40 o 100 UI/mL	2.5 mL	Serum Institute of India	India

Anexo 6. Técnica para la administración intradérmica de la vacuna antirrábica y precauciones a tomar

La vía intradérmica es segura, inmunogénica y más rentable que la vía intramuscular estándar, por lo que se recomienda, especialmente cuando el suministro de vacunas y recursos financieros es limitado. Las vacunas antirrábicas etiquetadas para uso intramuscular pueden utilizarse de forma segura por vía intradérmica, incluso si se trata de un uso no indicado en la etiqueta.

La administración intradérmica se puede utilizar en individuos inmunocomprometidos o en individuos que reciben cloroquina, hidroxicloroquina o corticosteroides a largo plazo u otro tratamiento inmunosupresor.

Dado que el volumen de una dosis de vacuna intradérmica es menor que el de una dosis intramuscular, la vía intradérmica es especialmente adecuada para tratar a muchos pacientes en el mismo centro, es decir, dentro del período recomendado de 6 h después de la reconstitución de la vacuna. Dado que las vacunas antirrábicas actualmente disponibles no contienen conservantes, deben refrigerarse después de la reconstitución y deben desecharse después de 6 horas.

Pasos preliminares antes de administrar la vacuna contra la rabia por vía intradérmica:

- Todo el personal debe estar adecuadamente capacitado en la técnica de inyección intradérmica.
- Si la vacuna se administra como parte de la profilaxis posterior a la exposición, deben seguirse pasos adicionales; es decir, debe lavarse la herida y, si procede, administrarse la dosis adecuada de inmunoglobulina antirrábica.
- Se debe usar una jeringa apropiada de 1.0 ml (jeringa de insulina o tuberculina) y una aguja hipodérmica fina y corta. Se ahorran más costos si se utiliza una jeringa de aguja fija, ya que se reduce el volumen vacío.
- Se debe seleccionar el esquema intradérmico. La OMS recomienda el esquema intradérmico de una semana en dos sitios (2-2-2-0-0) para la profilaxis posterior a la exposición (véase la sección 8.3.3).

Administrar la vacuna contra la rabia por vía intradérmica

Paso 1

Reconstruya asépticamente la vacuna inmediatamente antes de su administración con el volumen apropiado de diluyente proporcionado por el fabricante. No use un diluyente diferente o una cantidad diferente de diluyente.

Introduzca suficiente vacuna en la jeringa para inyectar a un solo paciente, utilizando las precauciones estériles adecuadas. Retire cuidadosamente las burbujas de aire.



Desinfecte el lugar de la inyección con antiséptico, luego estire la superficie de la piel e inserte la punta de la aguja (borde biselado hacia arriba) en la capa superior de la piel (dermis), asegurándose de que la aguja y la jeringa estén casi paralelas a la superficie de la piel.

Paso 2

Comience a inyectar la vacuna. Si la aguja está en la posición correcta, hay una resistencia considerable.

Una pápula elevada, que parece piel de naranja, aparecerá de inmediato y medirá de 6-8 mm de diámetro.

Si la vacuna se inyecta fácilmente, o si la pápula no aparece, se ha administrado por vía subcutánea, es decir, demasiado profunda. En tales casos, debe repetirse la inyección correcta.



Paso 3

Una vez que todas las dosis de 0.1 mL de la vacuna hayan sido inyectadas en el mismo paciente, se desecha la aguja y la jeringa.

La vacuna reconstituida se puede utilizar para más de un paciente; sin embargo, se debe utilizar una jeringa y una aguja estériles para preparar la vacuna para cada paciente.

La vacuna reconstituida debe almacenarse en un frigorífico a 2-8 °C y utilizarse en un plazo de 6 horas.



Anexo 7. Sitios para la administración intramuscular e intradérmica de la vacuna antirrábica humana

Administración intramuscular e intradérmica de la vacuna antirrábica humana

Músculos deltoides
para adultos y niños

NO inyectar en la región glútea

Muslo anterolateral para lactantes y niños pequeños

RECORDATORIO

Heridas por mordeduras:

15 minutos

Lavar inmediatamente durante 15 minutos con agua, jabón y desinfectante

Anexo 8. Profilaxis posterior a la exposición recomendada según el tipo de exposición

Categoría de exposición de la OMS	Tipo de exposición a un animal doméstico o silvestre del que se sospeche o se haya confirmado la presencia de rabia, o a un animal no disponible para pruebas.	Profilaxis posterior a la exposición recomendada
I	Tocar o alimentar a los animales, lamidas en piel intacta (sin exposición)	Ninguna, si se dispone de un historial fiable ^a
II	Mordiscos en la piel descubierta Rasguños o abrasiones menores sin sangrado (exposición)	Administrar la vacuna inmediatamente Suspender el tratamiento si el animal permanece saludable durante un período de observación de 10 días ^b o se confirma un resultado negativo para la rabia por un laboratorio fiable mediante técnicas de diagnóstico adecuadas. Tratar como categoría III si hay exposición a murciélagos.
III	Mordeduras o arañazos transdérmicos individuales o múltiples, contaminación de las mucosas con saliva de los lametazos, lametones sobre la piel lastimada, exposición por contacto directo con murciélagos (exposición severa).	Administrar la vacuna antirrábica de inmediato y la inmunoglobulina antirrábica, preferiblemente tan pronto como sea posible después del inicio de la profilaxis posterior a la exposición. La inmunoglobulina antirrábica se puede inyectar hasta 7 días después de la administración de la primera dosis de la vacuna. Suspender el tratamiento si el animal permanece saludable durante un período de observación de 10 días o se confirma un resultado negativo para la rabia por un laboratorio fiable mediante técnicas de diagnóstico adecuadas.

^a Si se somete a observación a un perro o gato aparentemente sano en/de un área de bajo riesgo, el tratamiento puede retrasarse.

^b Este período de observación se aplica sólo a perros y gatos. Con excepción de las especies amenazadas o en peligro de extinción, se practicará la eutanasia a otros animales domésticos y silvestres sospechosos de estar rabiosos y se examinarán sus tejidos mediante las técnicas de laboratorio adecuadas para detectar la presencia del antígeno de la rabia.

