

Consulta de Expertos de la OMS sobre la rabia



World Health
Organization

SELECCIÓN DE PUBLICACIONES DE LA OMS SOBRE TEMAS AFINES

Documento de posición de la OMS sobre vacunas antirrábicas

Boletín Epidemiológico Semanal, 2010, 85: 309-320

Reunión Consultiva de Expertos de la OMS sobre la rabia. Primer Informe

Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005

Serie de Informes Técnicos de la OMS, N° 931

Comité de Expertos de la OMS sobre la rabia. Octavo Informe

Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992

Serie de Informes Técnicos de la OMS, N° 824

Técnicas de Laboratorio para la Rabia. Cuarta Edición.

Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996

Más información sobre estas y otras publicaciones de la OMS puede obtenerse de Ediciones OMS, Organización Mundial de la Salud ■ 1211 Ginebra 27, Suiza ■ www.who.int/bookorders tel : +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int

Serie de Informes Técnicos de la OMS

982

Consulta de Expertos de la OMS sobre la rabia

Segundo informe

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de expertos y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud



**World Health
Organization**

© **Organización Mundial de la Salud 2013**

Todos los derechos reservados. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse en Ediciones OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenida Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int).

Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS, ya sea para su venta o para su distribución no-comercial deben dirigirse a Ediciones OMS a través del sitio web de la OMS: (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Las denominaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la Organización Mundial de la Salud sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no se haya llegado a un pleno acuerdo.

La mención de empresas específicas o de ciertos productos no implica que estén respaldados o recomendados por la Organización Mundial de la Salud con preferencia a otros de naturaleza similar que no se mencionan. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

Todas las precauciones razonables han sido tomadas por la Organización Mundial de la Salud 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 residen en el lector. En ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Esta publicación contiene la opinión colectiva de un grupo internacional de expertos y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

Diseño: WHP (Sophie Guetaneh Aguettant)

Traducido al español por el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa – PANAFTOSA – OPS/OMS en mayo de 2015.

Impreso en 2015

Datos de catalogación en la fuente por la biblioteca de la OMS.

Reunión Consultativa de expertos de la OMS sobre la rabia: segundo informe
Serie de informes técnicos de la OMS; no. 982

1. Rabia – prevención y control. 2. Rabia – diagnosis. 3. Rabia – epidemiología. 4. Vacunas de la rabia. 5. Virus de la rabia. 6. Programas nacionales de salud. I. Organización Mundial de la Salud. II. Serie.

ISBN 978 92 4 120982 3

ISBN 978 92 4 069094 3 (PDF)

ISSN 0512-3054

(NLM clasificación: WC 550)

Contenido

Introducción	1
1. La carga de la rabia	1
1.1 Métodos para calcular la carga de la rabia	2
1.2 Carga estimada de la rabia en el mundo	3
1.3 Resumen mundial	8
1.4 Referencias	10
2. Clasificación de los lyssavirus	13
2.1 Las características distintivas de los lyssavirus	13
2.2 Criterios para diferenciar entre los lyssavirus	13
2.3 Estructura actual del género Lyssavirus	15
2.4 Referencias	15
3. Patogenia	20
4. Diagnóstico	23
4.1 Definiciones de casos estándar para la rabia	23
4.2 Diagnóstico Clínica	24
4.3 Bioseguridad, transporte de muestras y especímenes para diagnóstico en laboratorio	25
4.4 Técnicas de laboratorio para el diagnóstico post-mortem de la rabia	27
4.5 Técnicas para el diagnóstico intra-vitam de la rabia en los seres humanos	29
4.6 Identificación del virus con técnicas moleculares: consideraciones epidemiológicas	31
4.7 Referencias	31
5. Gestión de los pacientes antes y después de la muerte	35
5.1 Sobrevivientes de la rabia y protocolos de tratamiento	35
5.2 El manejo clínico de los pacientes con rabia	35
5.3 Transmisión a través de un trasplante de órganos	36
5.4 Recomendaciones para el personal de salud y familiares de los pacientes	36
5.5 Manejo de los cuerpos de pacientes fallecidos por rabia	36
5.6 Referencias	37

6. Vacunas e inmunoglobulina antirrábica para los seres humanos	38
6.1 Tipos de vacunas	38
6.2 Precalificación de la OMS de las vacunas antirrábicas humanas	40
6.3 Requisitos para las vacunas antirrábicas para uso humano	41
6.4 Vías de administración de la vacuna	42
6.5 Reacciones adversas tras la inmunización activa	43
6.6 Duración de la inmunidad	43
6.7 Vacuna contra la rabia y fracasos de profilaxis post-exposición completa	44
6.8 Las inmunoglobulinas antirrábicas	44
6.9 Referencias	45
7. Vacunas para animales	49
7.1 Tipos de vacunas	49
7.2 Requisitos de potencia para vacunas antirrábicas	51
7.3 La seguridad de las vacunas para animales	52
7.4 Vacunación antirrábica parenteral	53
7.5 Referencias	53
8. La prevención de la rabia humana	56
8.1 Observaciones generales	56
8.2 Profilaxis pre-exposición	56
8.3 Profilaxis post-exposición	57
8.4 Requisitos para inyecciones periódicas de refuerzo	61
8.5 Vacunación de Personas inmunodeprimidas	62
8.6 La inmunoglobulina antirrábica para la inmunización pasiva	62
8.7 Contraindicaciones y precauciones	63
8.8 Viajeros a países y zonas afectadas por la rabia y residentes de las mismas, y las indicaciones de la profilaxis pre-exposición	63
8.9 Referencias	65
9. Programas nacionales para el control de la rabia canina	66
9.1 Campañas de vacunación parenteral canina masiva	67
9.2 Planificación y gestión de campañas de vacunación estratégica	68
9.3 Aplicación y seguimiento de campañas de vacunación canina	70
9.4 Aumentando el acceso a los perros para la vacunación	72
9.5 Medida complementaria: manejo humanitario de poblaciones caninas	73
9.6 Componentes principales de un programa de control de la rabia canina	73
9.7 La investigación operativa para el control de la rabia canina	75
9.8 Referencias	77

10. Prevención y control de la rabia en los animales silvestres	80
10.1 Epidemiología y ecología de la rabia en las especies de carnívoros	80
10.2 Epidemiología y ecología de la rabia en los murciélagos	83
10.3 La rabia en los roedores	86
10.4 Especies de fauna silvestre de interés especial	86
10.5 Eliminación de la rabia en los carnívoros silvestres	87
10.6 Control de la rabia del murciélago	91
10.7 Otras medidas de salud pública	92
10.8 Referencias	92
11. Vigilancia de la rabia	96
12. Países o zonas exentas de rabia	99
13. Traslado internacional de animales	102
13.1 Transporte internacional de perros, gatos y hurones procedentes de países o zonas infectadas con rabia	102
13.2 Transporte internacional de ganado y animales para zoológicos, investigación, espectáculos y otras actividades procedentes de países o zonas infectadas con rabia	102
13.3 Exención especial de perros guía para personas con discapacidad y de otros perros de servicio	103
13.4 Referencias	103
14. Actividades globales y regionales sobre la rabia	104
14.1 Actividades mundiales y regionales de la OMS	104
14.2 Ejemplos de las actividades por los colaboradores	108
14.3 Referencias	113
15. Investigación	116
15.1 Diagnóstico	116
15.2 Epidemiología	116
15.3 Caracterización molecular, genética y epidemiológica de nuevos aislados virales	117
15.4 Productos médicos biológicos	117
15.5 Profilaxis antirrábica humana	119
15.6 Biopatología	119
15.7 Ecología del huésped	120
15.8 Referencias	120

Observaciones finales	123
Agradecimientos	124
Anexo 1	
Lista de participantes	125
Anexo 2	
Formulario de registro de casos de posible exposición a la rabia	130
Anexo 3	
Cuatro pasos para la sustitución de la vacuna de tejido nervioso por las vacunas antirrábicas modernas producidas en cultivos celulares o huevos con embriones	132
Anexo 4	
Técnica para la administración intradérmica de la vacuna antirrábica y las precauciones que se deben tomar	133
Anexo 5	
Profilaxis post-exposición recomendada según el tipo de exposición	135
Anexo 6	
Certificados de vacunación antirrábica sugeridos para seres humanos	136
Anexo 7	
Certificado internacional de vacunación antirrábica para perros, gatos y hurones	138
Anexo 8	
Centros colaboradores de la OMS sobre la rabia, neurovirología, zoonosis virales y control de las zoonosis	142

Introducción

El Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la Rabia se reunió en Ginebra, Suiza, del 18 al 20 de septiembre de 2012. El Dr. Denis Daumerie, Gerente del Proyecto, dio la bienvenida a los participantes en nombre del Dr. Lorenzo Savioli, Director General y Director del Departamento de Lucha contra las Enfermedades Tropicales Desatendidas. El Dr. Daumerie destacó que al igual que en las enfermedades tropicales abarcadas por el Departamento, la rabia afecta mayoritariamente a seres humanos cuyas muertes no son contabilizadas. A pesar de una resolución aprobada por la Tercera Asamblea Mundial de la Salud en el año 1950, donde ya se establecía la necesidad de la prevención de la rabia en los seres humanos mediante su control en los perros, la enfermedad sigue ocurriendo, principalmente en las comunidades pobres donde no se implementan medidas de control de la rabia canina mediante las cuales se podría evitar el contagio a los seres humanos. Aunque se han logrado avances en el campo de la rabia, sobre todo en la producción y uso de sustancias biológicas humanas y de animales, la enfermedad sigue estando desatendida, y no se han propuesto nuevas resoluciones de la OMS sobre la rabia para hacer frente a la rabia humana transmitida por el perro. El Dr. Daumerie describió la colaboración fructífera entre los principales fabricantes de medicamentos y el Departamento de Lucha contra las Enfermedades Tropicales Desatendidas, para el control y eliminación de las enfermedades tropicales, tales como la lepra, la filariasis linfática y la tripanosomiasis africana humana, y aconsejó al comité, a que investigue los beneficios de este tipo de asociaciones para la prevención y el control de la rabia.

El Dr. François-Xavier Meslin, del Departamento de Enfermedades Zoonóticas Desatendidas, recordó que durante más de una década, la OMS había estado denunciando el “ciclo de negligencia” existente respecto a la rabia y combatiéndolo. Desde que se estableciera el primer Comité de Expertos de la OMS sobre la Rabia en el año 2004, la OMS y su red de centros colaboradores de la rabia, las instituciones nacionales especializadas, los miembros del Comité Asesor de Expertos de la OMS sobre la Rabia y socios colaboradores tales como la Fundación Bill y Melinda Gates, la Alianza Global para el control de la Rabia y los Socios para la Prevención de la Rabia, han estado abogando por la viabilidad de la eliminación de esta enfermedad tanto a nivel regional como a nivel global y promoviendo la investigación de estrategias. Esos esfuerzos conjuntos están contribuyendo a romper el ciclo de desatención de la rabia y ya se empieza a reconocer la importancia de invertir en su prevención.

Se designó al Dr. Louis Nel como Presidente del Comité y al Dr. Naseem Salahuddin como Ponente del mismo. La lista de los participantes figura en el *Anexo 1*.

La información contenida en este informe debe considerarse como los datos más recientes sobre la prevención y el control de la rabia y sustituye a la del informe del primer Comité de Expertos de la OMS sobre la rabia, publicado en 2005 (1).

1. La carga de la rabia

Para establecer las prioridades de salud pública, asignar recursos limitados para la prevención y control de la enfermedad y evaluar los impactos y el costo-efectividad de las intervenciones (1), normalmente se utiliza la información sobre la carga de enfermedad. Las medidas estandarizadas, tales como los años de vida ajustados por la incapacidad (AVAD), han sido ampliamente adoptadas para evaluar la carga de morbilidad a nivel regional y mundial y se han convertido en una herramienta esencial en la toma de decisiones por parte de los responsables de decisiones políticas (2). La carga principal de la rabia es atribuible a la transmisión por perros, por lo tanto, este capítulo se centra en la transmisión canina de la rabia y trata muy brevemente la carga atribuible a las otras especies huésped (3). Cuando los datos básicos son de mala calidad, los cálculos de la carga de la enfermedad pueden ser discutibles; sin embargo, a medida que se disponga de datos más fiables, la información resultante es un punto de partida útil para estimaciones más precisas.

1.1 Métodos para calcular la carga de la rabia

Varios factores contribuyen a una sub notificación importante de muertes humanas por rabia en muchas partes del mundo. Por lo tanto, los métodos para calcular la mortalidad atribuible a la rabia se han desarrollado teniendo en cuenta la calidad de la información en países con rabia canina endémica. Más concretamente, se ha desarrollado un método predictivo basado en las probabilidades de un árbol de decisiones para determinar la probabilidad de la aparición de la rabia clínica en seres humanos después de una mordedura por un perro sospechoso de ser rabioso. Este método, que inicialmente fue utilizado para calcular las muertes humanas por rabia en la República Unida de Tanzania (4), ha dado lugar a un cálculo revisado de la carga de rabia en África y Asia (5). Más recientemente, este método ha sido adaptado para calcular la mortalidad debida a la rabia en determinados países de Asia (por ejemplo, Bután (6) y Camboya (7)). Los estudios empíricos, tanto para valorar como para validar dichos cálculos, incluyen las encuestas de la comunidad (8), las encuestas de autopsia verbal a gran escala (9), la vigilancia activa y el seguimiento de contactos (10).

Los AVAD incorporan la mortalidad prematura y la discapacidad (2). El elemento más crítico en el cálculo de los AVAD para la rabia es la muerte prematura (5); debido a la corta duración de la enfermedad, la discapacidad representa una parte relativamente pequeña de la carga de la rabia. Sin embargo, la discapacidad puede producirse tras la administración de la vacuna de tejido nervioso, que todavía está en uso en algunos países. Estas vacunas tienen graves efectos secundarios que duran de 4 a 7 meses en aproximadamente un 0,3-0,8 casos de cada 1000 (5), dependiendo del tipo de vacuna utilizada.

La carga económica de la enfermedad se calcula normalmente a partir de una combinación de los costos directos e indirectos. Para la rabia, los costos directos de la profilaxis post-exposición dependen de la vacuna, del régimen y la vía de administración, así como del tipo de inmunoglobulina antirrábica utilizada; los costos indirectos incluyen los de visitar una clínica (o acompañar a la víctima de la mordedura a una clínica) y la pérdida de ingresos asociada. La magnitud de estos costos es de particular importancia en la rabia, ya que la falta de profilaxis post-exposición se traduce directamente en muertes humanas. Un componente económico adicional es la pérdida de productividad, que se calcula ponderando los años de vida perdidos prematuramente por el producto interno bruto del país y utilizando una tasa de descuento de 3%. Hasta ahora, las pérdidas de productividad no se han considerado en los estudios de la carga de la rabia. El costo de la prevención, control y eliminación de la rabia (incluida la vigilancia) en los reservorios animales y las pérdidas en el sector de la producción animal también deben ser tomados en cuenta. Un componente adicional de la carga de la rabia es su impacto emocional y psicológico, sobre todo el trauma y los largos períodos de incertidumbre después de la mordedura de un animal rabioso cuando la profilaxis post-exposición no es fiable o no está disponible.

Los socios para la Prevención de la Rabia convocaron un grupo de trabajo para cotejar y examinar los datos más recientes y utilizar el método del árbol de probabilidades para evaluar la carga mundial de la rabia canina. Como parte del estudio, el Instituto de Métrica y Evaluación Sanitaria también generó estimaciones de la carga mundial de la rabia mediante el modelo “conjunto de causas de muerte” (11, 12). Los resultados preliminares de estos estudios se exponen aquí; sin embargo, ambas instituciones indicaron que, debido a la falta de datos precisos, sus cálculos conllevan un alto nivel de incertidumbre. Por lo tanto, se necesitan datos de campo para validar las estimaciones y abordar este persistente problema.

1.2 Carga estimada de la rabia en el mundo

En la siguiente sección, la información sobre la carga de la rabia en los distintos países se agrupa según la similitud epidemiológica y la proximidad geográfica. Para cada región se dan los resultados de estudios locales que han proporcionado los datos más precisos, así como las estimaciones regionales basadas en extrapolaciones, que son menos fiables.

1.2.1 Países sin rabia canina

La rabia canina se ha eliminado en Europa occidental, Canadá, Estados Unidos de América (EE.UU.), Japón, Malasia y algunos países de América Lati-

na; mientras que en Australia no existe la rabia carnívora, y en muchas naciones insulares del Pacífico nunca han existido ni la rabia ni otros virus relacionados con la rabia. En estas zonas, las muertes humanas por rabia se limitan a las personas expuestas al virus mientras residían o viajaban en zonas endémicas de rabia canina. Europa, América del Norte y Japón (13, 14) declaran una media de dos muertes anuales causadas por rabia humana importada. Un tercio de los casos importados en el periodo entre 1990-2010 se originó en el sur y el sudeste de Asia (sobre todo la India y Filipinas), otro tercio en África, casi el 20 % en América Latina y el Caribe y más del 10 % en Europa oriental y Asia central. Los costos de la profilaxis post-exposición para los viajeros que regresan del extranjero y para la profilaxis pre-exposición son, a menudo, elevados. El costo de la profilaxis post-exposición en las zonas libres de rabia aumenta considerablemente tras la importación de animales rabiosos siendo mayor en aquellos lugares donde es común la entrada ilegal desde países endémicos, imponiendo una carga considerable para los servicios de salud (15). En los países limítrofes con las zonas endémicas de rabia canina, es necesario llevar a cabo campañas fronterizas e intensificación de vigilancia para mantener su estatus de país libre de rabia. La legislación y los procedimientos de cuarentena son necesarios en todos los países libres de rabia.

También deben tenerse en cuenta los costos de la prevención en muchos países en los que circulan los virus de la rabia de murciélagos o de otra fauna silvestre. Anualmente, se invierten millones de dólares para eliminar la rabia silvestre mediante la administración de la vacuna oral contra la rabia y el costo varía considerablemente dependiendo del entorno y de las tácticas (16). Por ejemplo, en los EE.UU. anualmente ocurren entre una y ocho defunciones por rabia humana a consecuencia de la rabia silvestre (17), y, según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, se calcula que anualmente se gastan para la prevención de la rabia USD \$300 millones. Varios estados están tratando de eliminar la rabia mapache para reducir la demanda de la profilaxis post-exposición. Desde que se eliminó la rabia del zorro en Europa occidental, los costos de la vacunación oral se han reducido considerablemente (Tabla 1), pero, otros países europeos donde se sigue luchando por eliminar la rabia del zorro, están incurriendo en altos costos. Aunque ya están bajo control, las recientes incursiones en Italia causaron importantes desembolsos de recursos financieros y los costos podrían aumentar en otras regiones debido a la amenaza de aparición de rabia en países libres de la enfermedad, como por ejemplo Grecia. Se calcula que el costo de establecer un cordón sanitario a lo largo de toda la frontera oriental de la Unión Europea para evitar tales incursiones, superará anualmente los USD \$ 6,5 millones (21)

Tabla 1

Ejemplos de los costos asociados con la rabia y su eliminación de Europa

País (referencia)	Duración del programa	Costos incluidos en el programa	Costos del programa (millón US\$)
Francia (18)	1988–1993	Profilaxis post-exposición, vacunación preventiva de ganado bovino, perros y gatos, vacunación oral contra la rabia	261
Alemania (19)	1983–2008	Vacunación oral contra la rabia	122
Estonia (20)	2005–2010	Vacunación oral contra la rabia y vigilancia	15.5

1.2.2 Países en los que la rabia canina es endémica***América Latina y el Caribe***

Durante las dos últimas décadas, los programas de control de la rabia canina han tenido un éxito considerable en esta región. Los casos registrados oficialmente de rabia humana transmitida por perros se redujeron de aproximadamente 250 en 1990 a menos de 10 en 2010, con disminuciones concomitantes en la rabia canina (22). Sin embargo, en los focos donde la rabia canina sigue circulando, los informes oficiales probablemente subestiman la magnitud del problema, particularmente en el Estado Plurinacional de Bolivia, Cuba, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras y algunas partes de Brasil, México y Perú. En estos países, las muertes humanas por rabia todavía se producen o están en riesgo de que se produzcan. Las estimaciones preliminares, utilizando el modelo de árbol de decisión probabilística, sugieren que es probable que el número de muertes humanas por rabia canina en las Américas sea de alrededor de 200 casos por año, la mayoría de ellos ocurridos en Haití.

Aunque se han logrado progresos en la eliminación gradual de las vacunas de tejido nervioso en las Américas, su uso sigue estando muy extendido en Argentina, el Estado Plurinacional de Bolivia, Honduras, Perú y la República Bolivariana de Venezuela y, por lo tanto, los efectos secundarios y las discapacidades resultantes siguen siendo un problema. La carga anual de la rabia en la salud pública de esta región probablemente supere los 15 000 AVAD, de los cuales, unos 100, son probablemente atribuibles a los efectos secundarios de las vacunas de tejido nervioso; sin embargo, se requieren sistemas adecuados para el registro de los efectos secundarios para poder cuantificar el número con precisión.