^c Las mordeduras especialmente en la cabeza, cuello, cara, manos y genitales son exposiciones de categoría III debido a la rica inervación de estas áreas.

Anexo 9. Certificados de vacunación antirrábica sugeridos para seres humanos

El certificado de vacunación que figura a continuación se proporciona como modelo. La persona vacunada debe conservar cuidadosamente los certificados con sus documentos personales de salud. Los certificados en blanco deben ser suministrados por el fabricante de las vacunas.

Certificado de vacunación antirrábica antes o después de la exposición

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Dirección

Número de teléfono:

Para la profilaxis previa a la exposición, véase 3.1.

Profilaxis posterior a la exposición

Fecha de exposición:

Categoría de exposición de la OMS: I / II / III

Animal que muerde: sano/enfermo

Animal vacunado contra la rabia: Sí / No

Método/título de anticuerpos neutralizantes
del virus de la rabia:

Observaciones a los 10 días (si procede):

Detalles del tratamiento:

1. Lavado de la herida con agua/jabón/agente antiviral: Sí / No
Inmunoglobulina antirrábica

Fecha del tratamiento:

Nombre de la clínica / hospital:

Lugar:

Tipo de inmunoglobulina antirrábica: humana / equina / mAb

Nombre de la inmunoglobulina antirrábica:

Fabricante (número de lote / fecha de caducidad):

Peso del paciente:

Dosis (UD):

Volumen total infiltrado dentro y alrededor de la herida (mL):

2. Vacunación antirrábica para la profilaxis previa o posterior a la exposición

- 2.1 Esquemas de vacunación previa a la exposición:

- Una semana, intradérmica en dos sitios: días 0 y 7
- Una semana, intramuscular en un solo lugar: días 0 y 7

- 2.2 Esquema de vacunación modificado posterior a la exposición (para personas inmunizadas previamente*):

- Intradérmico de tres días en dos sitios: días 0 y 3
- Tres días, intramuscular en un solo sitio: días 0 y 3

- Intradérmico de un día, en cuatro sitios: día 0

2.3 Esquema de vacunación posterior a la exposición (para personas no vacunadas previamente*):

- Una semana, intradérmica en dos sitios: días 0, 3 y 7
- Dos semanas, intramuscular en un solo sitio: días 0, 3, 7 y entre los días 14-28
- Intramuscular de tres semanas: días 0 (2 sitios), 7 (un sitio) y 21 (un sitio)
- Otro (especifique)

*Las personas que han recibido al menos dos dosis de la vacuna intramuscular o intradérmica contra la rabia, ya sea como profilaxis previa o posterior a la exposición, se consideran previamente inmunizadas contra la rabia.

Registro de vacunación para la profilaxis previa o posterior a la exposición

Fecha de vacunación	Día 0	Día 3	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
Centro/ lugar de vacunación						
Tipo / nombre de la vacuna						
Fabricante (número de lote) / Fecha de caducidad						
Dosis (mL)						
Vía (intradérmica o intramuscular)						
Lugar de vacunación						
Evento adverso, si lo hubiera						
Título de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia, si se ha realizado/método						
Firma del médico						

Observaciones generales (si las hubiere):

Anexo 10. Productos disponibles actualmente para la vacuna oral contra la rabia

Cepa de la vacuna	Fabricante	Construeto viral	Generación de vacunas	Tipo de vacuna	Estado de otorgamiento de la licencia
SPBN-GASGAS	IDT Biologika	Virus de la rabia	3°	Genética inversa con mutagénesis dirigida al sitio	Con licencia para vida silvestre
ERA G333	Prokov	Virus de la rabia	3°	Genética inversa con mutagénesis dirigida al sitio	Con licencia para vida silvestre
SAG2*	Virbac	Virus de la rabia	2°	Monoclonal genéticamente modificada	Con licencia para vida silvestre
SAD B19	IDT Biologika	Virus de la rabia	1°	Serial (pasaje in vivo/in vitro)	Con licencia para vida silvestre
SAD Berna	Bioveta	Virus de la rabia	1°	Serial (pasaje in vivo/in vitro)	Con licencia para vida silvestre
RB-97	FGBI "ARRAIH"	Virus de la rabia	1°	Serial (pasaje in vivo/in vitro)	Con licencia para vida silvestre
VRC-RZ2	Sin información	Virus de la rabia	1°	Serial (pasaje in vivo/ in vitro)	Sin información
KMIEV-94	Sin información	Virus de la rabia	1°	Serial (pasaje in vivo/ in vitro)	Sin información
V-RG*	Merial	Virus vaccinia		Recombinante, expresado en la glicoproteína del virus antirrábico	Con licencia para vida silvestre
AdRG1.3	Artemisa	Adenovirus		Recombinante, expresado en la glicoproteína del virus antirrábico	Con licencia para vida silvestre

Anexo 11. Cuestionario de autopsia verbal

Sospecha de rabia

Nombre del entrevistador: _____ Fecha de la entrevista: ---/---/----

Nombre del fallecido: _____

Estado / Provincia: Ciudad _____ / Localidad:

Calle: _____ GPS: N ____ * ____ ' ____ " W ____ * ____ ' ____ "

I. Información sobre el encuestado

1.1 Nombre del encuestado principal

1.2 Información de contacto

Estado / Provincia: _____ Ciudad / Localidad:

Calle: _____ GPS: N ____ * ____ ' ____ " W ____ * ____ ' ____ "

1.3 Edad del encuestado principal _____ (en años)

1.4 Para el encuestado principal:

¿Cuál era su relación con [nombre del fallecido]?

- Padre/madre
- Cónyuge
- Hermano(a)
- Hijo(a)
- Yerno o nuera
- Suegros
- Amigo o vecino
- Líder de la comunidad
- Trabajador de la salud (nombre del establecimiento): _____
- Otro (especifique) _____

II. Información sobre el paciente

2. Demografía

2.1 País de origen del fallecido: _____

2.2 Grupo étnico (opcional) _____

2.3 Nacionalidad (opcional) _____

2.4 Sexo

2.5 Edad (años) No se sabe

2.5.1 Para los lactantes, anote el más apropiado: Mes(es) ____ Semana(s) ____ Días ____

2.6 Ocupación _____

2.7 Nivel de educación

- Analfabeto
- Por debajo de la primaria
- Primaria o media
- Secundaria o superior
- Graduado universitario
- Postgrado
- Título profesional
- Otro (especifique) _____
- No se sabe

3. Exposición (durante los últimos 12 meses):

3.1 ¿Murió alguna mascota o ganado de la familia durante los 12 meses anteriores a la enfermedad del paciente?

- Sí (Fecha de fallecimiento: --/--/----)

- No
- No se sabe

3.2 ¿Tuvo [nombre del fallecido] algún contacto con animales (mordedura, arañazo, lamida) dentro de los 12 meses anteriores a la enfermedad que causó la muerte?

- No
- Sí
- No se sabe

3.3 En caso afirmativo, describa los eventos de contacto con animales:

	Animal 1	Animal 2	Animal 3
3.3.1 ¿En qué fecha [fallecido] tuvo contacto con este animal?	---/---/-----	---/---/-----	---/---/-----
3.3.2 ¿Qué tipo de animal?	<ul style="list-style-type: none"> • Perro • Gato • Murciélago • Ganado • Otro: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> • Perro • Gato • Murciélago • Ganado • Otro: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> • Perro • Gato • Murciélago • Ganado • Otro: _____
3.3.3 ¿El animal era de su propiedad?	<ul style="list-style-type: none"> • Propiedad del fallecido • Propiedad de la comunidad • Sin dueño • Silvestre • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Propiedad del fallecido • Propiedad de la comunidad • Sin dueño • Silvestre • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Propiedad del fallecido • Propiedad de la comunidad • Sin dueño • Silvestre • No se sabe
3.3.4 ¿Tenía el animal algún signo de enfermedad (describa)?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <ul style="list-style-type: none"> • Agresión • Parálisis • Mordedura • Hipersalivación • Letargo • Otro: 	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <ul style="list-style-type: none"> • Agresión • Parálisis • Mordedura • Hipersalivación • Letargo • Otro: 	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <ul style="list-style-type: none"> • Agresión • Parálisis • Mordedura • Hipersalivación • Letargo • Otro:
3.3.5 ¿Está vivo el animal hoy en día? (Si no, ¿fecha estimada de la muerte?)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe ---/---/-----	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe ---/---/-----	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe ---/---/-----
3.3.6 ¿Se observó al animal durante al menos 10 días después de la exposición?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí, vivo después de 10 días • Sí, murió durante la observación • No • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí, vivo después de 10 días • Sí, murió durante la observación • No • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí, vivo después de 10 días • Sí, murió durante la observación • No • No se sabe

3.3.7 ¿Se sometió al animal a pruebas de detección de la rabia?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí, rabia positiva • Sí, rabia negativa • No • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí, rabia positiva • Sí, rabia negativa • No • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí, rabia positiva • Sí, rabia negativa • No • No se sabe
3.3.8 ¿Fue mordido el fallecido por este animal?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <i>Localización de la mordedura:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Cabeza • Tronco • Miembro superior • Manos • Miembro inferior • Genitales • Otro: 	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <i>Localización de la mordedura:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Cabeza • Tronco • Miembro superior • Manos • Miembro inferior • Genitales • Otro: 	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <i>Localización de la mordedura:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Cabeza • Tronco • Miembro superior • Manos • Miembro inferior • Genitales • Otro:
3.3.9 ¿Tuvo el fallecido otro contacto con el animal (es decir, fue lamido, arañado)?	<ul style="list-style-type: none"> • Rasguño • Contacto de saliva con una herida abierta o una membrana mucosa • Contacto del tejido neural con herida abierta o membrana mucosa • Otro: 	<ul style="list-style-type: none"> • Rasguño • Contacto de saliva con una herida abierta o una membrana mucosa • Contacto del tejido neural con herida abierta o membrana mucosa • Otro: 	<ul style="list-style-type: none"> • Rasguño • Contacto de saliva con una herida abierta o una membrana mucosa • Contacto del tejido neural con herida abierta o membrana mucosa • Otro:
3.3.10 ¿Qué tratamiento recibió el paciente por este contacto?	<ul style="list-style-type: none"> • Se lavó la herida • Buscó atención médica • Recibió la vacuna antirrábica 	<ul style="list-style-type: none"> • Se lavó la herida • Buscó atención médica • Recibió la vacuna antirrábica 	<ul style="list-style-type: none"> • Se lavó la herida • Buscó atención médica • Recibió la vacuna antirrábica

Notas:

4. Tratamiento de la rabia

4.1 ¿Recibió [nombre del fallecido] tratamiento por alguna de las exposiciones de animales mencionadas anteriormente?

- Sí
- No
- No lo sé.

4.2 ¿Se recibió parte de este tratamiento en casa?

- Lavado de heridas
- Medicamentos de venta libre
- Medicina tradicional
- Otro: _____
- Ninguno
- No se sabe

4.3 ¿Adónde fue [nombre del fallecido] para recibir atención médica por alguna de las exposiciones mencionadas anteriormente?