La Organización Panamericana de la Salud ha establecido el objetivo de eliminar la rabia canina en las Américas para el 2015. Para alcanzar este objetivo se necesita anualmente un presupuesto total estimado de más de USD \$ 20 millones (23); Sin embargo, actualmente existe un déficit en el presupuesto anual de alrededor de USD \$ 4 millones (24). Casi el 75% de este presupuesto total anual estimado se asigna a la vacunación canina y un 5-10% se asocia con la profilaxis post-exposición. Los gastos efectuados por las personas que buscan

la profilaxis post-exposición (incluyendo el tiempo perdido, la pérdida de ingresos y los efectos secundarios) no se incluyeron en estos cálculos, como tampoco lo fueron los costos ocasionados por la rabia propagada por murciélagos contraída por seres humanos o ganado.

Asia

Ocurren más muertes humanas por rabia en Asia que en cualquier otra parte del mundo, con una mortalidad humana por rabia canina endémica estimada en más de 30.000 casos por año (Índice de Confianza del 95% [IC], 8100-61400) en 2003 (5). Desde 2003 ha cambiado la situación epidemiológica en muchas partes de la región, con mejoras en el control de la rabia y la prevención en muchas áreas, especialmente en el suministro de la profilaxis post-exposición. Sin embargo, la rabia ha surgido en otros lugares.

Las vacunas de tejido nervioso se han descartado casi por completo en esta región y sólo se siguen utilizando en Mongolia, Myanmar y Pakistán. Se calcula que los AVAD atribuibles a los efectos secundarios de las vacunas han disminuido desde más de 40.000 (5) a aproximadamente 10.000 en 2010. Bangladesh dejó de utilizar las vacunas de tejido nervioso a finales de 2011 y hay planes en ejecución para interrumpir su producción y uso en Myanmar y Pakistán. Una mayor disponibilidad de profilaxis post-exposición podría haber reducido el número de muertos en muchas zonas, incluyendo la India, pero este aumento de uso ha sido costoso, ya que no se les ha dado la misma prioridad a los programas de control de rabia canina, y la exposición al riesgo de contraer la rabia permanece y puede incluso estar aumentando. Los costos asociados con la profilaxis post-exposición es mayor en Asia que en cualquier otra parte, y se calculan en aproximadamente USD \$1,5 mil millones. Dos ejemplos extremos son Sri Lanka y Tailandia, donde los costos directos anuales de la profilaxis post-exposición en ambos países superan USD \$ 10 millones (25).

Se calcula que en 2010 entre 15.900 (método del modelo 'conjunto de causas de muerte') y 34.500 (árbol de decisiones probabilístico) muertes por rabia humana ocurrieron en Asia, excluyendo Asia Central, con cerca de 1,2 millones de AVAD perdidos en la región. Ambos cálculos son falibles, con intervalos de confianza superpuestos, y se requieren los datos de campo para validar los resultados del modelo. En ejemplos excelentes de este tipo de estudios, la incidencia de muertes humanas por rabia se estimó entre 1.1 a 1.8 muertes/100.000 habitantes en zonas rurales de Bangladesh (8), de 2.5 a 7.5 muertes/1.000.000 habitantes en poblaciones de riesgo en Bután (6) y de 2.8-11.5 muertes/100.000 habitantes en Camboya (7).

Según los informes, la India es el país con mayor incidencia de rabia a nivel mundial. Un estudio multi céntrico realizado en el año 2003 reveló que anualmente se producen 20.565 muertes humanas (26), y un estudio de autopsia verbal a gran escala, llevado a cabo en 2005, estableció la conservadora cifra de 12.700 muertes, sin ajuste para los casos atípicos no captados por este último método (9). La mayoría de los casos se registraron en las comunidades rurales (9, 26), donde no se ha llevado a cabo ningún programa de vacunación canina a gran escala y

donde la incidencia de la rabia canina presumiblemente sigue siendo alta. Si bien la disponibilidad de profilaxis post-exposición ha mejorado, no está claro hasta qué punto se han beneficiado las comunidades rurales; además, la mayoría de las muertes se producen entre las personas que no buscan atención médica. Por lo tanto, el número de muertes debido a la rabia en la India, sigue siendo incierto.

Las estimaciones de la carga de rabia en China son también falibles. Los informes de vigilancia indican que la incidencia ha disminuido desde 2007, cuando oficialmente se registraron más de 3.300 (con diagnóstico clínico) muertes sospechosas de rabia (27). Sin embargo, puede que estos registros subestimen la incidencia de la enfermedad (27), y, por lo tanto, se necesitan investigaciones de campo urgentemente.

A pesar de la falibilidad de estas estimaciones, está claro que la rabia es un grave problema en Asia, afectando principalmente a la población rural pobre. En muchos países, los registros oficiales subestiman considerablemente la magnitud del problema (6, 7, 9) y, por lo tanto, se deben fomentar las reevaluaciones. Esto ya está previsto para la India.

África

El número de muertes por rabia canina endémica en África en el 2003 se estimó en aproximadamente 23.700 (95% CI, 6900-45 900) (5). Sin embargo, debido a la falta de buenos datos, las estimaciones de la carga de la rabia en África siempre han sido falibles. Durante la última década, se llevaron a cabo muy pocos programas de vacunación canina a gran escala en la región y, con tan escasa regulación, la enfermedad sigue circulando. Estudios recientes también han indicado que la disponibilidad de profilaxis post-exposición está muy limitada en la mayor parte de África subsahariana. Estudios a fondo muestran que los informes oficiales pueden subestimar a menos de la centésima parte la incidencia de la rabia, porque la mayoría de las muertes se producen en las comunidades y no en los hospitales (4, 10), y, las que ocurren en los hospitales, con frecuencia están mal diagnosticadas como formas de encefalitis (29).

La estimación revisada de 2010 de la carga de rabia en África de alrededor de 23.800 muertes (95% CI, 21 000 a 28 000) y 609.000 AVAD (95% CI, 522.000 a 707.000) por el árbol de decisiones probabilísticas, es consistente con la estimación anterior (5). En el estudio del Instituto para la Métrica y la Evaluación, se estimó que se produjesen 9.500 muertes por rabia en el año 2010 (11), aunque el número de AVAD fue similar (750.000, y el 95% CI, 169.000-2.733.000). Estas cifras deben interpretarse con cautela, ya que hay pocos datos para su validación y deberían ser objeto de mayor investigación en la región.

El uso de la vacuna de tejido nervioso sigue siendo generalizado en Etiopía, contribuyendo aproximadamente 1.000 AVAD por año. Argelia sigue produciendo vacunas de tejido nervioso, pero la situación en otros países de África del Norte y en el cuerno de África es desconocida.

Asia Central y Oriente Medio

Existe poca información disponible sobre la rabia en el Oriente Medio o Asia Central y la magnitud de la carga de rabia en estas regiones no se ha investigado previamente. Partiendo de la base de los datos de población y de fuentes bibliográficas en el modelo de árbol de decisión probabilístico, las estimaciones iniciales pueden ser de 350 muertes (95% CI, 270-450) y 13.100 AVAD (95% CI, 11.100-15.900) en Oriente Medio y 1.900 muertes (95% CI, 1.600-2.350) y 55.200 AVAD (95% CI, 47.500 a 66.600) en Asia Central.

1.2.3 Rabia por murciélagos hematófagos

En América Latina y el Caribe, la mayoría de los casos causados por el virus rábico de murciélago hematófago no se notifican. En 1985, se estimaba que el número de muertes de ganado vacuno rondaba las 100.000 por año, a un costo anual estimado de USD \$30 millones. Sin embargo, la evidencia sugiere que la incidencia de rabia de los murciélagos ha aumentado, lo cual probablemente provoca más casos humanos y pérdidas de ganado (30).

1.3 Resumen mundial

El número anual de defunciones por rabia humana a nivel mundial se estima en 2010 a ser de 26.400 (IC del 95%: 15.200 a 45.200) (método del modelo 'conjunto de causa de muerte') a 61.000 (IC del 95%: 37.000 a 86.000) (método del árbol de decisión probabilístico) (Tabla 2). La gran mayoría de las muertes (84%) se producen en las zonas rurales. Estas estimaciones representan alrededor de 1,9 millones (95% CI, 1,3 hasta 2,6 millones) de AVAD. Cerca de 12.600 AVAD se deben a la morbilidad tras los efectos secundarios de la vacuna de tejido nervioso. El costo anual estimado de la rabia es de USD \$ 6 mil millones (95% CI, 4,6-7,3 mil millones), con casi USD \$2 mil millones (-40%) debidos a la pérdida de productividad después de las muertes prematuras y, otros USD \$ 1,6 mil millones, gastados directamente en la profilaxis post-exposición.

Aunque existe un debate considerable sobre la carga estimada de las enfermedades tropicales desatendidas, las estimaciones de la mortalidad directa por rabia están entre las más altas (posiblemente las más altas) y los AVAD debidos a la rabia también son altos (31).

A medida que desde el año 2004 se van haciendo disponibles más datos acerca del número creciente de profilaxis post-exposición previstas anualmente procedentes de países como China (ej. informes de 10 millones de tratamientos de profilaxis post-exposición entregados en 2010) y La India, se aprecia que el costo de la profilaxis para salvar vidas es una carga importante tanto para las economías nacionales como para las familias pobres, lo que sugiere una mayor exposición al riesgo de contraer la rabia, aunque una gran parte de estos riesgos no proceden de animales rabiosos. El impacto psicológico del miedo y el trau-

ma después de una mordedura de perro sospechoso de rabia es difícil de traducir a un valor monetario, pero se calcula que representa cerca de 32.000 AVAD en África y 140.000 AVAD en Asia (32). Estos efectos se ven acrecentados por la incertidumbre acerca de la disponibilidad, la calidad y la asequibilidad de la profilaxis post-exposición en muchos países endémicos de rabia canina.

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

Año de la estimación	Referencia /fuente	Métodos	África	China	India	Otros países asiáticos	Toda Asia	Toda Asia y África	Mundo
2003	(26)	Estudio multi céntrico (encuestas de la comunidad y los registros hospitalarios)			20 565 (16 931– 24 198)				
2005	(9)	Autopsias verbales			12 700 (10 000– 15 000)				
2003	(5)	Método de probabilidades del árbol de decisiones	23 700 (690)	2336 (565–)	19 713 (4192– 39 733)	9489 (2281– 19 503)	30–000 (8100– 61 400)	55 270 (23 910– 93 057)	
2010	(11,12)	Modelo del 'Conjunto de causas de muerte'	9500**				16 000	25 500	26 400 (15 181– 45 184)
2010	(27)	Datos de vigilancia nacional	2213						
2010	PRP	Método de probabilidades del árbol de decisiones	23 800 (21 000– 28 000)	7450 (2000–)	16 450 (6000– 14 000)	10 550 * (6000– 14 000)	34 500 * (14 000– 54 000)	58 300 (35 000– 82 000)	61 000 (37 000– 86 000)

La vigilancia deficiente, la sub notificación en muchos países en vías de desarrollo, el frecuente diagnóstico erróneo de la rabia (29) y la ausencia de coordinación entre todos los sectores implicados, pueden dar lugar a una subestimación de la magnitud de la carga de morbilidad. Con el fin de obtener estimaciones mundiales más fiables de la carga de la rabia, se deben fomentar tanto los estudios de carga específicos para cada país, como una mejor vigilancia (véase el apartado 11).

No obstante, está claro que la rabia afecta desproporcionadamente a las comunidades rurales pobres y a los niños en particular. La mayor parte de los gastos para la profilaxis post-exposición recae sobre los que menos pueden permitírselo. Por ejemplo, en La India, los pacientes pagan casi la mitad de la carga financiera de la rabia. Las estimaciones previas indican que un ciclo completo de profilaxis post-exposición representa hasta el 3,87% del ingreso nacional bruto per cápita en Asia y 5,80% para una persona en África (equivalente a 51 días de salario por un africano promedio y 31 días de salario por un asiático promedio). Sin embargo, un estudio de campo reciente en la República Unida de Tanzania sugiere que estas cifras siguen subestimando considerablemente el costo real para las poblaciones de alto riesgo.

El costo anual de las pérdidas de ganado debidas a la rabia también es considerable: alrededor de USD \$ 12,3 millones (90% IC, 11-13,7 millones) (5), lo que afecta de manera desproporcionada a los pobres del medio rural que dependen de la ganadería para su subsistencia.

Como resultado de las crecientes poblaciones caninas y humanas, la carga por muertes humanas por rabia y los costos económicos seguirán aumentando debido a la ausencia de esfuerzos concertados y de inversión para su control. La rabia es totalmente prevenible. Conforme los países se vayan esforzando por reducir el número de muertes de seres humanos y mejorar la disponibilidad de la profilaxis post-exposición, los costos aumentarán; sin embargo, si mediante la vacunación masiva de perros se consigue el control de la rabia canina y por consiguiente su eliminación, deberían disminuir tanto la demanda de profilaxis post-exposición así como los costos. Los programas nacionales de vacunación requerirán un compromiso constante y sostenido, pero tendrán beneficios generalizados de salud, especialmente para las comunidades más pobres del mundo

1.4 Referencia

1. Murray CJL et al. *Summary measures of population health: concepts, ethics, measurements, and applications*. Geneva, World Health Organization, 2002.
2. Stein C et al. The global burden of disease assessments—who is responsible? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2007, 1(3):e161.
3. *Essential rabies maps*. Geneva, World Health Organization (http://www.who.int/rabies/rabies_maps/en/; accessed March 2013).

4. Cleaveland S et al. Estimating human rabies mortality in the United Republic of Tanzania from dog bite injuries. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80(4):304–310.
5. Knobel DL et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83(5):360–368.
6. Tenzin et al. Dog bites in humans and estimating human rabies mortality in rabies endemic areas of Bhutan. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5(11):e1391.
7. Ly S et al. Rabies situation in Cambodia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3(9):e511.
8. Hossain M et al. Human rabies in rural Bangladesh. *Epidemiology and Infection*, 2012, 140(11):1964–1971.
9. Suraweera W et al. Deaths from symptomatically identifiable furious rabies in India: a nationally representative mortality survey. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(10):e1847.
10. Hampson K et al. Rabies exposures, post-exposure prophylaxis and deaths in a region of endemic canine rabies. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(11):e339.
11. Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859):2095–2128.
12. Murray CJL et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859):2197–2223.
13. Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers. *Vaccine*, 2012, 30(2):126–133.
14. Malerczyk C, DeTora L, Gniel D. Imported human rabies cases in Europe, the United States, and Japan, 1990 to 2010. *Journal of Travel Medicine*, 2011, 18:402–407.
15. Lardon ZI et al. Imported episodic rabies increases patient demand for and physician delivery of antirabies prophylaxis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(6):e723.
16. Sterner RT et al. Tactics and economics of wildlife oral rabies vaccination, Canada and the United States. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15(8):1176–1184.
17. Blanton JD et al. Rabies surveillance in the United States during 2010. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 2011, 239(6):773–783.
18. Aubert MF. Costs and benefits of rabies control in wildlife in France. *Revue Scientifique et Technique* (International Office of Epizootics), 1999, 18(2):533–543.
19. Müller T et al. Elimination of terrestrial rabies in Germany using oral vaccination of foxes. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*, 2012, 125(5–6):178–190.
20. Cliquet F et al. Eliminating rabies in Estonia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(2):e1535.

21. Demetriou P, Moynagh J. The European Union strategy for external cooperation with neighbouring countries on rabies control. *Rabies Bulletin Europe*, 2011, 35(1):5–7.
22. *Sistema de Información Epidemiológica*. Washington DC, Pan American Health Organization and World Health Organization. (<http://siepi.panaftosa.org.br>; accessed March 2013).
23. *Elimination of neglected diseases and other poverty-related infections*. Pan American Health Organization and World Health Organization. 49th Directing Council. 61st session of the Regional Committee. Washington DC, 2009 [resolution CD49.R19]. ([http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19%20\(Eng.\).pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19%20(Eng.).pdf); accessed March 2013).
24. *Interagency meeting on planning the prevention and control of neglected zoonotic diseases, Geneva, 5–6 July 2011*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/NTD/NZD/2011; also available at whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502931_eng.pdf; accessed March 2013).
25. *Strategic framework for elimination of human rabies transmitted by dogs in the South-East Asia Region*. New Delhi, WHO Regional Office for South-East Asia, 2012 (<http://www.searo.who.int/topics/rabies/en/>; accessed March 2013).
26. Sudarshan MK et al. Assessing the burden of human rabies in India: results of a national multi-center epidemiological survey. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(1):29–35.
27. Yu J et al. The spatial and temporal dynamics of rabies in China. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(5):e1640.
28. Yin C-P Analysis on factors related to rabies epidemic in China from 2007–2011. *Virologica Sinica*, 2012, 27(2):132–143.
29. Mallewa M et al. Rabies encephalitis in malaria-endemic area, Malawi, Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13(1):136–139.
30. Streicker DG et al. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. *Proceedings of the Royal Society B. Biological Sciences*, 2012, 279(1742):3384–3392.
31. Mathers CD, Ezzati M, Lopez AD. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the Global Burden of Disease Framework. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2007, 1(2):e114.
32. WHO Expert Consultation on Rabies. *First report*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 931).

2. Clasificación de los lyssavirus

2.1 Las características distintivas de los lyssavirus

La rabia es una encefalitis aguda o meningoencefalitis debida a una infección por lyssavirus. Los agentes etiológicos de la encefalitis rábica pertenecen al orden Mononegavirales, familia Rhabdoviridae y género Lyssavirus. Los lyssavirus tienen un genoma 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 de matriz (M), una glicoproteína (G) y una ARN polimerasa dependiente de ARN (o proteína grande, L). La partícula 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 se compone de un complejo de ribonucleoproteína que comprende el ARN genómico y proteína N fuertemente ligada, además de las proteínas L y P. La nucleocápside está activa para la transcripción y la replicación: el modelo de N-ARN es procesado por la proteína L, que contiene la mayor parte de las actividades polimerasa del ARN, y su cofactor, la proteína P. La envoltura lipídica se deriva de la membrana citoplasmática huésped durante la gemación. A través de la membrana del virión sobresalen picos de glicoproteína nudosa (5-10 nm de largo y unos 3 nm de diámetro) que constan de tres ectodominios glicosilados, que unen los viriones con los receptores celulares del hospedador. 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 glicoproteína viral y la membrana de envoltura (1, 2).

2.2 Criterios para diferenciar entre los lyssavirus

Hasta la década de 1950, el virus de la rabia estaba considerado único. La identificación de los virus serológicamente relacionados en el virus del murciélago Nigeria-Lagos desde un murciélago pteropodido (3) y el virus Mokola de una musaraña (4), mostró que la estructura de este grupo de virus era más compleja, y se introdujeron los términos 'virus relacionados con la rabia' y 'rabia serogrupo' (4). Otro virus serológicamente relacionado, el virus Duvenhage, fue aislado de un hombre que murió de rabia en 1970 tras la mordedura de un murciélago insectívoro en África del Sur (5), lo que representa un cuarto serotipo.

Habitualmente, los virus aislados a partir de murciélagos en Europa desde la década de 1950 estaban relacionados serológicamente al virus Duvenhage, y fueron incluidos inicialmente en el serotipo Duvenhage (6, 7). Más tarde, el uso de anticuerpos monoclonales ha permitido perfeccionar la clasificación de la 'rabia serogrupo' (8). No sólo se distinguieron los lyssavirus de murciélagos

Europeos del virus Duvenhage Africano (9), sino que también fueron separados en dos serotipos distintos (10) que, temporalmente, se denominaron “biotipos” (11). Esta diferenciación fue posteriormente respaldada por la secuenciación de genes y el análisis filogenético (12, 13). Los extensos estudios filogenéticos sobre la diversidad de virus relacionados con la rabia llevaron a la creación del término operativo “genotipo” que, desde entonces, ha sido utilizado ampliamente en la literatura científica (12). Se identificaron nuevos genotipos y se propusieron criterios cuantitativos para su diferenciación (12, 14-18).

Para dar cabida a la creciente variedad de virus “relacionados con la rabia”, el género *Lyssavirus* se creó bajo los auspicios del Comité Internacional de Taxonomía de los Virus. El nombre del género se deriva de la mitología griega: Lyssa (Aucma) era una diosa o el espíritu de la rabia, la furia, la locura furiosa y el frenesí. Los “genotipos” existentes sirvieron como base para la taxonomía de *lyssavirus* pero se refinaron para satisfacer las normas oficiales del Comité Internacional, que aplican a entidades más complejas como las especies virales.

Los criterios de delimitación entre las especies de *lyssavirus* incluyen (19):

- La distancia genética; con un umbral del 80-82% de identidad de nucleótidos para el gen completo de N, que proporciona una mejor resolución cuantitativa que otros genes, o del 80-81% de identidad de nucleótidos para regiones de los genes N + P + M + G + L de codificación concatenada. En general, todos los aislamientos que pertenecen a la misma especie tienen valores de identidad mayor que el umbral, con excepción de los virus incluidos actualmente en las especies de virus de murciélago de Lagos. Por esa razón, algunos autores han sugerido que el virus de murciélago de Lagos puede subdividirse en varios genotipos (20, 21). Sin embargo, debido a la ausencia de otros caracteres de demarcación suficientes, el virus de murciélago de Lagos no ha sido separado en varias especies, ya que estos representantes se segregan en un grupo mono filético en la mayoría de las reconstrucciones filogenéticas.
- La topología y consistencia de los árboles filogenéticos obtenidos con diferentes modelos evolutivos
- Patrones antigénicos en las reacciones con anticuerpos monoclonales contra el nucleocápside (precedidos por reactividad cruzada serológica y la definición de los serotipos de *lyssavirus* con antisuero policlonal)
- En caso de su disponibilidad, características adicionales tales como las propiedades ecológicas, huésped, distribución geográfica y características patológicas.
- Antigenic patterns in reactions with nucleocapsid monoclonal antibodies (preceded by serological cross-reactivity and definition of *lyssavirus* serotypes with polyclonal antisera)

2.3 Estructura actual del género *Lyssavirus*

Actualmente, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus reconoce 12 especies de *Lyssavirus* (Tabla 3). Basándose en las distancias genéticas y en la reactividad serológica cruzada, el género se ha subdividido en dos filogrupos:

- El filogrupo I comprende las especies del virus de la rabia, lyssavirus del murciélago europeo tipo 1 y tipo 2, virus Duvenhage, lyssavirus del murciélago australiano, virus Aravan, virus Khujand y virus Irkut.
- El filogrupo II comprende el virus del murciélago de Lagos, el virus Mokola y el virus del murciélago Shimoni.

El resto de las especies del género, el virus del murciélago caucásico del oeste, no puede incluirse en ninguno de estos filogrupos, por lo tanto, se sugiere que debe considerarse representativo de un filogrupo independiente III.

Una posible adición al género, un lyssavirus nuevo del murciélago Bokeloh, ha sido recientemente aislado de un murciélago insectívoro (*Myotis nattereri*) en Francia y Alemania. Este virus está relacionado filogenéticamente con el lyssavirus de tipo 2 del murciélago europeo y con el virus de Khujand (17,22). Otro lyssavirus divergente, relacionado filogenéticamente al virus del murciélago caucásico del oeste (por lo tanto, potencialmente, un miembro del propuesto filogrupo III), cuyo nombre tentativo es lyssavirus de Ikoma, se detectó en una civeta africana (*Civettictis civetta*) en la República Unida de Tanzania (18). Los murciélagos son los reservorios y vectores de 12 de las 14 especies reconocidas y propuestas de lyssavirus, mientras que los reservorios del virus Mokola y del lyssavirus de Ikoma aún no se han determinado.

Los lyssavirus muestran una amplia reactividad cruzada antigénica a nivel de la nucleocápside, principalmente debido a la conservación de la secuencia de la proteína N. Por lo tanto, reactivos similares se pueden utilizar para el diagnóstico por inmunofluorescencia. El ectodominio de la proteína G (que presenta los principales sitios antigénicos) es más variable, y lleva a la 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%). La evidencia experimental indica que las cepas de vacunas disponibles, todas las cuales pertenecen a las especies de virus de la rabia del filogrupo I, son ineficaces contra la infección con lyssavirus del filogrupo II y del virus del murciélago caucásico del oeste. Es probable que exista la misma falta de protección para el lyssavirus de Ikoma.

2.4 Referencias

1. Graham SC et al. Rhabdovirus matrix protein structures reveal a novel mode of self-association. *PLoS Pathogens*, 2008, 4:e1000251.

2. Ge P et al. Cryo-EM model of the bullet-shaped vesicular stomatitis virus. *Science*, 2010, 327:689–693.
3. Boulger LR, Porterfield JS. Isolation of a virus from Nigerian fruit bats. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1958, 52:421–424.

Tabla 3

Los virus incluidos actualmente en el género *Lyssavirus*

Especies reconocidas y propuestas (abreviatura)	Hospedero primario	Distribución geográfica	Comentarios
Virus de la rabia (RABV)	Carnívora y murciélagos (Chiroptera)	Mamíferos terrestres de todo el mundo, excepto en Australia, la Antártida y varias islas; murciélagos del Nuevo Mundo solamente	1
Murciélago australiano lyssavirus (ABLV)	Murciélagos Pteropodid (al menos cuatro especies del género <i>Pteropus</i>) y Murciélagos insectívoros (<i>Saccolaimus albiventris</i>)	Australia (y quizás varias islas cercanas)	2
Murciélago europeo lyssavirus, tipo 1 (EBL1)	Murciélagos insectívoros (predominantemente <i>Eptesicus serotinus</i>)	La mayor parte de Europa, de España a Ucrania	3
Murciélago europeo lyssavirus, tipo 2 (EBL2)	Murciélagos insectívoros (predominantemente <i>Myotis daubentonii</i> y <i>M. dasycneme</i>)	Noroeste de Europa	4
Virus Khujand (KHUV)	Murciélago insectívoro <i>Myotis mystacinus</i>	Asia Central	5
Virus Aravan (ARAV)	Murciélago insectívoro <i>Myotis blythi</i>	Asia Central	6
Murciélago Bokeloh lyssavirus (BBLV)	Murciélago insectívoro <i>Myotis nattereri</i>	Francia, Alemania	7
Virus Irkut (IRKV)	Murciélago insectívoro <i>Murina leucogaster</i>	Asia Oriental	8
Virus Duvnhage (DUVV)	Murciélagos insectívoros	África Subsahariana	9
Virus del murciélago de Lagos (LBV)	Murciélagos Pteropodid de varios géneros (e.g. <i>Eidolon helvum</i> , <i>Rousettus aegyptiacus</i> , <i>Epomophorus</i> spp.)	África Subsahariana	10
Virus Mokola (MOKV)	Desconocido	África Subsahariana	11
Virus del murciélago Shimoni (SHIBV)	Murciélago insectívoro <i>Hipposideros commersoni</i>	Kenia	12
Virus del murciélago caucásico del oeste (WCBV)	Murciélagos insectívoros del género <i>Miniopterus</i>	Sureste de Europa	13
Ikoma lyssavirus (IKOV)	Desconocido	República Unida de Tanzania	14

1. Responsable de la gran mayoría de los casos de rabia humana en el mundo. Todas las cepas de vacunas humanas y veterinarias actualmente disponibles son originarias de esta especie.
2. Dada la limitada vigilancia, la variedad de hospederos entre los murciélagos insectívoros puede ser mayor. Se han documentado dos casos humanos.
3. Dada la limitada vigilancia en el Este de Europa y en Asia, puede estar distribuido más extensamente, a través del rango de las especies reservorio. Se han documentado infecciones de contagio en animales salvajes y de compañía y un número muy pequeño de casos humanos.
4. Se han documentado dos casos humanos.
5. Detectado a partir de un aislamiento único. Dada la limitada vigilancia en el este de Europa y Asia, puede distribuirse más extensamente. No se ha documentado ningún caso humano.
6. Detectado a partir de dos aislamientos. Dada la limitada vigilancia en el este de Europa y Asia, puede distribuirse más extensamente. No se ha documentado ningún caso humano.
7. Detectado a partir de un aislamiento único. No tiene estatus de especie y actualmente no se encuentra documentado en el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. No hay casos humanos documentados.
8. Detectado a partir de dos aislamientos, uno de un murciélago y el otro de un humano.
9. Detectado a partir de cuatro aislamientos, tres de los cuales procedían de seres humanos mordidos por murciélagos y una de un murciélago, probablemente de la especie *Miniopterus*.
10. Se compone de varios linajes con distancias genéticas largas. En el futuro, pueden ser subdivididas en dos o tres especies separadas. Infecciones de contagio registradas en animales silvestres y de compañía. No hay casos humanos documentados hasta la fecha.
11. Aislado en dos ocasiones a partir de musarañas y una vez a partir de un roedor. La mayoría de los otros aislados se obtuvieron a partir de animales de compañía tales como gatos, a causa de la infección por contagio. Se han registrado dos casos humanos.
12. Detectado a partir de un aislamiento único. Los estudios serológicos sugieren que el *H. commersoni* es el reservorio probable. No se han documentado casos humanos.
13. Detectado a partir de un aislamiento único; sin embargo, los estudios serológicos sugieren que el virus del murciélago caucásico del oeste (u otro virus serológicamente relacionado) está presente en los murciélagos *Miniopterus* en África (Kenia). No se han documentado casos humanos.
14. Detectado a partir de un aislamiento único proveniente de una civeta africana (*Civettictis civetta*). El huésped natural es desconocido. Dada la relación filogenética con el virus del murciélago caucásico del oeste, el caso índice en una civeta africana puede haber resultado de una infección de contagio de origen de murciélagos. No se han documentado casos humanos.

4. Shope RE et al. Two African viruses serologically and morphologically related to rabies virus. *Journal of Virology*, 1970, 6:690–692.
5. Meredith CD, Rossouw AP, van Praag Koch H. An unusual case of human rabies thought to be of chiropteran origin. *South African Medical Journal*, 1971, 45:767–769.
6. Schneider LG. Antigenic variants of rabies virus. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 1982, 5:101–107.
7. Schneider LG, Barnard BJH, Schneider HP Application of monoclonal antibodies for epidemiological investigations and oral vaccination studies: I. African viruses. In: Kuwert E et al., eds, *Rabies in the tropics*. Berlin, Springer-Verlag, 1985:49–53.
8. Wiktor TJ, Koprowski H. Monoclonal antibodies against rabies virus produced by somatic cell hybridization: detection of antigenic variants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1978, 75:3938–3942.
9. Dietzschold B et al. Antigenic diversity of the glycoprotein and nucleocapsid proteins of rabies and rabies-related viruses: implications for epidemiology and control of rabies. *Reviews of Infectious Diseases*, 1988, 10(S4):785–798
10. Bourhy H et al. Antigenic and molecular characterization of bat rabies virus in Europe. *Journal of Clinical Microbiology*, 1992, 30:2419–2426.
11. King A, Davis B, Lawrie A. The rabies viruses of bats. *Veterinary Microbiology*, 1990, 23:165–174.
12. Bourhy H, Kissi B, Tordo N. Molecular diversity of the *Lyssavirus* genus. *Virology*, 1993, 194:70–81.
13. Davis PL et al. Phylogeography, population dynamics, and molecular evolution of European bat lyssaviruses. *Journal of Virology*, 2005, 79:10487–10497.
14. Fraser GC et al. Encephalitis caused by a lyssavirus in fruit bats in Australia. *Emerging Infectious Diseases*, 1996, 2:327–331.
15. Kuzmin IV et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Research*, 2003, 97:65–79
16. Kuzmin IV et al. 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 Research*, 2005, 111:28–43.
17. Freuling C et al. Novel lyssavirus in a Natterer's bat (*Myotis nattereri*), Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17:1519–1522.
18. Marston DA et al. Ikoma lyssavirus: identification of a highly divergent novel lyssavirus in an African civet (*Civettictis civetta*). *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18:664–667.
19. Dietzgen RG et al. Family Rhabdoviridae. In: King AMQ et al., eds. *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Oxford, Elsevier, 2011:686–714.
20. Delmas O et al. Genomic diversity and evolution of the lyssaviruses. *PLoS One*, 2008, 3:e2057.

21. Markotter W et al. Phylogeny of Lagos bat virus: challenges for lyssavirus taxonomy. *Virus Research*, 2008, 135:10–21.
22. Picard-Meyer E et al. Découverte d'une chauve-souris de Natterer infectée par un lyssavirus Bokeloh en Moselle en 2012. *Bulletin Épidémiologique Santé animale, Alimentation*, 2012, 55:25 (<http://www.anses.fr/bulletin-epidemiologique/>).

3. Patogénesis

El virus rábico 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 se replica en el músculo mordido y obtiene acceso a la placa motora terminal y a los axones motores para alcanzar el sistema nervioso central (1-5). Los viriones se transportan en vesículas de transporte (6) y viajan hasta 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 en los nervios periféricos debido a una lesión penetrante (1, 3, 4). En algunas variantes procedentes de murciélago, 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 de 2-3 meses y raramente más de 1 año), dependiendo de la cantidad de virus en el inóculo, la densidad de las placas motoras terminales 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 una fase eclipse mediante la supresión de la transcripción viral y la replicación en el músculo (9, 10). La velocidad estimada de la migración del virus depende de si se mueve por transporte axonal retrógrado centrípeto o propagación centrífuga. En el transporte axonal retrógrado centrípeto, la migración es rápida, con velocidades de 5-100 mm / día o incluso más rápidas, porque las poblaciones neuronales del mismo orden sináptico situadas a diferentes distancias, por ejemplo, 10 μm a 2 cm, se infectan simultáneamente (1,5). Por el contrario, la propagación centrífuga es lenta, probablemente mediada por difusión pasiva en lugar de por transporte activo (1-3,5).

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

El primer síntoma clínico específico es el dolor neuropático en el sitio de la mordedura. La causa de esto es 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 de dos formas, la furiosa o la parálitica, que no se puede correlacionar con una localización anatómica específica del virus de la rabia en el sistema nervioso central (12-14). Los principales signos clínicos son, probablemente, debidos a las diferentes respuestas específicas del

lugar de la mordedura (14). El deterioro neuronal funcional también explica el coma. Los estudios electrofisiológicos muestran que la axonopatía o mielopatía del nervio periférico es la causa responsable de la debilidad en la rabia parálitica (7,12). La entrada preferente a través de la ruta motora explica por qué, la disfunción subclínica de células del asta anterior, precede a la pérdida de sensibilidad en la rabia furiosa, localizándose inicialmente en segmentos del cuerpo que corresponden a la zona de la picadura, extendiéndose progresivamente a otras localizaciones (3,5,12). Las mismas consideraciones se aplican a los síntomas prodrómicos y signos en los pacientes paralizados (3-5). Es probable que haya menos virus presente en el cerebro en la rabia parálitica (cuando se conserva la conciencia) que en la rabia furiosa. Las imágenes con tensor de difusión de la rabia parálitica canina mostraron 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 la barrera sangre-cerebro, impide la erradicación del virus en el sistema nervioso central (4,16-21). No hay evidencia de supresión inmune o muerte acelerada en pacientes infectados con rabia (15,16).

La rabia con características clínicas y/o de neuroimagen atípicas, se reconoce cada vez más (4,22-26). Se desconoce si esto es debido a variantes de virus atípicos, a una respuesta inmune del huésped o a altas dosis de inóculo del virus (como en el caso de trasplante de órganos de donantes infectados con rabia). Sin cuidados intensivos, la muerte ocurre dentro de las 2 semanas siguientes de la aparición de los síntomas clínicos (5,7).

3.1 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 Neurovirology*, 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.

4. Diagnósis

La rabia es una encefalitis aguda y progresiva causada por un lyssavirus. El diagnóstico clínico de la encefalitis puede ser un reto y, siempre que sea posible todos los casos clínicos sospechosos y probables de rabia deben confirmarse por métodos de laboratorio. Durante la última década, se han logrado avances significativos en los métodos de diagnóstico de laboratorio para la confirmación de casos clínicos. Cada país debe tener un laboratorio nacional de referencia con capacidad para el diagnóstico básico de la rabia y de confirmación de casos mediante las técnicas modernas sugeridas (1-7). Cuando no se dispone de dicha experiencia, la formación y la capacidad de diagnóstico de referencia se pueden obtener de los centros colaboradores de la OMS (8) (Anexo 8) y para la rabia animal (9) de los centros de referencia de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE).

4.1 Definiciones de casos estándar para la rabia

En los casos de rabia, todos los países deberían utilizar definiciones estándar respaldadas por la vigilancia mediante análisis en laboratorio en todos los casos sospechosos, tanto en humanos como en animales. Según las normas y estrategias recomendadas por la OMS para la vigilancia, la prevención y el control de enfermedades transmisibles, un caso clínico de rabia se define como:

Un sujeto que presente un síndrome neurológico agudo (es decir, encefalitis) dominado por formas de hiperactividad (es decir, rabia furiosa) o síndromes paralíticos (es decir, rabia muda) que avance hacia el coma y la muerte, generalmente por insuficiencia cardíaca o respiratoria, por lo general dentro de los 7-10 días después del primer síntoma, si no se instituyen los cuidados intensivos.

Para confirmar un caso clínico, deberían utilizarse uno o más de los siguientes criterios de laboratorio:

- presencia de antígenos virales;
- Aislamiento del virus en cultivo celular o en animales de laboratorio;
- presencia de anticuerpos víricos específicos en el líquido cefalorraquídeo o el suero de una persona no vacunada; o
- presencia de ácidos nucleicos virales detectados por métodos moleculares en muestras (por ejemplo, biopsia cerebral, piel, saliva, orina concentrada) recogido post-mortem o intra vitam.

Básicamente, los casos de rabia se clasifican de la siguiente manera:

- Sospechoso: un caso que es compatible con la definición de caso clínico

- Probable: un caso sospechoso más un antecedente fiable de contacto con un animal presuntamente rabioso
- Confirmado: un caso sospechoso o probable que está confirmado por laboratorio. En algunas situaciones, se puede carecer de sospecha clínica de encefalitis o antecedentes de exposición animal; sin embargo, el caso sería considerado confirmado por las pruebas diagnósticas pertinentes de laboratorio.

Un formulario de registro para una posible exposición a la rabia aparece en el *Annex 2*.

4.2 Diagnóstico Clínica

Un diagnóstico presuntivo de rabia, una encefalomyelitis progresiva aguda, con la tasa más alta de mortalidad de todas las enfermedades infecciosas, es simple en una persona que presenta una enfermedad compatible después de constatar su exposición a un animal que ha sido confirmado rabioso por laboratorio. Síntomas clínicos específicos de hidrofobia o aerofobia en seres humanos proporcionan una sospecha sólida de rabia, si están bien documentados. Sin embargo, en ausencia de un historial de exposición o síntomas destacables, el diagnóstico de clínico de rabia por sí solo es difícil y a menudo poco fiable. Por ejemplo, algunos pacientes pueden presentar un síndrome de parálisis o de tipo Guillain-Barré u otras características atípicas (10). La rabia atípica o no clásica se reconoce cada vez más y puede ser responsable de la sub notificación de casos. Información clínica detallada de pacientes con rabia atípica, particularmente casos relacionados con la exposición a murciélagos u otros animales silvestres, ha sido reportada (11, 12). Se pueden encontrar informes de casos humanos en una variedad de publicaciones científicas, informes nacionales e internacionales y fuentes electrónicas, tales como el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.

Los signos clásicos de afectación cerebral incluyen espasmos en respuesta a los 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 (10). Los espasmos pueden ocurrir en pacientes con rabia con un notable estado de excitación. Los espasmos inspiratorios espontáneos pueden ocurrir de forma continua hasta la muerte y, su presencia, puede facilitar un 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 más notorios pueden incluir edema muscular en los sitios de percusión, por lo general en la región del pecho, músculo deltoides y el muslo, pilo erección y fasciculaciones.

Las imágenes por resonancia magnética, realizadas con las precauciones adecuadas para los pacientes potencialmente infecciosos, pueden ser útiles (10,13). Las imágenes T2 anormales, mal definidas y con leve hiperseñal, que involucran al tallo cerebral, al hipocampo, al hipotálamo, a la materia blanca profunda y subcortical y materia gris profunda y cortical indican un diagnóstico de rabia, independientemente del tipo clínico. La ampliación por gadolinio puede aparecer con claridad sólo en etapas posteriores, cuando los pacientes caen en un coma. Estos patrones, pueden ayudar a diferenciar la rabia de otras encefalitis virales, no en términos de la ubicación, pero en su apariencia en la imagen T2 y en el patrón de ampliación por contraste, en comparación con el estado de conciencia. La tomografía computarizada del cerebro es de poco valor diagnóstico.

La rabia se debe incluir en el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan encefalitis viral, aguda, progresiva e inexplicable, incluso en las zonas donde la enfermedad es rara, ya que puede ocurrir a nivel local en la fauna silvestre, como los murciélagos, puede ser adquirida durante un viaje a zonas endozootias y porque los casos importados de rabia humana y animal se siguen produciendo (2,12). Además, sin escrutinio epidemiológico adecuado y confirmación de laboratorio (2, 4,14), la rabia puede ser mal diagnosticada y la muerte atribuida a otra causa (ej. malaria cerebral). Como ya ha sido descrita la transmisión del virus de la rabia a los receptores de trasplantes de órganos sólidos, todos los donantes potenciales de órganos que presentan una encefalitis compatible deben ser separados y examinados para determinar si presentan un riesgo de infección, mediante el análisis de las muestras apropiadas tomadas ante mortem o post mortem por métodos de laboratorio específicos y sensibles (2,4,6).

4.3 Bioseguridad, transporte de muestras y especímenes para diagnóstico en laboratorio

4.3.1 Bioseguridad

La tasa de letalidad entre pacientes de rabia es la más alta de cualquier enfermedad infecciosa actualmente reconocida. Por lo tanto, cuando se trabaja con el lyssavirus la seguridad es de suma importancia. Por lo general, las prácticas de seguridad del nivel de bioseguridad 2 son las adecuadas para las actividades rutinarias de laboratorio, tales como el manejo de animales, las necropsias, recolección y el procesamiento de muestras (5-7). El diseño básico de las instalaciones deberá ser adecuado, y las precauciones deben incluir equipos de protección personal (ej. ropa, guantes, protección ocular) y vacunación. Ciertas actividades, tales como la producción de grandes cantidades de virus concentrado, los procedimientos que puedan generar aerosoles (por ejemplo, la homogeneización de las suspensiones de tejido) y el trabajo con lyssavirus recién

aislados para los que no se conoce la eficacia de la profilaxis actual, pueden requerir una clasificación de nivel de bioseguridad 3. En todo momento, deben respetarse todas las directrices nacionales de seguridad para trabajar con agentes infecciosos.