	Curandero tradicional	Médico de cabecera	Otro: _____
Nombre del establecimiento			
Ubicación del establecimiento			
Fecha(s) de la consulta	1: --/--/---- 2: --/--/---- 3: --/--/----	1: --/--/---- 2: --/--/---- 3: --/--/----	1: --/--/---- 2: --/--/---- 3: --/--/----
Tratamiento(s) recibido(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • Tétanos • Lavado de heridas • Profilaxis o tratamiento posterior a la exposición a la rabia • Medicina tradicional • Otros (especifique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • Tétanos • Lavado de heridas • Profilaxis o tratamiento posterior a la exposición a la rabia • Medicina tradicional • Otros (especifique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • Tétanos • Lavado de heridas • Profilaxis o tratamiento posterior a la exposición a la rabia • Medicina tradicional • Otros (especifique)

4.4 Si el paciente recibió la vacuna antirrábica, anote el tipo de vacuna y las fechas en que la recibió:

- Vacuna de tejido nervioso
 - Número de inyecciones _____
 - Fecha de inicio: ---/--/----
 - ¿Se ha completado la serie de vacunación? Sí ____ No ____ No se sabe
 - Si la respuesta es sí, fecha de finalización: ---/--/----
- Vacuna de cultivo celular

- Número de inyecciones _____
- Fecha de inicio: ---/--/-----

CCV	RIG	Vacuna 1	Vacuna 2	Vacuna 3	Vacuna 4	Vacuna 5
¿Dosis recibida?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • No se sabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • No se sabe
¿Fecha en que se recibió?						

- 4.5 ¿Alguna vez el paciente había sido vacunado contra la rabia antes de esta exposición?
- Sí: Año de vacunación: ----
 - No
 - No se sabe

5. Signos y síntomas

5.1 Tiempo hasta la aparición de los síntomas y la muerte

Entrevistador: Le voy a hacer algunas preguntas sobre las actividades de [nombre del fallecido] durante los 3 meses anteriores al inicio de la enfermedad y durante la misma.

- 5.1.1 ¿Cuándo comenzó la enfermedad que llevó a la muerte?
 Día -- Mes -- Año ---- □ No se sabe
- 5.1.2 Si no recuerda la fecha exacta, ¿cuánto tiempo hace que comenzó la enfermedad?
 Días -- Meses -- □ No se sabe
- 5.1.3 ¿Cuántos días después de la enfermedad murió [nombre del fallecido]?
 • Número (estimado si es necesario): _____

5.2 Durante la enfermedad, ¿buscó asistencia médica [nombre del fallecido]?

- Sí (Fecha: -----)
- No
- No se sabe

5.3 Durante la enfermedad, ¿fue ingresado en un hospital?

- Sí, nombre del establecimiento: _____
- No
- No se sabe

5.4 Características de la enfermedad que condujo a la muerte

Durante la enfermedad que causó la muerte, [nombre del fallecido] ...	Sí	No	No se sabe	Fecha de inicio
5.4.1 ¿Experimentó dolores de cabeza recurrentes?				
5.4.2 ¿Experimentó la aparición repentina de náuseas o vómitos?				
5.4.3 ¿Tuvo fiebre?				
5.4.4 ¿Experimentó fatiga extrema?				
5.4.5 ¿Experimentó una contracción repentina e involuntaria de un músculo?				
5.4.6 ¿Experimentó debilidad localizada, entumecimiento o dolor (por ejemplo, piernas, brazo, cuello)?				
5.4.7 ¿Mostró parálisis ascendente?				
5.4.8 ¿Experimentó pérdida de control de los movimientos corporales?				
5.4.9 ¿Tuvo dificultad para tragar?				
5.4.10 ¿Tuvo salivación excesiva?				
5.4.11 ¿Mostró algún cambio de comportamiento repentino (p. ej. irritabilidad, nerviosismo)?				
5.4.12 ¿Demostró un comportamiento agresivo hacia los demás?				
5.4.13 ¿Mostró signos de ansiedad?				
5.4.14 ¿Mostró signos de confusión o alucinaciones?				
5.4.15 ¿Tuvo miedo al agua?				
5.4.16 ¿Tuvo miedo o sensibilidad al aire?				
5.4.17 ¿Tuvo miedo o sensibilidad a la luz?				
5.4.18 ¿Tuvo pérdida de apetito?				
5.4.19 ¿Tuvo dificultades para dormir o para permanecer dormido?				
5.4.20 ¿Experimentó convulsiones?				

5.5 ¿Se realizó alguna prueba diagnóstica relevante?

Enfermedad	Prueba realizada	Fecha	Resultado	Comentario
Encefalitis	Punción lumbar Recuento sanguíneo		Conteo de glóbulos blancos:	
Rabia	DFA o DRIT			
Encefalitis transmitida por mosquitos				
Virus del herpes simple				
Encefalitis zóster				
Enterovirus				
Virus del sarampión				
Meningitis bacteriana				
Paludismo				
Toxoplasmosis				

5.6 Fecha de la muerte

5.6.1 ¿Cuál fue la fecha de defunción de [nombre del fallecido]? Día -- Mes -- Año

- 5.6.2 ¿Dónde murió [nombre del fallecido]?
- Inicio
 - Hospital (especifique) _____
 - Otro establecimiento de salud (especifique) _____
 - Otro (especifique) _____
- 5.6.3 ¿Alguien más en la comunidad desarrolló una enfermedad similar a [nombre del fallecido] dentro de los últimos 12 meses? (Si la respuesta es "Sí", recopile información de contacto de otros casos sospechosos para iniciar la autopsia verbal de otros casos)
- Sí
 - No
 - No se sabe

En caso afirmativo, por favor describa:

6. Información *post mortem*

6.1 Informe *post mortem* disponible (si lo hubiera):

- Sí (Causa de la muerte: _____)
- No
- No se sabe

6.2 ¿Certificado de defunción disponible?

- Sí (Causa de la muerte: _____)
- No
- No se sabe

6.3 ¿Tenía [nombre del fallecido] alguna evidencia de heridas recientes?

- Sí
- No
- No se sabe

6.4 ¿Tenía [nombre del fallecido] alguna evidencia de heridas curadas?

- Sí
- No
- No se sabe

Investigación de contacto

Recopile los nombres y la información de contacto de cualquier familiar, miembro de la comunidad o trabajador del hospital que haya estado en contacto con el presunto caso de rabia en los 14 días anteriores a la aparición de los síntomas hasta la muerte.

Recopile los nombres e información de contacto de cualquier persona que haya estado en contacto con el animal sospechoso de transmitir la rabia al caso.

Se deben realizar evaluaciones de riesgo con estas personas para descartar una posible exposición.