4.3.2 Toma de muestras para el diagnóstico intra-vitam en los seres humanos

Las secreciones, los fluidos biológicos (ej. la saliva, el líquido cefalorraquídeo, las lágrimas) y los tejidos (las muestras de biopsia de piel y los folículos pilosos de la nuca) pueden utilizarse para diagnosticar la rabia en vida (1, 2, 5, 6, 15,16). Las muestras más sensibles son tres muestras de saliva tomadas a intervalos de 3-6 h, la piel y los folículos pilosos. Idealmente, las muestras deben almacenarse a -20°C o menos. El suero se debe recoger de las muestras de sangre antes de su congelación y se almacenan a -20°C o menos.

4.3.3 Toma de muestras para el diagnóstico post-mortem en los seres humanos y en los animales

El tejido cerebral es la muestra ideal para el diagnóstico post-mortem en los seres humanos y en otros animales (4, 5,7). Si no se puede realizar una biopsia cerebral, como en los estudios de campo, las muestras de tejido se pueden recoger a través de la ruta transorbital o a través del foramen magnum (1). La conservación en glicerina ($+4^{\circ}\text{C}$ o -20°C) o secar los frotis de tejido cerebral en un papel de filtro que contenga los productos químicos de inactivación adecuados ($+30^{\circ}\text{C}$) permite el transporte seguro y estable del material infectado, pero antes del envío (1,17) debe garantizarse la inactivación viral segura y efectiva. Otros especímenes, tales como la piel y los folículos pilosos obtenidos de la nuca, son también muy sensibles para el diagnóstico post-mortem (5,6,18).

4.3.4 Transporte de especímenes

Los especímenes para el diagnóstico de la rabia deben ser enviados de acuerdo a las regulaciones nacionales e internacionales para evitar la exposición. La información sobre la clasificación adecuada de la Asociación Internacional de Transporte Aéreo para envíos, se puede encontrar en el sitio web de la Asociación (19) y las instrucciones de embalaje se dan en las recomendaciones de la OMS sobre el transporte de sustancias infecciosas (20). Los especímenes para el diagnóstico deberán congelarse o refrigerarse; si se envían a temperatura ambiente, deben conservarse en solución salina con glicerina al 50%. El origen de los especímenes para el diagnóstico y las condiciones de almacenamiento afectan claramente los resultados de cualquier procedimiento de laboratorio. La rabia puede ser diagnosticada en especímenes frescos (sin fijar) de varias fuentes diferentes de tejidos pero, preferentemente, se refrigeran o congelan.

Si las muestras se almacenan en solución salina con glicerol al 50%, antes de la prueba diagnóstica las muestras deben ser lavadas cuidadosamente a fondo. No se recomienda la congelación y el almacenamiento a largo plazo. A diferencia del procesamiento de tejidos frescos o congelados, la fijación con acetona no se recomienda antes de la prueba de inmuno fluorescencia directa de las muestras almacenadas en solución salina de glicerol. La elección y la manipulación de los especímenes dependen de la prueba a realizar y de la etapa de la enfermedad (1,6).

El examen de las muestras fijadas químicamente para los antígenos virales puede ser específico y sensible si se utilizan las pruebas y tejidos adecuados (21). Sin embargo, la fijación en formalina del tejido cerebral no es un método adecuado para el diagnóstico rutinario, ya que retrasa los resultados de la prueba. Si se reciben especímenes en formalina, la duración de la fijación debe ser de aproximadamente 7-14 días antes de la incrustación en parafina. Los especímenes de tejidos húmedos deben ser transferidos de formalina al etanol absoluto para el subsiguiente diagnóstico y la detección molecular del antígeno. Las inclusiones intra citoplasmáticas, típicas en el tejido cerebral fijo, se pueden detectar en las neuronas por métodos inmunohistoquímicos validados (22).

4.4 Técnicas de laboratorio para el diagnóstico post-mortem de la rabia

El diagnóstico definitivo de la rabia se puede hacer únicamente con los métodos de laboratorio adecuados. Las técnicas básicas se describen en la publicación de la OMS Las técnicas de laboratorio en la rabia (5) y el Manual de OIE de las pruebas diagnósticas y vacunas para los animales terrestres (7). Se recomienda encarecidamente la participación en la gestión de calidad rutinaria al utilizar cualquiera de las técnicas de laboratorio descritos (6).

4.4.1 Detección del antígeno vírico

La técnica de inmunofluorescencia directa es un método rápido, sensible y específico para el diagnóstico de la rabia en animales y seres humanos (5-7, 23,24), siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la rabia. Sin embargo, la precisión de la prueba depende de variables tales como la experiencia del examinador, la calidad del conjugado antirrábico y el equipamiento básico, incluyendo el microscopio de fluorescencia. 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 de amplia reacción cruzada, conjugados con isotiocianato de fluoresceína. El conjugado de diagnóstico debe ser de alta calidad, debiéndose determinar la dilución de trabajo adecuada para el rendimiento óptimo y la detección de antígenos específicos del virus.

Se Para una sensibilidad elevada de la prueba, se recomiendan las impresiones (o frotis) de muestras del tronco cerebral y del cerebelo. (6). Se pueden incluir los hipocampos (cuernos de Ammón), pero no son necesarios para un diagnóstico definitivo.

Otros métodos para la detección de los antígenos de lyssavirus, tales como el ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés) y las pruebas de inmunohistoquímica rápida directa, han proporcionado resultados replicables en varios laboratorios (6,25-28). La amplia evaluación de pruebas rápidas directas de inmunohistoquímica muestra que su sensibilidad y especificidad son, al menos, comparables a las de las pruebas de inmunofluorescencia directa, el estándar tradicional en el diagnóstico de la rabia. Esta prueba permite el análisis in situ mediante microscopía óptica y, si los reactivos empiezan a estar disponibles comercialmente, debería facilitar los estudios epidemiológicos descentralizados. El Comité recomienda seguir desarrollando las pruebas rápidas directas de inmunohistoquímica como una alternativa a la- prueba de inmunofluorescencia directa para la vigilancia descentralizada mejorada basada en el laboratorio.

Se han desarrollado pruebas de flujo lateral para la detección rápida de antígeno de virus de la rabia en condiciones de campo (29-31). Sin embargo, los procedimientos de los ensayos disponibles en el mercado no se han estandarizado ni armonizado para uso correcto ni validados de acuerdo a los estándares internacionales (5).

4.4.2 Aislamiento del virus

El virus podría tener que ser aislado para confirmar los resultados de las pruebas de detección de antígeno y para su posterior amplificación o caracterización de un aislado (5). Los virus pueden ser aislados en cultivos de células, tales como células de neuroblastoma o mediante la inoculación intracraneal en ratones. El aislamiento del virus en animales, debería ser sustituido, siempre que sea posible por métodos alternativos.

Las células del neuroblastoma murino (ej. Na C1300) son más susceptibles a aislados de campo de lyssavirus que a otras líneas celulares ensayadas (5,6). El aislamiento del virus en el cultivo celular de neuroblastoma es, como mínimo, tan eficiente como la inoculación en animales, especialmente para cantidades pequeñas de virus. El aislamiento en cultivo celular, también reduce el tiempo requerido para el diagnóstico, desde 10-21 días con la prueba de la inoculación en ratón hasta tan sólo 1-2 días. Sin embargo, si las condiciones no son las óptimas, tal como un cerebro descompuesto, se pueden obtener falsos negativos. Cuando no hay ni instalaciones para el cultivo celular ni métodos moleculares disponibles, puede utilizarse la inoculación animal. Si se requiere una respuesta rápida, los ratones lactantes (<3 días de edad) son preferibles a los ratones destetados o ratones adultos, ya que son más susceptibles que los animales de mayor edad. El período de observación puede acortarse mediante un examen de anticuerpos fluorescentes de los cerebros de los ratones sacrificados, inoculados 14-21 días (o más) después de la inoculación o cuando aparezcan los signos clínicos.

4.4.3 Detección de ARN vírico

Los métodos moleculares, tales como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y otras técnicas de amplificación, están desempeñando un papel cada vez más importante en muchos países, pero no se recomiendan actualmente para el diagnóstico post-mortem rutinario de la rabia si el tejido cerebral está disponible, situación en la que se debe usar la prueba de inmunofluorescencia directa (5). Sin embargo, se pueden utilizar técnicas moleculares para estudios epidemiológicos en laboratorios con procedimientos estrictos de control de calidad y con experiencia y conocimientos en el uso de esas técnicas; también pueden utilizarse para el diagnóstico ante-mortem en los seres humanos. Se recomienda encarecidamente el uso de controles positivos o controles durante el proceso.

4.5 Técnicas para el diagnóstico intra-vitam de la rabia en los seres humanos

Mientras el paciente sigue con vida (2,32) se pueden utilizar muchos métodos de laboratorio para confirmar un caso clínico de rabia. Sin embargo, se desaconseja encarecidamente el uso de técnicas de intra - vitam para el diagnóstico de la rabia en animales. La sensibilidad de cada técnica para el diagnóstico de la rabia puede ser muy variable dependiendo de la etapa de la enfermedad, el estado inmunológico, la excreción viral intermitente y la formación del personal técnico. Aunque un resultado positivo validado es indicativo de la rabia, un resultado negativo no necesariamente descarta la infección. No se recomienda tomar una muestra de cerebro por biopsia exclusivamente para el diagnóstico de la rabia, pero puede ser útil una vez obtenida (6,10). El diagnóstico de la rabia en un paciente con sospecha de haber contraído la enfermedad es valiosa por varios motivos, entre ellos: la caracterización específica del agente causal y de la posible fuente de infección, sobre todo cuando se carece de un historial de exposición a un animal; identificación durante la investigación de otras personas que puedan haber estado expuestos al mismo animal; la aplicación de las medidas adecuadas de control de infección para prevenir la exposición por contacto con el paciente; la administración de la profilaxis post-exposición para personas expuestas a las secreciones infecciosas del paciente; cierre del caso y servicios de apoyo emocional a miembros de la familia; consideración de las opciones terapéuticas experimentales; monitoreo de la carga viral y la respuesta del paciente si se lleva a cabo el tratamiento; técnicas menos invasivas para documentar la carga humana de la enfermedad, dada la poca frecuencia de las autopsias; y, si las pruebas son negativas, la indicación de otro agente infeccioso.

4.5.1 Detección del antígeno vírico

Los antígenos virales pueden ser detectados con la prueba de inmunofluorescencia directa en muestras de biopsia de la piel o folículos pilosos de pacientes

con rabia clínica (33). Los resultados, son independientes del estado de anticuerpos del paciente y los especímenes pueden ser positivos durante la fase temprana de la enfermedad. Las muestras de piel se toman de la zona de la nuca, con folículos pilosos que contengan nervios periféricos.

Puede ser necesario el examen de varias secciones para detectar los antígenos virales en torno a 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 no se puede practicar en cualquier entorno, ya que se requiere un criostato para preparar cortes congelados de piel; de ser así, debe ser reemplazada por la detección de ARN viral (6, 12, 18, 34). La prueba de anticuerpos fluorescentes de impresiones corneales, en la mayoría de los entornos clínicos, es raramente fiable y no se recomienda como una prueba de rutina, debido al riesgo de la escarificación de la córnea, especialmente en pacientes con encefalitis y no rabia. Se han desarrollado métodos inmunocromatográficos para detectar antígeno de rabia directamente en la saliva o en el tejido cerebral de los animales (29-31) pero, todavía requieren estandarización y un control de calidad riguroso.

4.5.2 Detección de anticuerpos víricos

Los anticuerpos neutralizantes en el suero de los pacientes no vacunados o en el líquido cefalorraquídeo, se pueden medir con una prueba de neutralización del virus, incluyendo la prueba rápida de inhibición con fluorescencia de foco y la prueba de neutralización del virus con anticuerpos fluorescentes (27,35-37). Si los anticuerpos neutralizantes del virus están presentes en el suero, suelen aparecer, como promedio, 7-8 días después de los síntomas clínicos. Los anticuerpos virales se encuentran en el líquido cefalorraquídeo con poca frecuencia, dependiendo, en parte, de la etapa clínica de la enfermedad. Los títulos de anticuerpos contra la glicoproteína de la rabia medidos por ELISA, se correlacionan bien con los medidos por neutralización del virus, y ELISA es más fácil de realizar de forma rutinaria (27,35). La detección rápida de anticuerpos (inmunoglobulinas G y M) frente a otros antígenos virales, (ej. la nucleoproteína), también puede ser útil, ya que pueden aparecer antes que los anticuerpos neutralizantes (12).

4.5.3 Detección de ARN vírico

Los métodos de detección molecular son sumamente sensibles para el diagnóstico (1-3,5,10,11,14-18,24,32,38-42), aunque, al igual que todos los métodos de laboratorio, requieren estandarización y un control de calidad exigente. El ARN del Lyssavirus se puede detectar y amplificar no sólo a partir de tejido cerebral, sino también de otros fluidos biológicos y muestras de tejido (ej. saliva, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, piel, orina concentrada y los folículos pilosos). Series de muestras de, por ejemplo, saliva y orina deben ser analizadas, ya que el virus se excreta de forma intermitente.

4.5.4 Aislamiento del virus

El virus se aísla preferentemente a partir de muestras biológicas del cerebro, la saliva u otras muestras en las que sea altamente probable que se detecten (1-7). La tasa de éxito depende en parte del estado inmunológico del paciente (se obtienen resultados más positivos en aquellos sin anticuerpos), la intermitencia de la excreción vírica y el número de pasajes consecutivos en el cultivo celular. Los especímenes líquidos o hisopos, deben ser congelados después de la recogida, habiendo expulsado el contenido del hisopo en el substrato de recogida. Bajo ninguna circunstancia se deben añadir conservantes al medio de recogida. Puede darse el caso de que los especímenes no contengan ningún virus infeccioso, incluso durante la etapa tardía de la enfermedad.

4.6 Identificación del virus con técnicas moleculares: consideraciones epidemiológicas

Se han comparado miles de lyssavirus aislados con técnicas moleculares a partir de seres humanos, animales domésticos y fauna silvestre, dando lugar a la identificación básica y la clasificación de lyssavirus y a la demostración de que, los aislados víricos de una determinada zona geográfica o especie, tienen secuencias genéticas únicas. En la mayoría de los casos, estas diferencias pueden utilizarse para identificar a los principales animales hospederos (ej. murciélagos, perros, zorros) y para inferir la fuente de infección cuando se carece de un historial definitivo de la exposición (1-3,5,10-12,14-17,29,32,33,38-42).

4.7 Referencias

1. Barrat J et al. Rabies diagnosis. *Developments in Biologics* (Basel), 2006,125:71-77.
2. Dacheux L et al. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e765.
3. Dürr S et al. Rabies diagnosis for developing countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(3):e206.
4. Fooks AR et al. Emerging technologies for the detection of rabies virus: challenges and hopes in the 21st century. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3(9):e530.
5. Meslin FX et al., eds. *Laboratory techniques in rabies, 4th ed.* Geneva, World Health Organization, 1996.
6. Orciari LA, Rupprecht CE. Rabies. In: Versalovic J et al., eds. *Manual of clinical microbiology*, 10th ed. Washington DC, ASM Press, 2011:1470-1478. 7.

7. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*, 6th ed. Paris, World Organisation for Animal Health, 2011 (<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual>).
8. *WHO collaborating centres database and portal*. Geneva, World Health Organization (<http://apps.who.int/whocc/>).
9. *Reference experts and laboratories*. Paris, World Organisation for Animal Health (<http://www.oie.int/our-scientific-expertise/references-laboratories/list-of-laboratories/>).
10. Rupprecht CE, Hemachudha T. Rabies. In: Scheld M, Whitley RJ, Marra C, eds. *Infections of the central nervous system*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004:243–259.
11. Feder HM et al. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. *Current Infectious Disease Reports*, 2012, 14:408–422.
12. Petersen BW, Rupprecht CE. Human rabies epidemiology and diagnosis. In: Tkachev S, ed. *Non-flavivirus encephalitis*. Rijeka, InTech, 2011.
13. Laothamatas J et al. MR imaging in human rabies. *American Journal of Neuroradiology*, 2003, 24:1102–1109.
14. Mallawa M et al. Rabies encephalitis in a malaria-endemic area of Malawi, Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13:136–139.
15. Madhusudana SN, Sukumaran SM. Antemortem diagnosis and prevention of human rabies. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2008, 11(1):3–12.
16. Wacharapluesadee S, Hemachudha T. Ante- and post-mortem diagnosis of rabies using nucleic acid-amplification tests. *Expert Review of Molecular Diagnosis*, 2010, 10(2):207–218.
17. Picard-Meyer E et al. Use of filter paper (FTA) technology for sampling, recovery and molecular characterisation of rabies viruses. *Journal of Virological Methods*, 2007, 140(1–2):174–182.
18. Dacheux L et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47(11):1410–1417.
19. *Shipping guidelines for hazardous goods*. Montreal, Quebec, International Air Transport Association (www.iata.org/whatwedo/cargo/dangerous_goods/pages/infectious_substances.aspx).
20. *Guidance on the regulations for transport of infectious substances 2007–2008*. Geneva, World Health Organization. (www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_EPR_2007_2cc.pdf).
21. Coertse J et al. A case study of rabies diagnosis from formalin-fixed brain material. *Journal of the South African Veterinary Association*, 2011, 82(4):250–253.
22. Stein LT et al. Immunohistochemical study of rabies virus within the central nervous system of domestic and wildlife species. *Veterinary Pathology*, 2010, 47(4):630–633.

23. Robardet E et al. 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. *Journal of Virological Methods*, 2011, 177:15–25.
24. Rudd RJ et al. A need for standardized rabies-virus diagnostic procedures: effect of cover-glass mountant on the reliability of antigen detection by the fluorescent antibody test. *Virus Research*, 2005, 111(1):83–88.
25. Lembo T et al. Evaluation of a direct, rapid immunohistochemical test for rabies diagnosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12(2):310–313.
26. Madhusudana SN et al. Evaluation of a direct rapid immunohistochemical test (dRIT) for rapid diagnosis of rabies in animals and humans. *Virologica Sinica*, 2012, 27(5):299–302.
27. Welch RJ et al. An evaluation of two commercially available ELISAs and one in-house reference laboratory ELISA for the determination of human anti-rabies virus antibodies. *Journal of Medical Microbiology*, 2009, 58(6):806–810.
28. Xu G et al. WELYSSA: a simple tool using mouse monoclonal antibodies for the detection of lyssavirus nucleocapsid in rabies suspected specimens. *Developments in Biologics* (Basel), 2008, 131:555–561.
29. Kasempimolporn S et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test strip for detection of rabies virus in dog saliva samples. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2011, 23(6):1197–1201.
30. Markotter W et al. Evaluation of a rapid immunodiagnostic test kit for detection of African lyssaviruses from brain material. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 2009, 76(2):257–262.
31. Servat A et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic diagnostic test for the detection of rabies from brain material of European mammals. *Biologicals*, 2012, 40(1):61–66.
32. Hemachudha T, Wacharapluesadee S. Ante-mortem diagnosis of human rabies. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1085–1086.
33. Crepin P et al. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36 (4):1117–1121.
34. Macedo CI et al. Diagnosis of human rabies cases by polymerase chain reaction of neck-skin samples. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2006, 10(5):341–345.
35. Feysaguet M 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):2244–2251.
36. Nishizono A et al. Evaluation of an improved rapid neutralizing antibody detection test (RAPINA) for qualitative and semiquantitative detection of rabies neutralizing antibody in humans and dogs. *Vaccine*, 2012, 30 (26):3891–3896.

37. Wright E et al. A robust lentiviral pseudotype neutralisation assay for in-field serosurveillance of rabies and lyssaviruses in Africa. *Vaccine*, 2009, 27(51):7178–7186.
38. Hughes GJ et al. Evaluation of a TaqMan PCR assay to detect rabies virus RNA: influence of sequence variation and application to quantification of viral loads. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, 42:299–306.
39. Wacharapluesadee S et al. Development of a TaqMan real-time RT-PCR assay for the detection of rabies virus. *Journal of Virological Methods*, 2008, 151:317–320.
40. Wacharapluesadee S et al. Comparative detection of rabies RNA by NASBA, real-time PCR and conventional PCR. *Journal of Virological Methods*, 2011, 175(2):278–282.
41. Wacharapluesadee S et al. Detection of rabies viral RNA by TaqMan real-time RT-PCR using non-neural specimens from dogs infected with rabies virus. *Journal of Virological Methods*, 2012, 184(1–2):109–112.
42. Wakeley PR et al. Development of a real-time, TaqMan reverse transcription-PCR assay for detection and differentiation of lyssavirus genotypes 1, 5, and 6. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43:2786–2792.

5. Gestión de los pacientes antes y después de la muerte

5.1 Sobrevivientes de la rabia y protocolos de tratamiento

Aunque la rabia se considera una enfermedad mortal, se ha registrado supervivencia en los últimos decenios, particularmente en casos relacionados con las variantes de murciélago (1). Tras el tratamiento exitoso en el año del 2004 de un adolescente en los EE.UU., con el protocolo de Milwaukee (2), se ha intentado, aún que con poco éxito, tratar a los pacientes de la rabia tanto en los EE.UU. como en algunos países de América del Sur. (3).

Al considerar una posible modalidad de tratamiento para los pacientes de la rabia, se deberán tener en cuenta las siguientes observaciones (1).

- La rabia no siempre es mortal en los animales; sin embargo, muy pocos seres humanos se han recuperado de la enfermedad.
- Actualmente, no es posible predecir qué pacientes son propensos a recuperarse.
- Todos los sobrevivientes, con o sin tratamiento, tuvieron una vigorosa respuesta inmune temprana.
- Se deben fomentar los estudios para identificar los protocolos de manejo del paciente, los procedimientos para la inmunomodulación y los nuevos medicamentos, incluidos los medicamentos antivirales.
- La seguridad del tratamiento humano y el hecho de no dañar aún más al paciente, deben ser demostrados.