III. Información para guiar a los encuestadores a la hora de decidir sobre la probabilidad de la rabia humana

Exposición humana a la rabia

Exposición posible: Una persona que tuvo contacto cercano (generalmente una mordedura o un arañazo) con un animal sensible a la rabia en (u originado en) un área infectada de rabia (pregunta 3.2).

Exposición probable: Una persona que tuvo contacto cercano (generalmente una mordedura o un rasguño) con un animal que presentaba signos clínicos compatibles con la rabia en el momento de la exposición o dentro de los 10 días siguientes a la exposición en una zona infectada de rabia (preguntas 3.3.4, 3.3.5, 3.3.6).

Exposición confirmada: Una persona que ha tenido contacto cercano (generalmente una mordedura o un rasguño) con un animal rabioso confirmado por el laboratorio (pregunta 3.3.7).

Definición de caso clínico humano:

Una persona con fiebre (pregunta 5.4.3); Y dos o más signos clínicos compatibles con la rabia (preguntas 5.4.5, 5.4.6, 5.4.7, 5.4.8, 5.4.9, 5.4.10, 5.4.11, 5.4.12, 5.4.14, 5.4.15, 5.4.16, 5.4.17); Y ninguna vacuna previa contra la rabia (preguntas 4.4 y 4.5); Y muerte dentro de los 21 días de la aparición de los síntomas (pregunta 5.1.3); Y ningún otro hallazgo de laboratorio consistente con un diagnóstico alternativo (pregunta 5.5).

O

Una persona cuyo historial médico contiene un diagnóstico de rabia (pregunta 5.5).

O

Una persona cuyo certificado de defunción enumera la rabia como causa de muerte o condición significativa que contribuye a la muerte (preguntas 6.1 y 6.2).

Clasificación de la rabia humana

No es un caso: No se ajusta a la definición clínica

Sospechoso: Un caso que sea compatible con la definición de caso clínico humano

Probable: Un caso sospechoso con exposición probable o confirmada a la rabia

Confirmado: Un caso sospechoso o probable que se confirma en un laboratorio

Determinación de la categoría de casos

Nombres de los investigadores, firmas de los informantes locales y designación

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

2.2. Otros documentos adjuntos (descripción) como prueba de la rabia

1. _____ (Páginas _____)
2. _____ (Páginas _____)
3. _____ (Páginas _____)
4. _____ (Páginas _____)

Anexo 12. Formulario de investigación de mordeduras de animales

Fecha de notificación: __/__/____ Nombre _____ ID del animal: |_|_| |_|_| |_|_|

Notificación

Reportado desde: Número DELR → NSSS: |_|_|_|_|_|_|

Departamento de salud: _____

Hospital _____:

Agente veterinario: _____

Veterinario

Público

Motivo del informe: Exposición humana (mordedura o arañazo) Animal enfermo Atropellado por un auto Otros _____

Tipo de animal: Perro Gato Cabra Cerdo Mangosta Otros _____

Este animal tenía: Dueño Era vagabundo No se sabe

Lugar de la exposición animal: Departamento _____ Municipio _____

Street _____

Notas:

Fecha de la investigación: _____

7. ¿Tipo de investigación? Consulta telefónica con el dueño Investigación en persona

8. ¿Cuántas personas fueron mordidas por el animal? _____ ¿Cuántas personas fueron arañadas por el animal? _____

Nombre del contacto médico: _____

Número de teléfono: _____

Nombre del paciente: _____

Edad _____

Número de teléfono: _____

9. ¿Cuántas personas iniciaron la vacuna contra la rabia? _____ ¿A cuántas personas derivó para tratamiento médico? _____

10. ¿Qué otros animales fueron mordidos por este animal? ¿Cuántos? Perro _____ Gato _____ Cabra _____ Otro _____

Si está muerto, fecha en que murió:

11. ¿El animal fue localizado? Sí Vivo Captura de fuga Muerto, lo mató el dueño Muerto, lo mato la comunidad

Muerto, lo atropelló un auto Muerto, causas naturales Muerto, causas desconocidas

No No se ha encontrado Muerto, lo mató el dueño Muerto, lo mató la comunidad

Muerto, lo atropello un auto Muerto, causas naturales Muerto, causas desconocidas

12. ¿Dónde se localizó el animal? Departamento/Municipio _____

GPS: N _____ * _____ ' _____ " W _____ * _____ ' _____

13. ¿Cuál es la edad del animal? Cachorro Júnior Adulto De edad avanzada No se sabe

14. ¿Cuál es el sexo del animal? Masculino Femenino

15. ¿Ha sido vacunado el animal contra la rabia? Sí, año: _____ No vacunados No se sabe

Notas:

16. Signos de enfermedad: Agresión Mordedura Hipersalivación Paralizado Letargo No se sabe

Otro (especifique) _____

17. Evaluación de la rabia: Saludable Enfermo, signos de rabia Enfermo, no con rabia Muerto

Otro (especifique) _____

18. Decisión de evaluación: Cuarentena Eutanasia Muerto Otros _____

- Eutanasia Causas naturales Otro __
 Lo mató el dueño Lo mató la comunidad

19 Resultados de la cuarentena: Saludable después de 14 días

- El animal se perdió Descompuesto / quemado
 El cuerpo se desechó Otros _____

20 ¿Se sometió el animal a pruebas? Sí, fecha: _____ No

Notas:

Seguimiento del día 5:

Seguimiento del día 10:

Labora

21 Fecha de recepción de la muestra en el laboratorio: _____

22. Número de identificación del laboratorio: _____

23. Fecha de la prueba: _____

24 Resultados de las pruebas: Positivo Negativo No concluyente

Hospital notificado, fecha _____

Departamento de salud notificado, fecha _____

Anexo 13. Plantilla de recolección de datos de la OMS

País:
 Subdivisión del país (si procede):
 Punto focal (ministerio de salud, otro; por favor, indíquelo):

	Rabia humana						Rabia animal					
Año	Rabia humana	Casos de mordeduras				Profilaxis posterior a la exposición		Casos de rabia		Población canina		Observaciones
	Nº de casos ^a	Número de mordeduras de perro			Número de mordeduras de otros animales ^b	Número de personas que recibieron PEP	No. de personas que recibieron RIG adicional a PEP	Número de casos en perros	Número de casos en otros animales ^b	Número de perros en el país	Número de perros vacunados	
	Categoría II	Categoría III	Categoría desconocida									
2016												
2015												
2014												
2013												
2012												
Fuente ^c												

PEP, profilaxis posterior a la exposición; RIG, inmunoglobulina antirrábica

^a Debe incluir tanto confirmados por el laboratorio como diagnosticados por razones clínicas.