5.2 El manejo clínico de los pacientes con rabia

Los pacientes permanecen conscientes y a menudo se dan cuenta de la naturaleza de su enfermedad y, por lo general, están muy agitados, sobre todo cuando la excitación es predominante. Además, a menudo están aislados a causa de la percepción del riesgo de transmisión del virus a través del contacto. Los pacientes con rabia confirmada deben recibir la sedación y la atención adecuadas en un centro médico apropiado, preferiblemente en una habitación privada, con adecuado apoyo emocional y físico. Las dosis intravenosas repetidas de morfina o benzodiacepinas son eficaces para aliviar la grave agitación, la ansiedad y los espasmos fóbicos que afectan a los pacientes con rabia furiosa (1). Una vez que se ha diagnosticado rabia furiosa, deben evitarse los procedimientos invasivos, y el paciente debe ser atendido en una zona tranquila y privada, sin corrientes de aire. En vista de la inevitabilidad de la muerte en la mayoría de los casos, el tratamiento debe centrarse en la comodidad, con sedación profunda (barbitúricos, morfina) y una vez que el diagnóstico es confirmado (1), evitar la intubación y cualquier medida de soporte vital (1).

5.3 Transmisión a través de un trasplante de órganos

El virus rábico está presente en muchos tejidos en las etapas terminales de la enfermedad. Se debe tener precaución antes de trasplantar órganos de personas que han muerto con síntomas y signos neurológicos, ya que se han registrado varios casos de rabia debido al trasplante de órganos y tejidos (4, 5). El diagnóstico de infecciones comunes o con un alto índice de mortalidad debe sopesarse con la urgencia del trasplante de un órgano viable. Las enfermedades raras no serán identificadas hasta que las técnicas estén disponibles. El trasplante de córnea, que es común en los países en vía de desarrollo, deberá realizarse con precaución.

5.4 Recomendaciones para el personal de salud y familiares de los pacientes

El cuidado de las personas con diagnóstico de rabia puede crear ansiedad entre el personal médico y de enfermería, así como en los medios de comunicación y en el público. Si se emplean las precauciones de rutina, sobre todo durante la intubación y la succión, la rabia humana no representa, para el personal de salud, más riesgo que la mayoría de las infecciones bacterianas o virales.

Se deberá proporcionar profilaxis post-exposición al personal de salud que se considere en situación de riesgo después de una evaluación minuciosa, recordándoles la importancia de adherirse a prácticas de control de infección, tal como se recomienda para todas las enfermedades infecciosas. Los hospitales que están propensos a recibir pacientes rábicos pueden considerar la opción de administrar la vacunación pre-exposición para el personal sanitario involucrado en su manejo.

A veces, puede ser necesario inmunizar a las parejas de los pacientes, ya que el contacto íntimo y las relaciones sexuales durante las primeras etapas de la enfermedad, tienen riesgo de transmisión.

5.5 Manejo de los cuerpos de pacientes fallecidos por rabia

El cuerpo de un paciente muerto presuntamente por rabia debe ser etiquetado como infeccioso. Sin embargo, el riesgo de transmisión a otros es mínimo si se toman las precauciones normales. Aunque la sangre no contiene el virus, éste está presente en muchos tejidos y fluidos, tales como los del sistema nervioso central y las glándulas salivales (1). Si se realiza el embalsamamiento o autopsia, estos actos deben efectuarse con sumo cuidado, manteniendo las debidas precauciones y empleando equipos de protección personal. Los tejidos y fluidos corporales deben eliminarse de la misma forma que se hace para otras enfermedades infecciosas. El cuerpo del difunto debe ser enterrado o incinerado en función de su práctica religiosa.

5.6 Referencias

1. Hemachudha T et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 2013, 12(5):498–513.
2. Willoughby RE et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:2508–2514.
3. Jackson AC. Therapy of human rabies. *Advances in Virus Research*, 2011,79:365–375.
4. Srinivasan A et al. Transmission of rabies from an organ donor to four transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:1103–1111.
5. Maier T et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantation from a donor infected with rabies virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(8):1112–1119.

6. Vacunas e inmunoglobulina antirrábica para los seres humanos

Desde que hace más de cuatro décadas se desarrollaran las vacunas concentradas contra la rabia con base en huevos con embriones (denominados conjuntamente como CCEEVs) y cultivo celular purificado, éstas han demostrado ser seguras y eficaces en la prevención de la rabia. Estas vacunas están destinadas a la profilaxis pre-y post-exposición y se han administrado a millones de personas en todo el mundo (1). La rápida administración de CCEEVs después de la exposición conjuntamente con el manejo adecuado de las heridas y la administración simultánea de inmunoglobulinas antirrábicas es casi siempre eficaz en la prevención de la rabia, incluso después de la exposición de alto riesgo (1) (véase también el punto 8).

6.1 Tipos de vacunas

6.1.1 Vacunas antirrábicas producidas a partir de cultivos celulares y huevos embrionados

Las CCEEV contienen virus de la rabia que se han propagado en sustratos celulares, tales como las células diploides humanas, las células Vero, las células primarias de embrión de pollo o los huevos de pato con embriones. Las vacunas desarrolladas recientemente con base en embrión de pollo y células Vero, son tan seguras y efectivas como las vacunas de células diploides humanas y menos costosas.

Después del crecimiento en cultivo celular (o huevo embrionario), la cosecha viral se concentra, purifica, inactiva y liofiliza. En algunas CCEEV, se utiliza albúmina humana o gelatina procesada como estabilizador. Las vacunas contra la rabia no se suministran en viales multidosis para la inyección intramuscular y, las precalificadas por la OMS, no contienen conservantes tales como el tiomersal. El período de validez de estas vacunas es \geq a 3 años, siempre y cuando se almacenen a entre 2-8° C y sean protegidas de la luz solar. Después de la reconstitución con el diluyente estéril, las vacunas deben ser usadas inmediatamente o, dentro de las 6 horas posteriores, si se mantienen a la temperatura correcta (1), ya que los viales de vacuna antirrábica, parcialmente utilizados, podrían contaminarse.

Según lo establecido por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (2), las vacunas antirrábicas para los seres humanos deben cumplir con las recomendaciones de la OMS para la caracterización, producción y control. En la actualidad, las recomendaciones de la OMS se aplican solamente a las vacunas antirrábicas inactivadas producidas en cultivo celular o huevos con embriones.

6.1.2 Vacunas de tejido nervioso

Las vacunas producidas a partir de tejido nervioso inducen reacciones adversas más graves y son menos inmunogénicas que las CCEEV. Desde el año 1984, la OMS ha recomendado la suspensión de la producción y uso de vacunas de tejido nervioso y su sustitución por CCEEV. Muchos países en desarrollo han seguido esta recomendación (véase más adelante la lista de los países y las fechas en que se llevó a cabo la interrupción) y cumplen con sus requisitos para los productos biológicos antirrábicos, bien sea importando las vacunas, o desarrollando o adquiriendo la tecnología necesaria para la producción de CCEEV. En unos pocos países, principalmente en Asia y América Latina, las poblaciones en alto riesgo de contraer la rabia, aún dependen de las vacunas derivadas a partir de tejidos nerviosos de animales para la profilaxis post-exposición. Ecuador y Perú en América Latina y Myanmar y Pakistán en Asia, están investigando alternativas a las vacunas de tejido nervioso que sean asequibles y sostenibles.

Este Comité, una vez más recomienda encarecidamente que se descontinúe la producción y la administración de vacunas producidas a partir de tejidos del sistema nervioso central de los animales, incluyendo el de cerebro de ratón lactante, reemplazándolas por CCEEV. Se ha desarrollado una estrategia de cuatro pasos (3) para reemplazar a la vacuna de tejido nervioso por las vacunas antirrábicas modernas producidas en cultivos celulares o huevos con embriones, la que adjunta como Anexo 3 del presente informe.

Región, país y año de discontinuación del uso de vacunas de tejido nervioso

El Sudeste Asiático (1987–2011)

- Bangladesh (2011)
- Bután (1995)
- La India (2004)
- Indonesia (1992)
- Nepal (2006)
- Sri Lanka (1995)
- Tailandia (1987)

Región del Pacífico Occidental (1997–2007)

- Camboya (2005)
- China (1990)
- República Democrática Popular de Lao (2005)
- Filipinas (1997)
- Vietnam (2007)p

Región de las Américas (2002–2009)

- Brasil (2002)
- Chile (2003)
- República Dominicana (2009)
- El Salvador (2009)
- México (1995)
- Nicaragua (2005)
- Paraguay (2006)

6.2 Precalificación de la OMS de las vacunas antirrábicas humanas

Las vacunas suministradas a través de los organismos de las Naciones Unidas, como UNICEF, deben ser precalificadas por la OMS. Éste es un procedimiento establecido, iniciado voluntariamente por los fabricantes de vacunas, para la evaluación inicial y continua por parte de la OMS de las vacunas autorizadas a nivel nacional. Después de la precalificación inicial, los productos se revisan periódicamente para asegurar que su calidad continúa. Un procedimiento revisado de precalificación de vacunas por la OMS fue aprobado por el Comité de Expertos de la OMS sobre Estandarización Biológica, en octubre de 2010, estando en vigor desde el 1 de Febrero del 2012 (4).

Las autoridades reguladoras nacionales pueden asumir la responsabilidad del control regulatorio de una vacuna, pero como requisito previo para la precalificación, una vacuna debe tener licencia en el país de elaboración. La precalificación de la OMS garantiza la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas y su idoneidad para el uso en los programas nacionales de inmunización en los países de bajos y medianos ingresos. Las características de la vacuna deben ser las adecuadas para su uso en tales programas con respecto a, por ejemplo, potencia, estabilidad térmica, presentación, etiquetado y volumen de la cadena de frío. El productor debe entonces cumplir con los estándares internacionales de calidad y cumplir con los estándares internacionales de buenas prácticas de fabricación.

La precalificación implica una revisión del proceso de producción y de los procedimientos de control de calidad, poniendo a prueba la consistencia de lotes, una auditoría por parte de la OMS de las instalaciones de fabricación con observadores de la autoridad nacional responsable de la reglamentación, garantía de aceptabilidad continua y revaluaciones a intervalos regulares. Se controla el cumplimiento continuo.

En 2012, solo se precalificaron tres vacunas antirrábicas 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. La lista, que se actualiza siempre que sea necesaria, se puede encontrar

en http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/prequalification_vaccine_list_en/en/.

El Comité de la OMS fomenta la participación de los fabricantes de vacunas antirrábicas en el proceso de precalificación de la OMS así como la compra por parte de los Estados Miembros de las vacunas precalificadas por la OMS.

6.3 Requisitos para las vacunas antirrábicas para uso humano

6.3.1 Requisitos de potencia, pruebas y estándares

La potencia mínima aceptable de CCEEV es 2,5 unidades internacionales (UI) por dosis intramuscular, según lo determinado en la prueba de potencia de protección del ratón (5,6). Se están explorando ensayos alternativos basados en la neutralización del suero (7), ELISAs (8), un número menor de animales (9), el desafío periférico (10) y otros (11). La eficacia de estas pruebas alternativas se debe establecer en estudios multicéntricos realizados por los centros colaboradores de la OMS, las autoridades nacionales de reglamentación y los laboratorios de control, ello en colaboración con los fabricantes.

Para la estandarización de la prueba de protección del ratón y los ensayos *in vitro* para el contenido glicoproteínico se utiliza el estándar internacional para la vacuna contra la rabia. En el año 2008, una vacuna candidata se calibró contra el quinto estándar internacional en un estudio de colaboración y se convirtió en el sexto estándar internacional para la vacuna contra la rabia. Cuando se utiliza en las pruebas de protección de ratón, este estándar contiene 8 UI por ampolla, es decir, 8 UI / ml, cuando se reconstituye en 1 ml de agua destilada. Otras unidades, tales como los inmunoensayos enzimáticos y los ensayos de inmunodifusión radial simple se utilizan en ensayos *in vitro*, para determinar el contenido de antígeno glicoproteína del virus de la rabia (12).

6.3.2 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 2). Los genomas Lyssavirus varían considerablemente. El virus de la rabia es el virus causante más común de la rabia humana y el único virus utilizado hasta la fecha en las vacunas. Las vacunas actuales pueden no proteger contra lyssavirus distintos de aquellos en el filo grupo I (véase la sección 2). Las cepas de virus utilizadas para las vacunas deben seleccionarse cuidadosamente, así como la identidad antigénica de las cepas del virus. Tanto la identidad y como la pureza de las líneas celulares utilizadas para la producción deben ser evaluadas periódicamente. Se recomienda la caracterización genética a través de la secuenciación completa del genoma de cepas del virus de la vacuna.

Los principios generales para la evaluación no clínica y clínica de las vacunas antirrábicas inactivadas han sido publicadas por la OMS (4). Las pruebas preclínicas son un requisito previo para el inicio de los 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 profilaxis pre y post-exposición, con diferentes esquemas de vacunación y vías de administración, el inicio, el alcance y la duración de la protección, así como la necesidad y 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 (13) y a aquellos para el diseño, realización y análisis de los ensayos clínicos de la vacuna, que se describen en las Directrices de la OMS para la evaluación clínica de las vacunas (4). Todos los ensayos clínicos deberán ser aprobados por la autoridad nacional de reglamentación pertinente.

6.4 Vías de administración de la vacuna

Las vacunas antirrábicas actuales se producen como dosis individuales para inyección intramuscular. Las CCEEV reconstituidas con 0,5 o 1 ml de disolvente en un vial de mono dosis intramuscular con una potencia \geq a 2,5 UI / dosis, pueden utilizarse para la profilaxis tanto pre-exposición como post-exposición.

No obstante, el costo de las vacunas basadas en el cultivo de células para la administración intramuscular limita su uso generalizado en muchas áreas donde la rabia está presente. La administración intradérmica de estas vacunas es una alternativa igual de segura e inmunogénica. Sólo se requieren uno o dos viales de vacuna para terminar un ciclo completo de la profilaxis post-exposición 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 (14-18). No hay evidencia de que las vacunas administradas por vía intradérmica deban ser más potentes que las recomendadas para la administración intramuscular (3, 19, 20). La vacunación intradérmica produce una respuesta inmune equivalente con una dosis más baja, por lo tanto, ahorrando vacuna en la profilaxis pre- y post-exposición. Se debe impartir la capacitación apropiada para asegurar la instilación intradérmica completa de la vacuna y para evitar una inyección subcutánea accidental. Una dosis intradérmica de 0,1 ml por sitio representa desde una quinta hasta una décima parte de la dosis intramuscular, dependiendo de su volumen después de la reconstitución. Aunque los títulos de anticuerpos son más altos y más sostenidos después de la inyección intramuscular, ambas rutas inducen respuestas de memoria rápidas en la inmunización de refuerzo. La vacunación intradérmica no se recomienda en individuos inmunocomprometidos (21, 22), ya que la enfermedad subyacente parece alterar el transporte de células dendríticas presentadoras de antígeno a ganglios linfáticos de drenaje y, con ello, la magnitud de la respuesta de anticuerpos.

Una vez abiertos, los viales deben ser almacenados durante no más de 6 horas, lo cual conlleva a desperdiciar vacuna, especialmente en los centros donde el número de pacientes inyectados diariamente es pequeño. Sin embargo, la administración intradérmica sigue siendo rentable, tanto para las profilaxis pre-exposición como post-exposición (23).

Sólo dos de las tres vacunas precalificadas por la OMS, la antirrábica purificada de células Vero y las vacunas purificadas de células de embrión de pollo, han demostrado ser seguras y eficaces cuando se administran por vía intradérmica a una dosis de 0,1 ml en un régimen de profilaxis pre-exposición o post-exposición recomendado por la OMS.

Los fabricantes de vacunas deben proporcionar evidencia clínica de que los nuevos productos son inmunogénicos, eficaces y seguros cuando se administran por vía intradérmica. La administración debe cumplir con las orientaciones de la OMS para esa vía y contar con la aprobación previa de las autoridades sanitarias nacionales. En particular, la vacuna debería haber sido comparada con una vacuna de inmunogenicidad, eficacia y seguridad constataada, haber sido sometida a análisis serológicos con la prueba rápida de inhibición de focos fluorescentes y, los resultados, haber sido publicados en una revista internacional, evaluada por especialistas.

En los países donde la administración intradérmica es una vía aprobada para la profilaxis pre o post-exposición, los fabricantes de aquellas vacunas que se ha demostrado son seguras y eficaces cuando se administran por esta vía, deberán registrar su producto para uso intradérmico y declarar en el prospecto del producto que su vacuna puede ser utilizada por vía intradérmica.

6.5 Reacciones adversas tras la inmunización activa

Por lo general, las CCEEVs 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 (24). El eritema transitorio de menor importancia, el dolor o inflamación en el sitio de la inyección, en particular después de la administración intradérmica de una dosis de refuerzo, puede ocurrir en un 35-45% de las personas vacunadas. Los efectos adversos sistémicos leves, tales como fiebre transitoria, dolor de cabeza, mareos y síntomas gastrointestinales, se han observado en un 5-15% de las personas vacunadas. Los efectos adversos graves son poco frecuentes e incluyen el síndrome de Guillé-Barre y reacciones alérgicas (25).

6.6 Duración de la inmunidad

Las CCEEVs establecen memoria inmunológica que, presumiblemente, persiste durante la vida del individuo, incluso después de disminuir los títulos de anti-

cuerpos neutralizantes. Datos clínicos confirman que las personas vacunadas responden a la vacunación de refuerzo (26-28), incluso aunque el curso inicial de la profilaxis pre- o post-exposición se haya administrado años antes, con independencia 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 las dosis de refuerzo periódicas de la vacuna no son necesarias después de la primera vacunación contra la rabia (29,30), excepto como una precaución adicional para las personas cuya ocupación los pone en riesgo continuo o frecuente exposición (ver sección 8.4). Sin embargo, todos los individuos vacunados que posteriormente sean expuestos a la rabia, de acuerdo con la definición de exposición de la OMS, deben recibir un curso abreviado de profilaxis post-exposición, según se especifica en la sección 8.

6.7 Vacuna contra la rabia y fracasos de profilaxis post-exposición completa

Los fracasos de la profilaxis post-exposición, es decir, cuando un paciente muere a pesar de haber recibido el protocolo correcto en el momento oportuno, son muy poco frecuentes entre los aproximadamente 20 millones de personas que reciben profilaxis post-exposición anualmente. Aunque es cierto que estos casos están sub notificados, sólo se han registrado unos pocos, todos ellos en países en vía de desarrollo y, en la mayoría de ellos, hubo desviaciones del protocolo de profilaxis recomendado por la OMS (31,32). La mayoría de las desviaciones del protocolo recomendado que conducen a la muerte son: retraso en la búsqueda de la profilaxis de la rabia; falta de administración o administración inadecuada de inmunoglobulina antirrábica (por ejemplo no inyectando en todos y cada uno de los lugares de mordedura); falta de atención primaria o cura inadecuada de las heridas y/o una vacuna contra la rabia de mala calidad (33).

6.8 Las inmunoglobulinas antirrábicas

Con el fin de prevenir el desarrollo de la rabia, las personas no previamente vacunadas o no vacunadas completamente, con una exposición al virus rábico de categoría III, o con exposición en categoría II si están severamente inmunocomprometidos (ej. pacientes con SIDA o receptores de trasplantes), deben recibir una vacuna eficaz contra la rabia e inmunoglobulina antirrábica (34). Las inmunoglobulinas antirrábicas deben administrarse preferentemente en la zona de la herida y su alrededor para neutralizar el virus de la rabia que pueda seguir presente (véase la sección 8).

Hay tres clases de producto biológico disponibles para la inmunización pasiva: la inmunoglobulina humana de la rabia, la inmunoglobulina antirrábica equina y fragmentos F (ab ') 2 altamente purificados producidos a partir de inmunoglobulina equina (35). En esta última preparación, la eliminación del frag-

mento Fc podría reducir las funciones inmunológicas de la preparación de anticuerpos, incluyendo su inmunogenicidad y así la reactogenicidad del producto.

La segunda preparación estándar internacional de inmunoglobulina humana se mantiene en el Laboratorio Internacional de la OMS de Normas Biológicas, en el Instituto Nacional de Estándares y Control Biológico, Potters Bar, Hertfordshire, Reino Unido, desde donde se distribuye a petición (12). El suero actual de referencia 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 en los tejidos circundantes a la zona de la herida. La inmunoglobulina humana se debe administrar en dosis de 20 UI / kg de peso corporal, mientras que la inmunoglobulina equina tiene una vida más corta en los seres humanos, requiriéndose 40 UI / kg de peso corporal. La inmunoglobulina equina es bastante más barata que el producto humano y la mayoría de las nuevas preparaciones equinas son potentes, altamente purificados y seguros, con pocos efectos 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.

No se recomiendan las pruebas cutáneas antes de la administración de la inmunoglobulina antirrábica equina, ya que este tipo de pruebas son deficientes a la hora de pronosticar efectos adversos graves y no deberían servir de base para no dar la inmunoglobulina equina si ésta fuese necesaria. La inmunoglobulina equina debe administrarse bajo condiciones que permitan controlar una reacción anafiláctica.