^b Otros mamíferos solamente. Por favor, indique la especie en la columna de observaciones.

^c Sírvase indicar la fuente de los datos para cada indicador (por ejemplo, ministerio de salud, oficina nacional de estadística, informe nacional de salud o estimación).

Anexo 14. Plantilla del expediente para la validación y verificación

Este modelo de expediente se diseñó para ayudar a los directores de los programas nacionales de lucha contra la rabia a preparar un expediente con pruebas justificativas para su presentación a la OMS, solicitando la validación de que la rabia ha sido eliminada como problema de salud pública y/o solicitando la verificación de que la rabia canina ha sido eliminada. La información presentada en el expediente ayudará a los revisores a comprender los logros del programa al proporcionar pruebas epidemiológicas y el contexto más amplio.

(País)

Fecha de presentación:

Fecha de la revisión:

1 Antecedentes

Un país donde anteriormente la rabia era endémica puede solicitar la acreditación de haber eliminado la rabia como problema de salud pública (validación) si no ha tenido una muerte humana a causa de la rabia transmitida por perros durante al menos dos años (24 meses), está funcionando y sigue manteniendo un sistema adecuado de vigilancia y notificación de la rabia, y demuestra la implementación efectiva de un programa de control de la rabia en poblaciones humanas y animales.

Un país puede solicitar la acreditación de haber eliminado la rabia canina (verificación) si, además de cumplir los criterios de validación descritos anteriormente, está funcionando y sigue manteniendo un sistema mejorado de vigilancia y notificación de la rabia y demuestra una estrategia efectiva para mantener la ausencia de rabia canina.

1.1 Documentación general (opcional)

Es necesaria una documentación adecuada para proporcionar los datos esenciales para la validación y la verificación. Es preferible que estos datos y la documentación subsiguiente se estandaricen entre los países de una región.

Tanto para la validación como para la verificación, proporcione una visión general de lo siguiente:

- a. Características demográficas y económicas del país
- b. El sistema de atención de la salud del país
- c. El sistema zoonosario del país
- d. Información sobre la epidemiología de la rabia en el pasado en el país, incluidas las intervenciones antes de la aplicación del actual programa nacional de lucha contra la rabia.

Para la verificación, proporcione también una visión general de lo siguiente: 135

- a. Procedimientos para la provisión de la profilaxis posterior a la exposición
- b. Procedimientos para el diagnóstico clínico y de laboratorio de casos humanos y animales
- c. Si se completa, evidencia de cero muertes por rabia humana (por ejemplo, documentación presentada para su validación).

2 Visión general del programa de lucha contra la rabia (obligatorio)

Para la validación, describa en forma narrativa lo siguiente:

- a. Evidencia de la existencia de un programa nacional de lucha contra la rabia, que incluya:
 - i. Marco reglamentario relativo a la rabia, incluida la notificación de la rabia
 - ii. Estrategia nacional de lucha contra la rabia, incluida la implementación, las responsabilidades por sector, la estructura y el año de establecimiento.
 - iii. Sistema de recopilación y gestión de datos
- b. Evidencia de que se han establecido actividades de control, incluyendo:
 - i. Disponibilidad y provisión de PEP en el país
 - ii. Campañas de concienciación sobre la rabia y prevención de mordeduras de perros
 - iii. Visión general de las campañas de vacunación canina
 - iv. Información sobre las medidas de gestión de las poblaciones caninas establecidas, incluidas las regulaciones sobre traslados.
 - v. Aprobación¹ por la OIE de un programa oficial de control de la rabia canina, en caso de que la solicitud sea aceptada

Para la verificación, describa en forma narrativa lo siguiente:

- a. Para los países previamente endémicos, la evidencia de que los programas de vacunación masiva de perros controlaban la rabia, es decir:
 - i. Visión general de las campañas de vacunación canina a lo largo de al menos 5 años, incluidos los programas de vacunación canina masiva en zonas de riesgo u otras pruebas que demuestren el éxito en el control de la rabia canina.
 - ii. Tamaño estimado de la población canina, métodos de cobertura y estimaciones de la población
- b. Información sobre las medidas de gestión de poblaciones caninas establecidas; evidencia de que el programa nacional de control ha controlado la rabia
 - iii. Una disminución de la incidencia de la rabia durante al menos 5 años en los países con antecedentes recientes de rabia endémica.
 - iv. Autodeclaración de la OIE sobre la ausencia de rabia en caso de que la solicitud sea aceptada (http://www.oie.int/index.php?id=169&tmfile=chapitre_selfdeclaration.htm) (opcional)

3 Implementación de una estrategia nacional de control y prevención de la rabia

3.1 Evidencia de actividades de control (requerido)

Tanto para la validación como para la verificación, descríbalas en forma narrativa:

- Disponibilidad y provisión de PEP en el país, incluyendo:
 - tipo de vacuna y RIG disponibles y sus mecanismos de distribución a nivel subnacional
 - número y proporción de centros de tratamiento de mordeduras de animales o centros de atención primaria de la salud con capacidad para la PEP (suministro de vacuna solamente versus vacuna y RIG)

¹ Se están preparando procesos de aprobación de la OIE para los programas de control de la rabia transmitida por perros, y se espera que entren en vigor en 2019.