Las inmunoglobulinas antirrábicas escasean en todo el mundo. Nuevas tecnologías pueden llevar al uso de anticuerpos monoclonales en la profilaxis post-exposición. La OMS ha recomendado el uso de “cócteles” de anticuerpos monoclonales que contienen al menos dos anticuerpos contra el virus de la rabia, como alternativas para las inmunoglobulinas antirrábicas en la profilaxis post-exposición (36). Actualmente, se está evaluando la seguridad y eficacia clínica de un cóctel de anticuerpos monoclonales humanos (37), y la OMS está diseñando un cóctel de anticuerpos monoclonales de ratón humanizado para uso en profilaxis post-exposición para países en desarrollo (38). Se han otorgado licencias para la comercialización de los anticuerpos monoclonales de la OMS a un número de productores y, uno de ellos, inició en el año 2012, una evaluación clínica de fase I de un cóctel. Por lo tanto, se espera que estos productos estén disponibles en el futuro cercano.

6.9 Referencias

1. WHO position paper on rabies vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85:309–320.
2. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report, Annex 2.* Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, No. 941).

3. *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 (WHO/HTM/NTD/NZD/2010.1) (http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf).
4. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-third report, Annex 1*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 924). (http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_revision2010/en/index.html).
5. Seligmann EB Jr. Laboratory techniques in rabies: the NIH test for potency. *Monograph Series*. Geneva, World Health Organization, 1973, 23:279-286
6. Wilber LA, Aubert MFA. The NIH test for potency. In: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, eds. *Laboratory techniques in rabies*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 1996:360-368.
7. Kamphuis E et al. Potency testing of inactivated rabies vaccines using a serological method. *Developments in Biologics (Basel)*, 2012, 134:23-27.
8. Nimmagadda SV et al. Recombinant diabody-based immunocapture enzyme-linked immunosorbent assay for quantification of rabies virus glycoprotein. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010, 17:1261-1268.
9. de Moura WC et al. Potency evaluation of rabies vaccine for human use: the impact of the reduction in the number of animals per dilution. *Journal of Virological Methods*, 2009, 158:84-92.
10. Wunderli PS et al. The rabies peripheral challenge test: more accurate determination of vaccine potency. *Vaccine*, 2006, 24:7115-7123.
11. Stokes W 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, 40:369-381.
12. National Institute for Biological Standards and Control. *WHO international standard. Sixth international standard for rabies vaccine* (NIBSC code: 07/162. Instructions for use, Version 1.0, dated 10/11/2008) (http://www.nibsc.ac.uk/products/biological_reference_materials/product_catalogue/detail_page.aspx?catid=07/162).
13. *WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs. Sixth report, Annex 3*. Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850).
14. Warrell MJ et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet*, 1985, i:1059-1062.
15. *WHO Expert Committee on Rabies. Eighth report*. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 824).
16. Briggs DJ et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78:693-698.

17. Quiambao BP et al. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine*, 2005, 23:1709–1714.
18. Ambrozaitis A et al. 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, 24:4116–4121.
19. Beran J et al. Potency requirements of vaccines administered intradermally using the Thai Red Cross regimen: investigation of the immunogenicity of serially diluted purified chick embryo cell rabies vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:3902–3907.
20. Sudarshan MK et al. Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines. Results of a meta-analysis. *Human Vaccines*, 2005, 1:187–190.
21. Kopel E et al. Inadequate antibody response to rabies vaccine in immunocompromised patient. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18:1493–1495.
22. Tantawichien T et al. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. *Clinical and Infectious Diseases*, 2001, 33:E122–E124.
23. Hampson K, Cleaveland S, Briggs D. Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e982.
24. Finke S et al. Assessment of inactivated human rabies vaccines: biochemical characterization and genetic identification of virus strains. *Vaccine*, 2012, 30:3603–3609.
25. *Grading of scientific evidence. Table III. Safety of cell-culture-based rabies vaccines.* Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/entity/immunization/rabies_grad_safety.pdf).
26. Suwansrinon K et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity. *Vaccine*, 2006, 24:3878–3880.
27. Brown D et al. *Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long lasting immunity.* *Vaccine*, 2008, 26:3909–3912.
28. Naraporn N et al. Immune response to rabies booster vaccination in subjects who had postexposure treatment more than 5 years previously. *Journal of Travel Medicine*, 1999, 6:134–136.
29. Strady A et al. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 177:1290–1295.
30. *The immunological basis for immunization series, module 17: Rabies.* Geneva, World Health Organization, 2011.
31. Wilde H et al. Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clinical and Infectious Diseases*, 1996, 22:228–232.

32. Wilde, H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine*, 2007, 25:7605–7609.
33. Rupprecht CE et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine*, 2009, 27:7141–7148.
34. *Guide for post-exposure prophylaxis*. Geneva, World Health Organization, 2012 (<http://www.who.int/rabies/human/postexp/en/>).
35. Lang J 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 Tropica*, 1998, 70(3):317–333.
36. *Consultation on a rabies monoclonal antibody cocktail for rabies post-exposure treatment*. Geneva, 23–24 May 2002. Geneva, World Health Organization (available at www.who.int/rabies/vaccine/en/mabs_final_report.pdf; accessed March 2013).
37. Bakker AB et al. First administration to humans of a monoclonal antibody cocktail against rabies virus: safety, tolerability, and neutralizing activity. *Vaccine*, 2008, 26(47):5922–5927.
38. Müller T et al. Development of a mouse monoclonal antibody cocktail for post-exposure rabies prophylaxis in humans. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3(11):e542. Erratum in: *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3(11):10.1371/annotation/df98339d-6bdb-40ed-af83-cc38b249264a.

7. Vacunas para animales

Se han desarrollado vacunas antirrábicas de uso veterinario para los mamíferos domésticos y silvestres. Estas vacunas son inactivadas (muertas), vivas modificadas o productos derivados de la biotecnología. Cualquiera que sea el método para la producción de vacunas, la calidad del material de origen y los estándares (ej. virus semilla maestra, huevos libres de patógenos específicos, célula semilla) deben estar claramente documentados, en particular con respecto a la esterilidad y seguridad. Las vacunas antirrábicas para animales deben ser aprobadas por las autoridades competentes del Estado y cumplir con los requisitos nacionales de vacunas. Cuando no exista una regulación nacional adecuada para los productos biológicos veterinarios (requisitos pre-y post-comercialización) con respecto a la potencia, esterilidad, seguridad y eficacia, se debe hacer referencia a las normas y estándares internacionales pertinentes (1-8). Las cepas de vacuna deben ser caracterizadas genéticamente, preferentemente mediante la secuenciación del genoma completo.

7.1 Tipos de vacunas

Las vacunas deben ser administradas por una persona competente tal como un veterinario o bajo su supervisión, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante con respecto, por ejemplo, la edad mínima, la vía de administración (oral, intramuscular o subcutánea), la duración de la inmunidad y el tiempo entre las dosis. No obstante, la evidencia científica y la ausencia de contraindicaciones pueden permitir la adaptación de los esquemas de vacunación recomendados por el fabricante, como la vacunación parenteral de animales menores de 3 meses durante los programas masivos, con el fin de optimizar la inmunidad de rebaño (ver sección 9).

7.1.1 Vacunas para animales domésticos

Vacunas inyectables de virus vivo modificado

Las vacunas vivas modificadas se producen a partir de una cepa modificada adaptada a huevos (ej. cepa Flury) con pase seriado en huevos de gallina embrionados. También pueden producirse a partir de cepas adaptadas al cultivo celular (ej. SAD/ERA). Estas vacunas ya no se consideran seguras debido a su capacidad inherente de causar la rabia y, su uso en animales domésticos se debe suspender.

Vacunas inactivadas inyectables (monovalente o en combinación)

Por su seguridad y bajo costo, las vacunas más comúnmente utilizadas en animales domésticos son las vacunas inyectables inactivadas (muertas). La seguri-

dad, potencia y pureza de dichas vacunas deben evaluarse con métodos validados antes de su uso. Las vacunas inactivadas se producen en cultivo celular, ya sea con células primarias o líneas celulares continuas infectadas con una cepa adaptada de virus de la rabia. Se utilizan varios métodos de inactivación, siendo la beta-propiolactona o la luz ultravioleta las más frecuentes. Se recomienda un adyuvante; uno de los más comunes es el hidróxido de aluminio. Las vacunas inactivadas contra la rabia están disponibles en formato líquido o liofilizado.

Las vacunas antirrábicas inactivadas se pueden utilizar en combinación con bacterinas (ej. *Leptospira*) y otros antígenos virales (polivalentes), tales como el virus del moquillo canino, adenovirus canino tipo 2 y el parvovirus canino. Las vacunas combinadas actualmente disponibles para gatos, incluyen diversos antígenos, tales como el virus de la panleucopenia felina, el calicivirus felino y el virus del herpes felino. Para el ganado bovino, ovino y caprino hay una vacuna combinada disponible contra la rabia y la fiebre aftosa. Para los caballos se utiliza una vacuna antirrábica inactivada combinada con bacterina contra la fiebre del Potomac (causada por *Ehrlichia risticii*).

Vacuna inyectable viva recombinante vectorizada (monovalente o en combinación)

En los EE.UU. se ha autorizado un virus de la viruela del canario que expresa la glicoproteína del virus de la rabia para su uso como vacuna parenteral para los gatos. La vacuna, que está disponible comercialmente, combina la rabia y la viruela del canario con la panleucopenia felina, la calicivirosis felina y componentes del herpesvirus felino.

Vacunas con capacidad de replicación en directo para el uso oral

Para la vacunación canina es preferible la vía parenteral, aunque, en condiciones específicas, la vacunación oral puede ser apropiada. La vía oral debe utilizarse como complemento a las campañas de vacunación masiva parenteral, para mejorar la cobertura de vacunación de la población canina por dirigirse a los individuos caninos inaccesibles para las vacunas inyectables (ver sección 9). La vacuna líquida, normalmente contenida en un sobre o blíster, debería incorporarse en un cebo, con sabor, tamaño y textura adaptada para perros. Para maximizar su uso y para evitar la ocurrencia de eventos adversos relacionados con la vacuna en seres humanos, la OMS ha establecido requisitos para la seguridad y la eficacia de las candidatas a vacuna oral y para el diseño, prueba y distribución de los cebos para perro (9,10). Sólo se deben utilizar en los perros las vacunas con la patogenicidad residual más baja conocida. Hasta la fecha, una vacuna atenuada (11) y una vacuna recombinante (12) han cumplido las recomendaciones mínimas de la OMS (10).

Hasta la fecha sólo se ha autorizado una vacuna oral para perros. El uso de vacunas orales en las especies domésticas debe ser evaluado caso por caso, basándose en el conocimiento previo de la condición (en propiedad, sin dueño) y la accesibilidad de la población canina a las intervenciones (13-15). Como las

vacunas antirrábicas orales son costosas y su distribución segura tiende a llevar mucho tiempo, la relación costo-beneficio de la administración de estas vacunas a los perros debe ser evaluada cuidadosamente.

7.2 Requisitos de potencia para vacunas antirrábicas

7.2.1 Vacunas antirrábicas inactivadas

Las vacunas antirrábicas que se utilizan para inmunizar a los animales silvestres suelen ser vacunas vivas suministradas por vía oral. La vacuna líquida, normalmente contenida en un sobre o blister, debería incorporarse en un cebo preferiblemente adaptado a la especie objetivo en lo que respecta al sabor, el tamaño y la textura. Las vacunas inactivadas autorizadas para los animales domésticos también pueden utilizarse para la fauna silvestre en los programas de atrapar- vacunar –liberar

Vacunas de virus vivo modificado

Todas las vacunas atenuadas utilizadas actualmente se derivan de la cepa original ERA/SAD (Street Alabama Dufferin), con diversos niveles de atenuación después de pases en los cultivos celulares. Varias vacunas se atenúan por un serial de selección in vitro en células clonadas de riñón de hámster bebé o por pases en ratones vivos. Una vacuna fue desarrollada utilizando anticuerpos monoclonales para la glicoproteína del virus rábico para seleccionar un virus atenuado que lleva dos mutaciones en la posición 333 (11,16). No se recomienda el uso de cepas del virus de la rabia que puedan causar la enfermedad en las especies de vida silvestre.

Vacunas vivas recombinantes

Se han desarrollado varias vacunas recombinantes: el virus vaccinia recombinante y, más recientemente, un vector de adenovirus humano, expresando ambos el gen de la glicoproteína del virus rábico (17,18). También están disponibles las vacunas recombinantes basadas en virus rábico con mutagénesis dirigida (genética inversa). Algunos de estos compuestos han sido aprobados por las autoridades nacionales competentes.

7.2.2 Vacunas contra la rabia animal para la vacunación oral

El título de liberación de un lote se establece antes de liberarlo para su comercialización, representando el título más bajo de vacuna que pueda proteger contra un desafío de rabia virulenta al 100% de los animales objetivo de la experimentación. El título de liberación del lote de cebo-vacuna debe corresponder al menos a 10 veces la dosis mínima protectora al 100% encontrada durante la prueba de desafío (3,21).

Los laboratorios nacionales de control o las instituciones gubernamentales que participan en la concesión de licencias de vacunas o en la evaluación de los programas de vacunación oral contra la rabia, pueden verificar el título viral de todos los lotes de cebo- vacuna antes y durante cada campaña (7, 21, 22). Estas pruebas deben realizarse con métodos documentados y validados y estándares apropiados en laboratorios calificados.

7.3 La seguridad de las vacunas para animales

7.3.1 Vacunas para uso parenteral

Debe establecerse un sistema de farmacovigilancia eficaz para detectar problemas relacionados con la vacuna durante su autorización post-comercialización (uso de campo). Las pruebas de seguridad deben llevarse a cabo mediante la inoculación intracerebral de ratones o, preferiblemente, si ha sido validado, en cultivo celular (2,5,7,19).

7.3.2 Vacunas para uso oral

La seguridad de las vacunas se evalúa en especies objetivo y no objetivo, es decir, en roedores silvestres y en otras especies silvestres y domésticas que vivan en la zona y que puedan consumir los cebos, así como en primates no humanos (10). La vacuna no debe inducir efectos adversos ni en las especies objetivo ni en las que no son objetivos.

Algunas vacunas antirrábicas orales de virus vivo modificado utilizadas en el campo para la fauna silvestre, pueden tener patogenicidad residual, dependiendo del nivel de atenuación de la cepa viral. Por lo tanto, cualquier virus rábico aislado de animales en la zona de vacunación, deberá ser caracterizado con anticuerpos monoclonales o técnicas moleculares para asegurarse de que no se ha producido la rabia inducida por la vacuna.

En caso de exposición humana accidental a las vacunas atenuadas de virus rábico, requiere buscar atención médica y considerar la profilaxis post-exposición. Se debe evaluar el riesgo potencial para los animales, los seres humanos y el medio ambiente de las vacunas recombinantes, tales como las que contienen la viruela viva o vectores de adenovirus y, los métodos para la mitigación o el tratamiento, sobre todo en los seres humanos, deben ser identificados al comienzo de la fase de investigación y desarrollo (10, 23).

Cuando se utilizan las vacunas orales para vacunar a los perros, se tiene que evaluar el riesgo de transmisión del virus de la vacuna entre las especies objetivo y no objetivo (incluyendo los humanos) mediante pruebas, hasta 7 días después de la administración del virus de la rabia en la saliva y en muestras fecales de perros. Después de la vacunación, no debiera detectarse ningún virus viable, lo cual sugeriría la replicación y la excreción. Cualquier virus que se recupera debe caracterizarse con técnicas moleculares o anticuerpos monoclonales.

7.4 Vacunación antirrábica parenteral

Pueden darse condiciones específicas para el uso de vacunas de uso veterinario en los programas de vacunación masiva contra la rabia canina. La ejecución y seguimiento de las campañas de vacunación masiva de perros se describen en la sección 9.

Para mantener las propiedades inmunológicas de las vacunas contra la rabia se deben respetar las recomendaciones del fabricante para el almacenamiento. En particular, evitar roturas prolongadas de la cadena de frío, la exposición a la luz solar y las fluctuaciones de temperatura. Los frascos abiertos tienen que utilizarse dentro de un plazo de 2-3 días (vacunas inactivadas), siempre y cuando se utilicen técnicas estériles para retirar la vacuna de los viales multidosis.

En la medida de lo posible, para mejorar la salud de los perros, éstos también deberían ser vacunados contra otras enfermedades, desparasitados, esterilizados o castrados. Este efecto, “visible”, podría inducir a la gente a llevar en el futuro a sus perros a recibir las vacunaciones de refuerzo.

El pico en anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia se alcanza generalmente entre 4-6 semanas después de la estimulación antigénica inicial. A partir de entonces, los niveles de anticuerpos disminuyen rápidamente y pueden estar por debajo del umbral de detección, tan rápidamente como algunas semanas después de la vacunación. En los perros vacunados varias veces, incluyendo los vacunados dos veces con un intervalo de 12 meses, los títulos de anticuerpos son generalmente más altos, independientemente de la fecha de la prueba de suero (24). Dependiendo de las autoridades nacionales competentes, se considera que la duración de la eficacia de las vacunas inactivadas es de 1-3 años.

7.5 Referencias

1. WHO Expert Committee on Rabies. *Eighth report*. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 824).
2. Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, eds. *Laboratory techniques in rabies*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 1996.
3. WHO Expert Consultation on Rabies. *First report*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 931).
4. *Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines*, Annex 1. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 927).
5. Rabies. In: *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees)*, 7th ed. Paris, World Organisation for Animal Health, 2012:263–282.
6. Principles of veterinary vaccine production. In: *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees)*, 7th ed. Paris, World Organisation for Animal Health, 2012:52–63.

7. *Code of Federal Regulations, Title 9, Parts 1–199 (1-1-12 edition)*. Washington DC, Government Printing Office, United States Department of Agriculture–Animal and Plant Health Inspection Service, 2012.
8. Brown CM et al. Compendium of animal rabies prevention and control, 2011. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 2011, 239(5):609–617.
9. Matter HC. *Suggestion for the development of a research project for the field evaluation of several vaccine-bait delivery techniques to vaccinate dogs orally against rabies*. Geneva, World Health Organization, 1993 (WHO/Rab.Res./93.40).
10. *Guidance for research on oral rabies vaccines and field application of oral vaccination of dogs against rabies*. Geneva, World Health Organization, 2007.
11. Cliquet F et al. The safety and efficacy of the oral rabies vaccine SAG2 in Indian stray dogs. *Vaccine*, 2007, 25:3409–3418.
12. Blancou J et al. Innocuité et efficacité d'un vaccin antirabique recombinant vaccin virus rabique administré par voie orale au renard, chien et chat [Safety and efficacy of an antirabies vaccine consisting of recombinant vaccinia-rabies virus administered orally to the fox, dog and cat.] *Annales de Recherche Vétérinaire*, 1989, 20(2):195–204.
13. *Field application of oral rabies vaccines for dogs: report of a WHO consultation organized with the participation of the Office International des Epizooties*, Geneva, Switzerland, 20–22 July 1998. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/EMC/ZDI/98.15).
14. Matter HC, Fico R. *Accessibility of dogs to oral and parenteral vaccination against rabies in Tunisia and Turkey*. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO/Rabies/93.206).
15. Matter H et al. Field evaluation of two bait delivery systems for the oral immunization of dogs against rabies in Tunisia. *Vaccine*, 1998, 16(7): 657–665.
16. Cliquet F et al. Eliminating rabies in Estonia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(2):1–17.
17. Rosatte RC et al. Prevalence of tetracycline and rabies virus antibody in raccoons, skunks and red foxes following aerial distribution of V-RG baits to control raccoon rabies in Ontario Canada. *Journal of Wildlife Diseases*, 2008, 44:946–964.
18. Yarosh OK et al. Human adenovirus type 5 vectors expressing rabies glycoprotein. *Vaccine*, 1996, 14:1257–1264.
19. Rabies vaccines (inactivated) for veterinary use. In: *European Pharmacopoeia*. Strasbourg, Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2010:734–736.
20. Servat A et al. In vivo potency tests of rabies vaccines for veterinary use. A 2-year retrospective analysis of data according to the criteria of the European Pharmacopoeia. *Pharmeuropa*, 2008, 20(4):655–664.
21. *The oral vaccination of foxes against rabies. Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare*. Luxembourg, European Commission, 2002.

22. Rabies vaccines (live, oral) for foxes. In: *European Pharmacopoeia*. Strasbourg, Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2008:736–743.
23. Human vaccinia infection after contact with a raccoon rabies vaccine bait—Pennsylvania, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58:1204.
24. Cliquet F et al. Neutralising antibody titration in 25,000 sera of dogs and cats vaccinated against rabies in France, in the framework of the new regulations that offer an alternative to quarantine. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 2003, 22(3):857–866.

8. Prevención de la rabia humana

La rabia es casi siempre mortal. Por lo tanto, es importante prevenirla mediante la inmunización antes y después de la exposición sospechosa o demostrada, al virus. Las vacunas contra la rabia y las inmunoglobulinas utilizadas para la profilaxis, deben cumplir con las recomendaciones de la OMS para su producción y control y de inmunogenicidad y seguridad de su uso, tanto por vía intramuscular como intradérmica (ver sección 6).

8.1 Observaciones generales

Después de la supuesta o comprobada exposición al virus rábico, el uso oportuno de VCCHE, junto con el cuidado adecuado de las heridas y la administración simultánea de inmunoglobulina antirrábica, es casi siempre efectivo en la prevención de la rabia, incluso después de una exposición severa.