- procedimientos operativos estándar para la administración de la PEP
- número de vacunas y dosis de RIG administradas por año
- proporción de cursos de PEP administrados por esquemas intramusculares o intradérmicos
- Sistemas de pago de la PEP
- Número y cobertura geográfica de las campañas de sensibilización sobre la rabia y la prevención de mordeduras de perro
- Campañas de vacunación canina durante los últimos 5 años, incluyendo:
 - número de perros vacunados al año y por subdivisión administrativa adecuada
 - cobertura de vacunación por año y por subdivisión administrativa apropiada
 - estimación de la población canina en el país
 - poblaciones animales objeto de vacunación
 - tipo de vacuna utilizada
 - fuente de vacunas
 - existencias actuales de vacunas
- Manejo de poblaciones caninas, incluyendo regulaciones sobre el traslado de perros.

Para la verificación, describa también:

- El método mediante el cual se estimó la cobertura de vacunación canina y el tamaño de la población a lo largo de un mínimo de 5 años.
- Plan de preparación y respuesta en caso de emergencia que se aplicará en caso de introducción o reaparición de la rabia canina.

3.2 Vigilancia de la rabia (obligatorio)

Tanto para la validación como para la verificación, describa:

- a. Evidencia de que existe *una vigilancia adecuada de la rabia* para detectar las muertes por rabia en caso de que ocurrieran, incluyendo:
 - i. Notificación nacional de los casos de rabia humana y animal
 - ii. Capacidad para diagnosticar casos de rabia con las pruebas de diagnóstico estándar recomendadas por la OMS/OIE.
 - iii. Evidencia de envíos de muestras de todas las zonas endémicas y adyacentes (libres de rabia) del país, incluyendo mapas que muestren los resultados positivos y negativos de las pruebas para evaluar la cobertura y las posibles brechas en la vigilancia.
 - iv. El número de *casos humanos sospechosos o probables de rabia o exposiciones probables a la rabia* que se han investigado cada año y la naturaleza de la investigación (incluyendo el diagnóstico clínico y de laboratorio, la autopsia verbal, las encuestas comunitarias, las investigaciones de rastreo).
 - v. Incidencia de casos de síndrome de encefalitis aguda (SEA)² por cada 100 000 personas al año y descripción del sistema de vigilancia para la detección, notificación e investigación de casos de SEA humana en todas las zonas del país; O

² La SEA se define clínicamente como un síndrome en una persona de cualquier edad, en cualquier época del año, que implica la aparición de fiebre aguda y al menos en una de ellas: (a) cambio en el estado mental

- vi. Si no se dispone de datos sobre la SEA, o no son exhaustivos, demostración de un sistema de vigilancia capaz de detectar, notificar e investigar casos sospechosos de rabia humana en todas las zonas del país.
- vii. Vigilancia de la rabia de los animales de acuerdo con el capítulo 1.49 del Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE (http://www.oie.int/index.php?id=169&0tmfile=chapitre_surveillance_general.htm), incluyendo:
 - Número de casos de rabia en perros y otros animales (confirmados clínicamente y en laboratorio)
 - Número de incidentes de mordeduras de perros y otros animales rabiosos en seres humanos y animales por año
 - Número de investigaciones epidemiológicas de rutina sobre casos sospechosos o probables de rabia en perros, incluidos los procedimientos para la rápida recolección y transporte de muestras de los casos sospechosos a un laboratorio para su diagnóstico.
 - Estrategia de muestreo utilizada
 - Métodos para el monitoreo de la cobertura de la vacunación canina

Para la verificación, describa también:

- b. Evidencia de que la *vigilancia mejorada de la rabia canina* ha estado en vigor durante al menos 24 meses después del último caso de rabia detectado, incluyendo:
 - i. Evaluación de riesgos de las exposiciones probables que se presentan en los establecimientos de salud
 - Número de exposiciones probables reportadas (y cursos de PEP iniciados)
 - Número de alertas y detección precoz de casos importados
 - ii. Investigaciones epidemiológicas de exposiciones probables realizadas rápidamente (< 14 días desde la presentación clínica) y el resultado de la investigación, incluyendo:
 - Número de animales probablemente rabiosos reportados
 - Recolección de muestras y análisis de todos los animales con sospecha de rabia muertos o sacrificados. Se espera que se puedan recuperar muestras de ~50% de los animales sospechosos. Todos los animales que no sobrevivieron al período de observación de 10 días deben ser examinados.
 - En el caso de un caso confirmado de rabia humana o animal, caracterización molecular de la cepa aislada del virus para determinar si el caso se debió a una infección por una variante de la fauna silvestre, un lyssavirus de los murciélagos o una infección no autóctona (si estuviese disponible).

3.3 Procedimientos para mantener la validación y/o verificación (obligatorio)

Tanto para la validación como para la verificación, describa en forma narrativa:

(incluyendo síntomas como confusión, desorientación, coma o incapacidad para hablar); (b) nuevo inicio de convulsiones (excluyendo convulsiones febriles simples). Otros hallazgos clínicos tempranos pueden incluir un aumento de la irritabilidad, somnolencia o comportamiento anormal mayor que el observado con la enfermedad febril habitual. La incidencia de la SEA se evaluará con referencia a los niveles esperados. (incluyendo síntomas como confusión, desorientación, coma o incapacidad para hablar); (b) nuevo inicio de convulsiones (excluyendo convulsiones febriles simples). Otros hallazgos clínicos tempranos pueden incluir un aumento de la irritabilidad, somnolencia o comportamiento anormal mayor que el observado con la enfermedad febril habitual. La incidencia de la SEA se evaluará con referencia a los niveles esperados.

- a. Planes para la vigilancia de la rabia después de la validación y/o verificación, incluyendo:
 - i. Procedimientos y pruebas de vigilancia continua para garantizar la detección precoz de cualquier caso importado y el tratamiento adecuado de las personas expuestas a variantes de la rabia no canina o al lyssavirus o mordidas durante el viaje.
- b. Planes para la provisión continua de profilaxis humana posterior a la exposición
- c. Plan transfronterizo para prevenir la reintroducción de la rabia procedente de los países vecinos

Para la verificación, describa también:

- a. Autodeclaración de la OIE de un país libre de infección por el virus de la rabia transmitida por perros (véase el capítulo 1.6 del Código Sanitario de la OIE para los Animales Terrestres: http://www.oie.int/index.php?id=169&otmfile=chaptre_selfdeclaration.htm).
- b. Evidencia de que existe un plan de contingencia para responder eficazmente a una introducción.
 - i. Reglamentación de los traslados de animales
 - ii. Evaluaciones de riesgos regulares
 - o De incursiones desde otros países/regiones
 - o De otras variantes de la rabia silvestre circulante/ lyssavirus
 - iii. Estrategia de respuesta ante brotes epidémicos, incluidas las pruebas de acceso continuo a las vacunas caninas y a la PEP en caso de brote.

4 Recursos y asociaciones (opcional)

Tanto para la validación como para la verificación:

- a. Describa brevemente los recursos humanos empleados para implementar el programa
- b. Estime los recursos financieros internos y externos utilizados para el programa a lo largo del tiempo.
- c. Brinde una estrategia sostenible de movilización de recursos para la fase posterior a la validación/verificación

5 Temas especiales (opcional)

Tanto para la validación como para la verificación, proporcione lo siguiente:

- a. Descripciones de cualquier circunstancia especial que haya afectado al programa. Estas podrían incluir, pero no se limitan a:
 - i. Cuestiones de estabilidad o seguridad en el país; y/o
 - ii. Reintroducción desde otros países donde la rabia es endémica.
- b. Descripciones de cualquier esfuerzo específico para investigar casos de rabia y/o cobertura de intervención en poblaciones de difícil acceso (por ejemplo, pueblos nómadas, personas desplazadas internamente o refugiados).

6. Bibliografía (obligatorio)

Inserte una bibliografía de todas las fuentes de datos utilizadas para elaborar este expediente, incluyendo:

- o Registros del Ministerio de Salud
- o Registros de los servicios veterinarios

- Artículos publicados (científicos, políticos, etc.)
- Tesis y disertaciones académicas

La OMS puede solicitar copias de documentos inéditos.

7 Abreviaturas (obligatorio)

Inserte una lista de todas las abreviaturas utilizadas en el expediente, con sus definiciones.



Anexo 15. Centros colaboradores de la OMS sobre la rabia, la neurovirología, las zoonosis virales y el control de las zoonosis

Centro colaborador de la OMS para la referencia y la investigación sobre la rabia, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 París, Francia

Director, Dr. Hervé Bourhy; e-mail: herve.bourhy@pasteur.fr

Centro colaborador de la OMS para la Investigación y la Gestión del Control de las Zoonosis, Laboratorio de estudios sobre la rabia y enfermedades de los animales silvestres de Nancy, Agricultural and Veterinary Technopole, PO 40009, 54220 Malzéville, Francia.

Directora, Dra. Florence Cliquet; e-mail: florence.cliquet@anses.fr

Centro colaborador de la OMS para la rabia y los virus relacionados con la rabia, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency, Weybridge, Surrey KT15 3NB, Reino Unido

Director, Dr. Anthony Fooks; e-mail: tony.fooks@apha.gsi.gov.uk

Centro colaborador de la OMS para la vigilancia y la investigación de la rabia, Friedrich-Loeffler Institut, Federal Research Institute for Animal Health, Sudufer 10, 17493 Greifswald-Insel Reims, Alemania

Director, Dr. Thomas Müller; e-mail: thomas.mueller@fli.bund.de

Centro colaborador de la OMS para la salud de los viajeros, Universidad de Zurich, Hirschengraben 84, 8001 Zurich, Suiza

Director, Dr. Christoph Hatz, e-mail: christoph.hatz@unibas.ch

Centro colaborador de la OMS para el control patogénico y epidemiológico de la rabia en los carnívoros, Canadian Food Inspection Agency, 3851 Fallowfield Road, ON, Canadá

Directora, Dra. Christine Fehlner-Gardiner; e-mail: Christine.Fehlner-Gardiner@inspection.gc.ca

Centro colaborador de la OMS para neurovirología, Thomas Jefferson University, 233 South 10th Street, Philadelphia, PA 19107, Estados Unidos

Director, Dr. Matthias Schnell; e-mail: matthias.schnell@jefferson.edu

Centro colaborador de la OMS para la referencia y la investigación sobre la rabia, Wistar Institute, 3601 Spruce Street, Philadelphia, PA 19104, Estados Unidos

Director, Dr. Hildegund Ertl; e-mail: ertl@wistar.upenn.edu

Centro colaborador de la OMS para la referencia y la investigación sobre la rabia, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333, Estados Unidos

Director, Dr. Jesse Blanton; e-mail: asi5@cdc.gov

Centro colaborador de la OMS en rabia, Institut Pasteur de São Paulo, Av. Paulista, 393, São Paulo, Brasil

Directora, Dra. Lucianna Gomes / Dra. Juliana Galera Castilho; e-mail: 135
pasteur@pasteur.saude.sp.gov.br / jgcastilho@pasteur.saude.sp.gov.br ■

Centro colaborador de la OMS para la epidemiología de la rabia, División de Zoonosis, National Centre for Disease Control, 22-Sham Nath, Delhi 110054, India

Directora, Dr. Mala Chabra; correo electrónico: malachhabra@yahoo.co.in

Centro colaborador de la OMS para la referencia y la investigación sobre la rabia, Departamento de Neurovirología, National Institute of Mental Health and Neurosciences, PO Box 2900, 560029 Bangalore, India

Director, Profesor V. Ravi / Dra. Reeta Mani; e-mail: virusravi@gmail.com/ drreeta@gmail.com

Centro colaborador de la OMS para la investigación sobre la patogénesis y la prevención de la rabia,
Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, 1871 Rama IV Road, 10330
Bangkok, Tailandia

Director, Profesor Visith Sitprija; e-mail: sitprija@yahoo.com; y Dr Pakmanee Narumol; e-mail:
npakmanee@yahoo.com

Centro colaborador de la OMS para la referencia y la investigación sobre la rabia, Pasteur Institute of
Iran, Pasteur No. 69, 1316943551, Teherán, República Islámica de Irán

Directora, Dra. Alireza Gholami; e-mail: a.gholami@pasteur.ac.ir