La evaluación de la exposición potencial puede ser compleja y confusa. Cuando existe duda, la profilaxis post-exposición debe ser iniciada de inmediato, y el médico tratante consultar a un especialista en enfermedades infecciosas con amplia experiencia en rabia.

La profilaxis pre-exposición es altamente recomendada para las personas que están en riesgo de exposición a lyssavirus debido a su trabajo, residencia o a viajes.

Las vacunas se pueden administrar por vía intramuscular o por vía intradérmica en ciertos sitios del cuerpo. Para la administración intramuscular en adultos y niños de ≥ 2 años, la vacuna debe ser inyectada en el músculo deltoides; para los niños menores de 2 años, se recomienda la cara anterolateral del muslo. La vacuna de la rabia no se debe administrar en el área de los glúteos, ya que en esa zona, la inducción de una respuesta inmune adecuada es menos fiable. Para la administración intradérmica, los sitios recomendados incluyen los deltoides, los muslos laterales o las zonas supraescapulares (véase el anexo 4). Se selecciona el sitio del cuerpo basándose en el nivel de privacidad que se pueda facilitar y la aceptación sociocultural. Existen dispositivos disponibles para facilitar la inyección intradérmica.

8.2 Profilaxis pre-exposición

Se recomienda la profilaxis previa a la exposición para las personas en riesgo continuo, frecuente o en aumento a la exposición del virus de la rabia como resultado de su residencia u ocupación, tales como los trabajadores de laboratorios relacionados con el virus rábico y otros lyssavirus, los veterinarios y los cuidadores de animales. Los viajeros en zonas de alto riesgo deben vacunarse después de una evaluación de riesgo. Los niños que viven o visitan las zonas afectadas por la rabia corren un particular riesgo y deben recibir profilaxis pre-exposición de

forma individual o en campañas masivas cuando no hay obstáculos económicos, programáticos o logísticos (véase también la sección 8.8).

En la medida de lo posible, la serie de vacunas que se enumeran a continuación, deben completarse en el tiempo estipulado. Sin embargo, no siguiendo el esquema con exactitud hay necesidad de reiniciar la serie si no se brindan las dosis. (1).

Administración intramuscular: Se administra una dosis intramuscular en cada uno de los días 0, 7 y 21 o 28. El día 0 es la fecha de la administración de la primera dosis de la vacuna.

Administración intradérmica: Se administra una inyección intradérmica de 0,1 ml en cada uno de los días 0, 7 y 21 o 28. Para maximizar el ahorro, las sesiones de la profilaxis pre-exposición intradérmicas deben involucrar a suficientes individuos, para utilizar todos los viales abiertos en un plazo de 6 horas.

8.3 Profilaxis post-exposición

La profilaxis post-exposición consiste en:

- Tratamiento local de la herida lo antes posible después de la exposición,
- Aplicación de una, vacuna antirrábica potente y eficaz, que cumpla con las recomendaciones de la OMS y
- Administración de inmunoglobulina antirrábica, si está indicada.

Los factores a tener en cuenta a la hora de tomar la decisión de iniciar la profilaxis post-exposición incluyen la probabilidad epidemiológica de que el animal implicado tuviese la rabia, la gravedad de la exposición (ver sección 8.3.2), las características clínicas del animal, su estado de vacunación (para los perros y gatos, en particular) y su disponibilidad para la observación y análisis en el laboratorio. Todas las exposiciones en las que se determina que representan un riesgo de rabia, requieren profilaxis post-exposición.

La profilaxis debe administrarse inmediatamente. Si es posible, el animal sospechoso debe ser identificado, puesto en cuarentena para su observación (para perros y gatos sanos) o sacrificados para examen de laboratorio. La profilaxis debe continuarse a la espera de resultados de laboratorio o durante el período de observación. Si las pruebas de laboratorio son positivas, debe llevarse a cabo una evaluación inmediata y retrospectiva de riesgo para identificar a todas las personas que pudieran haber sido expuestas, y administrarles la profilaxis post-exposición.

La profilaxis debe completarse si el animal sospechoso no está disponible para la prueba o la observación; pero puede suspenderse, si se ha demostrado, mediante un examen de laboratorio adecuado, que el animal no tiene rabia. Si el perro doméstico, gato o hurón causante de la exposición humana se encontrase saludable, correctamente vacunado (al menos dos vacunaciones documentadas con una vacuna potente) y hubiere sido de fácil acceso para su ob-

servación durante diez días, se debe asegurar el cuidado adecuado de la herida y se pudiéndose aplazar la vacunación de refuerzo, sobre todo si el paciente hubiese recibido la profilaxis pre-exposición o una profilaxis post-exposición previa en los últimos tres meses (2).

Todas las víctimas de mordeduras y otras personas que hayan mantenido contacto con animales sospechosos y que acuden a un centro de atención médica, deben ser inmediatamente notificadas a un experto veterinario para que lleve este a cabo una investigación del animal y, garantizar su examen en el laboratorio, si es sospechoso de padecer de rabia, o para monitorear el estado de salud del animal si está bajo observación.

Cuando las mordeduras de animales, los arañazos y otros contactos (excluyendo el contacto con murciélagos) ocurren en una zona libre de rabia canina y donde hay una vigilancia adecuada de la rabia, puede no ser necesaria la profilaxis post-exposición. La decisión, debe basarse en una evaluación de riesgos llevada a cabo por un médico experto conocedor de la epidemiología local de la rabia.

En las zonas donde es enzoótica la rabia canina y/o silvestre, la profilaxis se debe instituir inmediatamente después de una posible exposición, a menos que se esté llevando a cabo la adecuada vigilancia de laboratorio, que los datos procedentes de fuentes del laboratorio y de campo indiquen que la especie en cuestión no es un vector de la rabia. Por ejemplo, las mordeduras de roedores, conejos y liebres no requieren rutinariamente la profilaxis post-exposición.

Las recomendaciones aquí indicadas son una guía general y pueden ser modificadas en determinadas situaciones, tales como cuando no puede obtenerse una historia fiable de exposición (ej. de los niños o las personas con problemas mentales). Esto, es particularmente cierto en las zonas donde la rabia es enzoótica y el seguimiento por observación del animal mordedor y/o las pruebas de laboratorio, no están fácilmente disponibles. Idealmente, en cada paciente expuesto a un animal sospechoso de poseer la rabia, se deberá realizar una evaluación minuciosa del riesgo por parte de un profesional médico cualificado.

8.3.1 Tratamiento localizado de las heridas

El tratamiento oportuno localizado de todas las heridas por mordeduras y arañazo, es un paso importante en la profilaxis post-exposición. Los procedimientos de primeros auxilios recomendados incluyen la irrigación inmediata y el lavado de la herida con agua y jabón, detergente, povidona yodada u otras sustancias con actividad virucida. Si no hay disponibilidad de jabón o de un agente virucida, la herida debería lavarse extensa y minuciosamente con agua. A las personas que viven en zonas endémicas de rabia, se les debe enseñar el tratamiento simple y localizado de la herida y, advertirles de no utilizar procedimientos que puedan contaminar o ampliar aún más la herida.

Una herida sangrante en cualquier sitio del cuerpo indica una exposición potencialmente grave y debe ser infiltrada con inmunoglobulina antirrábica, ya

sea humana o equina. El mejor tratamiento para las mordeduras más graves es el cambio diario de apósito y vendaje cuando sea necesario, de sutura secundaria.. Si después de la limpieza de la herida no se puede evitar la sutura, la herida deberá ser primero infiltrada con inmunoglobulina de rabia humana o equina y retrasar la sutura varias horas, para permitir la difusión de la inmunoglobulina a través de los tejidos, antes de aplicar los menos posibles puntos de sutura. Las suturas secundarias son menos propensas a infectarse y, si se llevan a cabo en condiciones óptimas, los resultados cosméticos son mejores. Una herida de mordedura infectada no es ninguna contraindicación para la inyección de inmunoglobulina antirrábica (3). Las mordeduras en el dedo o la punta del dedo del pie, lóbulo de la oreja o en la zona nasal se pueden inyectar de forma segura con la inmunoglobulina antirrábica, siempre y cuando no se aplique una presión excesiva, ya que ésta puede causar síndromes de compresión (4). Otros tratamientos, tales como la administración de antibióticos y profilaxis antitetánica, deben aplicarse a las heridas potencialmente contaminadas, según corresponda.

8.3.2 Categorías de la exposición y la profilaxis post-exposición (Anexo 5)

En los países o zonas enzoóticas de rabia, la exposición a animales (domésticos y silvestres) con sospecha o confirmación de rabia se clasifican de la siguiente manera:

- **Categoría I:** tocar o alimentar animales, lametones en piel intacta, contacto de la piel intacta con secreciones o excreciones de un animal rabioso o de un humano con la enfermedad. Estos casos no se consideran como exposiciones, no requiriéndose la profilaxis post-exposición.
- **Categoría II:** mordisquear la piel al descubierto, pequeños arañazos o abrasiones sin sangrado. La vacuna debe ser inyectada a la mayor brevedad posible.
- **Categoría III:** mordeduras transdérmicas simples o múltiples o arañazos, lametones sobre piel lesionada, contaminación de las mucosas con saliva de lametones y exposición a los murciélagos. La vacuna e inmunoglobulina antirrábica deben administrarse tan pronto sea posible en zonas del cuerpo distantes una de la otra.. La inmunoglobulina se puede administrar hasta siete días después de la inyección de la primera dosis de la vacuna.

En las categorías II y III, es de suma importancia el tratamiento localizado y minucioso de la herida (ver 8.3.1). Cuando se reconoce la exposición de categoría III, siempre se debe administrar la profilaxis post-exposición, incluyendo la inmunoglobulina antirrábica, incluso meses o años después del contacto.

Cuando no es posible completar la profilaxis post-exposición con la misma vacuna basada en cultivos celulares o en huevos con embriones de células, se utilizará una vacuna producida a partir de cultivo de células de la rabia que cumpla las normas de la OMS. No obstante, esto debe ser una excepción.

8.3.3 Regímenes de profilaxis post-exposición recomendados por la OMS

El día 0 es la fecha de administración de la primera dosis de la vacuna. Es importante completar las tres dosis iniciales dentro del plazo de 1 semana.

Administración intramuscular

El régimen recomendado consiste en un programa de cinco dosis (1-1-1-1-1) o en un programa de cuatro dosis (2-0-1-0-1 o 2-1-1):

- El régimen “Essen” de cinco dosis (1-1-1-1-1) consta de una dosis administrada en cada uno de los días 0, 3, 7, 14 y 28. El programa de vacunación reducido para las personas sanas, consta de cuatro dosis (1-1-1-1-0) y se apoya en publicaciones revisadas por profesionales, datos no publicados, revisiones epidemiológicas y la opinión de expertos. Este régimen de Essen acortado, que consiste en una dosis en cada uno de los días 0, 3, 7 y 14, se puede utilizar como una alternativa para las personas expuestas sanas, con competencia inmunitaria total, siempre y cuando reciban un cuidado adecuado de las heridas, además de inmunoglobulina antirrábica en las exposiciones de categoría III y de categoría II, empleando una vacuna antirrábica precalificada por la OMS (5).
- El régimen “Zagreb”, de cuatro dosis (2-0-1-0-1 o 2-1-1) consta de dos dosis de la vacuna inyectada en el día 0 (uno en cada uno de los dos sitios de deltoides o muslos) seguido de una dosis en cada uno de los días 7 y 21.

Administración intradérmica

El régimen actualizado de la Cruz Roja tailandesa con dos sitios de inoculación (2-2-2-0-2) consiste en inyecciones de 0,1 ml de vacuna en dos sitios intradérmicos diferentes en cada uno de los días 0, 3, 7 y 28 (6). Este régimen puede ser utilizado para las personas con la categoría II o III de la exposición en los países en los que la vía intradérmica ha sido autorizada por las autoridades sanitarias nacionales.

8.3.4 Profilaxis corta post-exposición para las personas previamente vacunadas

Los pacientes expuestos o re-expuestos que puedan demostrar haber recibido anteriormente la profilaxis pre-exposición completa o la profilaxis post-exposición completa con la VCCHE de la rabia, deberían recibir:

- Una dosis de vacuna por vía intramuscular o por vía intradérmica en un sitio en ambos días 0 y 3. La inmunoglobulina de la rabia no está indicada en estos casos. Este régimen también se puede dar a las personas vacunadas contra la rabia que tengan anticuerpos neutralizantes detectables del virus de la rabia.
- Como alternativa a este régimen, puede ofrecérsele al paciente un régimen intradérmico de “inoculación en cuatro sitios en una sola visita” que consta de cuatro inyecciones de 0,1 ml igualmente distribuidos en el deltoides izquierdo y derecho, muslos o las zonas supra-escapular en una sola visita (7, 8).

Para las personas que han recibido profilaxis completa pre o post-exposición dentro de un plazo máximo de 3 meses antes de la exposición o la re-exposición a una mordedura u otro contacto, debe garantizarse el cuidado adecuado de la herida y, la vacunación de refuerzo, se puede diferir de manera segura, si el perro o gato mordedor está sano, vacunado y disponible para un período de observación de 10 días (2).

Las personas con exposición de categoría III, que hayan recibido profilaxis pre- o post-exposición completa con una vacuna de potencia probada, incluyendo las vacunas de tejido nervioso, o un curso incompleto de profilaxis pre-o post-exposición, deben recibir un ciclo completo de vacunación post-exposición, incluyendo la inmunoglobulina de la rabia.

8.4 Requisitos para inyecciones periódicas de refuerzo

Las dosis de refuerzo periódicas de vacuna antirrábica no son necesarias para las personas que viven en, o viajan a zonas de alto riesgo y que han recibido una serie primaria completa de profilaxis pre- o post-exposición con VCCHE contra la rabia. Sólo aquellas personas, cuya ocupación las pone en riesgo continuo o frecuente de exposición, deben recibir inyecciones periódicas de refuerzo como precaución adicional, cuando no exista una exposición reconocida. Sin embargo, para el personal en situación de riesgo, el monitoreo de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia, si está disponible, es preferible a los refuerzos de rutina. Para las personas que tienen un alto riesgo potencial de exposición en el laboratorio a altas concentraciones de virus vivo de la rabia, la valoración de anticuerpos neutralizantes se debe hacer cada 6 meses. Si el título es inferior a 0,5 UI / ml de suero, se debe administrar una dosis de refuerzo de vacuna por vía intramuscular o intradérmica.

Los profesionales que no están en riesgo continuo de exposición, tales como ciertas categorías de veterinarios y funcionarios de sanidad animal, deben ser sometidos a la vigilancia serológica cada 2 años. Como la memoria inmunológica inducida por la vacuna persiste en la mayoría de los casos durante años, se recomienda una dosis de refuerzo, si el título de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia ha caído por debajo de 0,5 UI / ml.

8.5 Vacunación de Personas inmunodeprimidas

Varios estudios de pacientes con VIH / SIDA han demostrado que aquellos con recuentos muy bajos de CD4 muestran, ya sea una respuesta significativamente menor o ninguna respuesta detectable de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia. En estos pacientes, y otros en los cuales ya no esté garantizada la presencia de memoria inmunológica, se requiere un tratamiento adecuado y minucioso de la herida y antisepsia acompañada por infiltración local de inmunoglobulina antirrábica humana o equina y una serie completa de cinco dosis intramusculares de VCCHE antirrábica para exposiciones de las categorías II y III. Cuando sea factible, la respuesta de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia debe determinarse de dos a cuatro- semanas después de la vacunación, con el fin de evaluar si se requiere una dosis adicional de la vacuna. En caso de duda, consulte a un especialista en enfermedades infecciosas con conocimiento experto del VIH / SIDA y prevención de la rabia.

8.6 La inmunoglobulina antirrábica para la inmunización pasiva

El papel de la inmunoglobulina de la rabia en la inmunización pasiva es proporcionar anticuerpos neutralizantes en el sitio de exposición, antes de que los pacientes puedan fisiológicamente comenzar a producir sus propios anticuerpos después de la vacunación. Por lo tanto, la inmunoglobulina contra la rabia se debe administrar a todos los pacientes que se presentan con la exposición de categoría III.

La inmunoglobulina antirrábica se administra sólo una vez, preferiblemente a la iniciación de la vacunación post-exposición o tan pronto como sea posible después de ésta. No se indica más allá del séptimo día después de la primera dosis de la vacuna antirrábica, independientemente de haberse o no administrado las dosis de los días 3 y 7, debido a que en ese periodo, ya ha comenzado una respuesta de anticuerpos activos a la VCCHE, pudiendo haber interferencia entre la inmunización activa y pasiva. La dosis de la inmunoglobulina de la rabia humana es 20 UI / kg de peso corporal, mientras que la de la inmunoglobulina equina y productos de F (ab) 2 es de 40 UI / kg de peso corporal. Debe administrarse toda la inmunoglobulina, o tanta como sea anatómicamente posible (pero evitando un posible síndrome de compartimiento), con cuidado en el sitio, o sitios, de la herida o sus alrededores. El producto restante, en su caso, se debe inyectar por vía intramuscular en un sitio distante del sitio de administración de la vacuna.

Se debe evitar el uso de la misma jeringa o mezclar la vacuna antirrábica y la inmunoglobulina antirrábica. Para heridas graves y múltiples, que requieren más inmunoglobulina que la dosis calculada, se puede diluir el producto con solución salina estéril normal hasta conseguir un volumen suficiente para la infiltración eficaz y segura de todas las heridas (8). En todas las exposiciones de categoría III, se debe administrar la profilaxis post-exposición, incluyendo la inmunoglobulina antirrábica, una vez que se reconoce la exposición, incluso meses o años después.

8.7 Contraindicaciones y precauciones

Como la rabia es una enfermedad mortal, no hay contraindicaciones para la profilaxis post-exposición, y se debe administrar, según lo indicado por la naturaleza de la exposición, en un entorno en el que el personal esté debidamente capacitado en su administración y en el tratamiento de las posibles reacciones adversas. No hay contraindicaciones para la profilaxis post-exposición en lactantes, mujeres embarazadas o personas inmunodeprimidas, incluidos los niños con VIH / SIDA.

Las personas que toman cloroquina para el tratamiento o la profilaxis de la malaria, pueden tener una disminución de la respuesta a la vacunación antirrábica intradérmica y deben recibir la vacuna por vía intramuscular. Al igual que con todas las vacunas, los receptores de la vacuna deberán permanecer bajo supervisión médica durante un mínimo de 15 a 20 minutos después de la vacunación. Una reacción grave a cualquier componente de la vacuna, (excepto de la inmunoglobulina antirrábica) es una contraindicación para el uso de la misma vacuna para la profilaxis pre-o post-exposición.

8.8 Viajeros a países y zonas afectadas por la rabia y residentes de las mismas, y las indicaciones de la profilaxis pre-exposición

Los viajeros a países y zonas afectadas por la rabia y los residentes de estas zonas, deben evitar el contacto con animales que vagan libremente, especialmente perros y gatos, y con animales silvestres en libertad o en cautividad. Para las personas que participan en la espeleología, la exposición ocasional al aire de la cueva no es problema, pero los espeleólogos no deben manipular a los murciélagos. Cualquier contacto con murciélagos debe ser seguido por la profilaxis post-exposición.

El mapa de la Figura 1 muestra cuatro categorías de países o zonas, desde aquellas zonas que no representan ningún riesgo de contagio, pasando por las zonas de bajo y moderado riesgo, hasta las zonas de alto riesgo. La clasificación se basa en las principales especies de animales hospedero / transmisor y de lyssavirus involucradas, así como la disponibilidad de datos fiables y de vigilancia de laboratorio de estas especies reservorio. También, se tomaron en consideración el acceso a la atención médica adecuada y la disponibilidad de VCCHE y otros productos biológicos antirrábicos.

- **Categoría 1**, sin riesgo: Países o zonas sin riesgo de lyssavirus.
- **Categoría 2**, bajo riesgo: países o zonas, donde los lyssavirus relacionados con la rabia circulan exclusivamente en murciélagos o donde el virus de la rabia circula en murciélagos (no hematófagos) y otros animales silvestres.

En ambos grupos de países o zonas, existe fácil acceso a la atención médica adecuada, VCCHÉ y otros productos biológicos antirrábicos, y se dispone de datos fiables de vigilancia de laboratorio .

- **categoría 3, riesgo moderado:** países o zonas donde el virus de la rabia circula en los murciélagos (no hematófagos) y otros animales silvestres.
- **categoría 4, alto riesgo:** países o zonas con transmisión sostenida del virus de la rabia de perro a perro y / o donde se han registrado casos de rabia de murciélago hematófago (9).

Consejos a viajeros y residentes en función del nivel de riesgo:

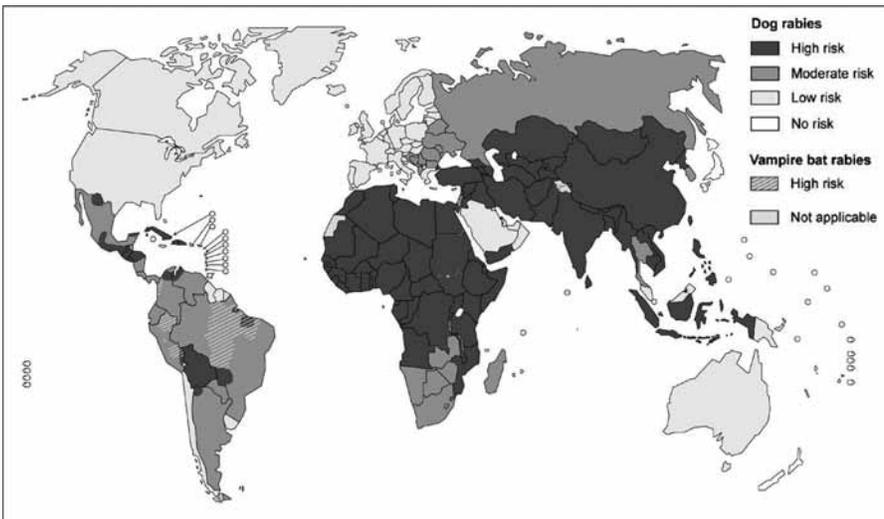
Sin riesgo: No es necesaria la profilaxis pre-exposición..

Riesgo bajo y moderado: Las personas involucradas en cualquier actividad que pudiera ponerlos en contacto directo con murciélagos no hematófagos y con otros animales silvestres, especialmente con carnívoros (ej. profesionales de la fauna silvestre, investigadores, veterinarios y viajeros de aventura que visiten zonas de hábitat de murciélagos y otros animales silvestres) deben recibir previamente la profilaxis pre-exposición.

Alto riesgo: PLas personas que viajan a zonas rurales o que participan en actividades tales como correr, montar en bicicleta, acampar o excursionismo, deben recibir profilaxis pre-exposición. También se recomienda la profilaxis para las personas con riesgos laborales más relevantes, tales como los veterinarios, y para los residentes de las zonas con un riesgo significativo de exposición a animales domésticos, especialmente perros y gatos, así como fauna silvestre, incluyendo murciélagos hematófagos.

Figura 1

Cuatro categorías de países o zonas, desde las que no presentan ningún riesgo a las que representan un bajo, moderado y alto riesgo



Los niños deben ser inmunizados de forma preventiva, ya que se encuentran en mayor riesgo.

Cuando se está potencialmente expuesto en un país o zona de riesgo bajo, moderado o alto, aquellas personas que han recibido profilaxis pre-exposición deben recibir una vacuna de refuerzo (ver sección 8.3.4) y, las personas que no han sido vacunadas previamente, deben consultar a un médico y, si está indicado, recibir profilaxis post-exposición lo antes posible (ver sección 8.3.3).

Los certificados sugeridos para la vacunación pre- y post-exposición contra la rabia se muestran en el Anexo 6.

8.9 Referencias

1. *Recommendations for routine immunization. Summary tables*. Geneva, World Health Organization, 2012 (www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en; accessed March 2013).
2. Sudarshan MK, Ravish HS, Ashwath Narayana DH. Time interval for booster vaccination following re-exposure to rabies in previously vaccinated persons. *Asian Biomedicine*, 2011, 5(5):589–593.
3. Wilde H et al. Is injection of contaminated animal bite wounds with rabies immune globulin a safe practice? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, 86:86–88.
4. Suwansrinon K et al. Is injecting a finger with rabies immunoglobulin dangerous? *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006,75:363–364.
5. Rupprecht CE et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies, recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2010, 59(RR02):1–9.
6. Madhusudana SN 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. *Human Vaccines*, 2006, 2(5):200–204.
7. Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85:309–320.
8. *Human and dog rabies prevention and control, report of the WHO/Bill & Melinda Gates Foundation Consultation, 2009, Annecy, France*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/NTD/NZD 2010.1).
9. Schneider MC. et al Rabies transmitted by Vampire bats to humans: an emerging zoonosis in Latin America? *Pan American Journal of Public Health*, 2009, 25(3):260–269.

9. Programas nacionales para el control de la rabia canina

Como se ha demostrado en América del Norte, Europa occidental, Japón y muchas zonas de América del Sur y partes de Asia, la rabia canina puede ser eliminada. Sin embargo, sigue estando muy extendida a través de más de ochenta países y territorios, sobre todo en el mundo en vías de desarrollo. En más del 99% de todos los casos de rabia humana, el virus se transmite a través de los perros; la mitad de la población humana mundial vive en zonas endémicas de rabia canina y se considera en riesgo de contraer la rabia. El control y la eventual eliminación de la enfermedad canina tendrían importantes beneficios para la salud humana mediante la prevención en origen de la mayoría de las muertes humanas por esta causa.

Las vacunas animales que ofrecen un periodo de duración de la inmunidad considerable, están disponibles siendo comercialmente, la base del control de la rabia canina, los programas masivos de vacunación parenterales.. En los últimos años, los programas para el control y la eliminación de la rabia a través de la vacunación canina masiva han conseguido una reducción notable, o la eliminación, de casos de rabia en humanos (1-4). En unos cuantos casos, la vacunación antirrábica junto con la esterilización de los perros, se ha traducido en la eliminación de algunos casos localizados (5) o se ha previsto que resultarán en la eliminación de la rabia humana (6). La contribución de la esterilización para el control de la rabia canina, más allá de la vacunación por sí sola, no ha sido completamente evaluada.

Los programas de vacunación deben tener en cuenta la ecología local de la población canina, incluyendo el grado de propiedad (con amo y confiado, con amo y vagando, propiedad comunitaria o sin amo). Este conocimiento, es esencial para asegurarse de que el método de administración de la vacunación maximiza el acceso a los perros y, también, con el fin de proporcionar una educación culturalmente apropiada. El éxito de las campañas de vacunación en América Latina se debe a la función de coordinación central del sector de la salud pública y a la participación de las comunidades en el control de la rabia. Además, como los programas de lucha antirrábica deben involucrar a múltiples organismos y sectores, incluidos los de salud pública y sanidad animal, requieren un enfoque de “sanidad integral”, con cooperación interministerial eficaz.

Si bien la vacunación masiva de perros ha demostrado ser eficaz para el control de la rabia canina en repetidas ocasiones, no hay evidencia de que la eliminación de perros tenga un impacto significativo en la densidad de población canina o en la propagación de la rabia. Los sacrificios caninos masivos no deben formar parte de una estrategia de control de la rabia: es ineficaz y puede ser contraproducente para los programas de vacunación.

La eutanasia de un perro sospechoso de ser rabioso reduce los riesgos para la salud humana e impide el sufrimiento de los animales. En el apartado 11, se puede consultar una lista de los signos clínicos clásicos de la rabia en

los perros. Cuando el diagnóstico no es claro, el perro puede ser puesto en cuarentena y observado. Sin embargo, si los signos progresan, se debe llevar a cabo la eutanasia (7).

9.1 Campañas de vacunación parenteral canina masiva

Para lograr el control y la erradicación gradual de la rabia, los programas deben garantizar campañas recurrentes -normalmente anuales - y lograr una cobertura de vacunación de por lo menos el 70% (8,9). Esta cobertura debería ser suficiente para mantener el nivel necesario de inmunidad de masa en la población vacunada, a pesar de la rotación de población canina (nacimientos, muertes, emigración, inmigración) en el período comprendido entre campañas (8,10).

América Latina es un ejemplo de una región en la que varios países han controlado con éxito la rabia. Desde su compromiso formal en 1983 de eliminar las muertes humanas por rabia transmitida por perros, los países de la región han experimentado una disminución de más del 90% en la rabia canina y consecuentemente, una disminución similar de muertes de seres humanos (9,12). Esto se ha logrado principalmente mediante la vacunación masiva de más de 45 millones de perros al año, con un tratamiento adecuado concurrente de aquellas personas potencialmente en riesgo de la rabia (la profilaxis pre-y post-exposición) y la vigilancia epidemiológica.

Otros ejemplos recientes son KwaZulu-Natal (Sudáfrica), la región de Visayas (Filipinas) y Bali (Indonesia). La provincia de KwaZulu-Natal de Sudáfrica había estado afectada por la rabia canina desde hace varias décadas. Durante el período 1983-2007, el 79% de los casos de rabia humana confirmados por laboratorio en Sudáfrica se produjo en esta provincia, con una población humana estimada en 10,6 millones. El proyecto de erradicación de rabia canina ilustra la eficacia de la colaboración entre el gobierno provincial, los donantes (ej. la Fundación Bill y Melinda Gates) y la OMS. Más de 1,5 millones de perros han sido vacunados desde el inicio del proyecto en 2009. En 2012, fueron vacunados más de 630 000 perros, el número más alto de inmunizaciones anuales llevadas a cabo por los servicios veterinarios provinciales. La aparición de la rabia animal se ha reducido a la mitad en tres años, con una disminución inicial de casos humanos (11): por primera vez en veinte años, KwaZulu- Natal registró en 2010-2011 un período continuo de 12 meses sin un solo caso de rabia humana (12). A pesar de los muchos retos, el proyecto se está extendiendo a través del sur de África, con un apoyo e impulso renovados.

El programa regional para la erradicación de la rabia en las Visayas, es parte del programa nacional contra la rabia implementado, conjuntamente, por los departamentos de agricultura, salud y educación, siendo presidido por la

Oficina de Industria Pecuaria (Bureau of Animal Industry) del Departamento de agricultura, en función de la Ley Nacional de la Rabia 9482. El proyecto “Visayas sin rabia” se está llevando a cabo en colaboración con socios como la OMS, la Fundación Bill y Melinda Gates, la Alianza Global para el Control de la Rabia (GARC) y la Fundación Optimus. El proyecto consiste en la vacunación de más de 3 millones de perros durante un periodo de 5 años, mediante campañas realizadas en la región de Visayas Occidental, partes de las Visayas Centrales, incluyendo la isla de Bohol (13) y la región de Visayas Oriental. Se llevan a cabo acciones intensivas de información y educación para fortalecer el apoyo comunitario y el compromiso del voluntariado, con ello el fin de aumentar la vacunación canina, la tenencia responsable de mascotas y mejorar el tratamiento clínico de la rabia humana, la vigilancia y la capacidad de diagnóstico. El número de muertes humanas por rabia en la región de Visayas ha disminuido significativamente, pasando de 48 casos en el 2008 a 13 en el 2012, una reducción del 70 % (12).

La rabia se introdujo en Bali en el año 2008 y rápidamente se extendió por toda la isla, causando 141 muertes de seres humanos para fines del 2012. Los primeros intentos de contener la propagación de la enfermedad implicó el sacrificio masivo e indiscriminado de los perros. Desde su introducción, a partir de finales del 2010, la vacunación canina masiva como ha sido la estrategia principal, reduciéndose drásticamente el número de casos de rabia en humanos y animales: el número de casos de rabia humana en un 72 % entre 2010 y 2011 y en un 90 % entre 2011 y 2012. Se han completado dos campañas de vacunación masiva y, una tercera, está a punto de concluir. Una organización local no gubernamental, la Asociación para el Bienestar Animal de Bali demostró, con fondos de la Sociedad Mundial para la Protección Animal, la viabilidad de una campaña de vacunación en toda la isla. El Gobierno de Indonesia, con la asistencia técnica de la FAO, se hizo cargo de la segunda y siguientes campañas. Las razones del éxito del programa han sido: una meta operativa clara de vacunar al 70% de los perros en cada localidad de la isla durante cada campaña; notificación diaria de los resultados de evaluación de vacunación y post- vacunación, por SMS y en papel; reuniones de coordinación del Gobierno diarias, semanales y mensuales durante las campañas de vacunación y, procedimientos operativos estándar específicos de cada campaña, con capacitación en servicio del personal de campo (14,15).

9.2 Planificación y gestión de campañas de vacunación estratégica

Las campañas de vacunación deben estar estratégicamente planificadas, bien administradas y adecuadamente dotadas de recursos y financiadas. El “plan maestro para la rabia”, preparado por los Socios para la Prevención de la Rabia, proporciona orientación sobre la planificación y ejecución de las campañas de vacunación canina (16).p

9.2.1 Estudios de ecología canina

Para planificar una campaña de vacunación, se debe calcular la población canina y establecer las prácticas de mantenimiento de perros con el fin de calcular los recursos necesarios y los métodos apropiados para el acceso a los perros para proceder a su vacunación (17). La población canina se puede calcular a partir del índice de la proporción humano: perro, pero estos índices varían ampliamente de una comunidad a otra. La subnotificación de tenencia canina y los patrones variables de tenencia de perros en las zonas urbanas hacen que sea difícil calcular la población canina urbana con precisión. Otros métodos para la estimación de la población canina incluyen cuestionarios, que proporcionan información únicamente sobre los perros con propietarios, y los métodos de captura- marca -recaptura, que abarcan a la población canina vagabunda (18). Los detalles de estos métodos están disponibles en la Coalición Internacional para el Manejo de Animales de Compañía (19) y la Asociación para la Prevención de la Rabia (20). Estos estudios se combinan a menudo con los análisis posteriores a la vacunación, a fin de evaluar la cobertura de vacunación, permitiendo además revisar las estimaciones de población canina para su uso en futuras campañas. La información procedente de los registros de perros puede ser útil, pero, como no incluyen a los perros no registrados o sin dueño, los cálculos a partir del uso exclusivo de esta fuente, darán lugar a una subestimación de la población canina total.

9.2.2 La vacunación y la cobertura de la inmunización

La cobertura de vacunación baja o irregular en la población destinataria está directamente relacionada con la persistencia de la rabia y, por lo tanto, pone en peligro las perspectivas de erradicación de la enfermedad sobre una región entera, aunque la cobertura sea alta en otros lugares. La vacunación puede ser más eficaz si se realiza integralmente en una zona pequeña y contigua que en muchas zonas diferentes. Los modelos de transmisión de la rabia son útiles para identificar la mejor estrategia para este tipo de situaciones (21).

No se recomienda la vacunación reactiva a no ser que un aumento de la vigilancia muestre 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 conduzcan a un control exitoso de la vacunación sistemática en una zona entera.

La cobertura de inmunización requerida puede lograrse mediante campañas bien diseñadas de educación, la cooperación intersectorial e interdisciplinaria, la participación comunitaria, el compromiso local con la planificación y la ejecución, la disponibilidad de una vacuna de alta calidad, el apoyo de los medios de comunicación y la coordinación general y supervisión efectiva de las actividades por parte de las autoridades correspondientes.

9.3 Aplicación y seguimiento de campañas de vacunación canina

9.3.1 Animales destinatarios y métodos de vacunación

Durante las campañas masivas, todos los perros deben ser vacunados, independientemente de su edad, peso o estado de salud. Aunque el objetivo debe ser la vacunación de tantos perros como sea posible, la inmunidad de rebaño se logra mediante la vacunación de al menos el 70% de la población. Como los gatos también son importantes transmisores de rabia a los humanos, también deben ser vacunados cuando se presenten en las campañas de vacunación.

Un motivo común para la baja cobertura es la creencia errónea de que los cachorros no deben ser vacunados (22-24). En muchos países endémicos de rabia canina, los perros jóvenes constituyen una gran proporción de la población, y debiendo los propietarios y los equipos de vacunación ser conscientes de que los cachorros, incluidos los recién nacidos, también tienen que ser vacunados para asegurar una cobertura adecuada de toda la población.

Se han utilizado tres métodos básicos, ya sea cada uno por si solo o en combinación, para el acceso a los perros durante las campañas de vacunación: visitas casa por casa, puestos fijos de vacunación en lugares muy reconocidos dentro de la comunidad y puestos temporales de vacunación itinerante instalados por los equipos móviles. Por regla general, la asistencia a estos puestos suele ser suficiente solamente cuando están a una distancia menor de 500 m o a unos 10 minutos a pie (25). La elección del método depende de la comunidad y se debe hacer a nivel local. Puede ser necesaria una combinación de métodos.

9.3.2 Programación de campañas

Generalmente, las campañas de vacunación de la rabia se llevan a cabo anualmente pero, se pueden llevar a cabo campañas más frecuentes en las zonas donde la rotación de población es alta.

Las campañas de vacunación intensiva con una duración desde 1 día a 1 mes han sido eficaces en el control de la rabia, sobre todo en América Latina. Sin embargo, las campañas deben alcanzar al menos el 70% de la población canina, y la cobertura no debe ser comprometida en la búsqueda de la rapidez.

Las campañas podrían organizarse los fines de semana o durante las vacaciones escolares para mejorar la participación, ya que los niños suelen llevar a sus perros para la vacunación.

9.3.3 Vigilancia de las campañas de vacunación

Se recomienda la inscripción y la identificación permanente de los perros vacunados.-; Sin embargo, no hay métodos eficaces de identificación ampliamente

te disponibles, requiriéndose más investigación. La falta de recursos o la capacidad para identificar de forma permanente a los perros no debe impedir la implementación de una campaña de vacunación. La utilización de etiquetas de colores o collares de plástico como marcaje temporal han demostrado ser útil en la identificación de los perros vacunados (25) y motiva a los propietarios a llevar a sus mascotas a vacunar. La identificación de los perros vacunados es necesaria con el fin de evaluar la tasa de cobertura de vacunación y diferenciar los perros no vacunados para la vacunación de seguimiento. Por ejemplo, en Bali se utilizaron collares rojos o pintura en aerosol de color rojo (para los cachorros que aún estaban creciendo) para marcar todos los perros que se fueron vacunando. A continuación, se realizó una encuesta dentro de los tres días de la campaña para evaluar el número de perros marcados y sin marcar; en aquellos que se calculó que la cobertura había sido menos del 70 %, se organizó una campaña de revacunación para acceder a los perros no vacunados.

No se recomienda la vigilancia serológica de rutina en el contexto de las campañas de vacunación masiva de perros si:

- se ha utilizado una vacuna de buena reputación (que se define como una vacuna que ha demostrado conferir protección durante 2 años o más después de una sola inyección contra un desafío virulento, matando a por lo menos el 80% de los controles);
- se han capacitado equipos de vacunación y utilizado los métodos adecuados en la técnica de inyección, el manejo de perros y el manejo del vial de la vacuna; y
- se ha mantenido la cadena de frío en todo momento.

Si las campañas de vacunación, repetidas anualmente, que llegan a la cobertura específica no están dando lugar a una disminución en el número de casos de rabia animal, no se han cumplido uno o más de los elementos mencionados anteriormente. En ese caso, pueden justificarse estudios serológicos bien diseñados y otros estudios (ej. potencia de vacunas, control de la cadena de frío).

9.3.4 Costo-efectividad de la vacunación canina

Varios estudios teóricos indican que la vacunación canina en combinación con la profilaxis post-exposición es más costo-efectiva para la prevención de las muertes humanas por rabia que la profilaxis post-exposición a solas (26,27). Sin embargo, esta conclusión sigue siendo insegura ya que los costos de las diferentes campañas varían ampliamente, y los costos operativos pueden ser sustancialmente más altos que los que se utilizan en los estudios de modelado, tales como USD \$ 1,73 a 5,50 en las zonas rurales de la República Unida de Tanzania (20,24). Además, la demanda para la profilaxis post-exposición no disminuye invariablemente con una disminución en la incidencia de la rabia canina; esta relación requiere más investigación.

Se han realizado pocos estudios sobre el efecto de exigir a los propietarios contribuir a los gastos de registro o de campaña, sobre todo para la vacuna, o en las opciones para las contribuciones diferenciales basadas en la capacidad de los propietarios a pagar, conveniente siendo seguir evaluando este planteamiento. Cuando los dueños de perros no están dispuestos a pagar o no pueden, y esto pone en peligro un nivel crítico de la cobertura de inmunización, la intervención (es decir, registro, marcaje, vacunación, entrega de certificados) debe ser proporcionada de forma gratuita y los costos equilibrados con los beneficios de salud pública.

9.3.5 Vacunas a utilizar

Como las vacunas son susceptibles a condiciones extremas de temperatura, incluyendo la congelación, se debe tener cuidado de asegurar que la cadena de frío se mantiene dentro de un rango de temperatura aceptable. Las vacunas de acción prolongada con una duración mínima de inmunidad de dos años se deben utilizar en las campañas anuales para revacunar a todos los perros. La revacunación no tiene efectos adversos, y las campañas anuales proporcionan un mensaje simple y efectivo. Rechazar a la gente y a sus perros podría confundir este mensaje, mientras que los costos directos de la revacunación son marginales en comparación con los costos de las campañas.

Todos los miembros de un equipo de vacunación que manejen perros deben recibir profilaxis pre-exposición antes de la campaña. La profilaxis post-exposición adecuada debe estar disponible para las personas expuestas durante la campaña.

9.4 Aumentando el acceso a los perros para la vacunación

Cuando los métodos habituales de acceso a los perros para la vacunación parenteral se consideran insuficientes, se pueden utilizar otras medidas. El aumento de la participación y la movilización de la comunidad, pueden mejorar la rotación externa de las campañas de vacunación, la relación costo-eficacia y la sostenibilidad, así como la vigilancia y la gestión de los casos de rabia.

Cuando una parte de la población de perros no puede ser manejada por sus dueños o, cuando no hay ningún dueño para hacerse responsable de la vacunación, se puede utilizar a los manejadores caninos profesionales para capturar y sujetar a los perros humanitariamente para su vacunación. Existen varios métodos para la captura de perros. Los manejadores caninos profesionales requieren una formación adecuada para garantizar ser capaces de atrapar a los perros de manera eficiente, fiable y humanitaria; un manejo inadecuado puede dañar tanto al perro como al manejador que le contiene y puede hacer que en el futuro la captura para la vacunación sea más difícil.

La vacunación oral de los perros puede mejorar la cobertura en situaciones en las que no se pueda capturar o inmovilizar a los perros. Se requieren estudios de campo adicionales para evaluar el costo-eficacia de la vacunación oral para lograr los objetivos de cobertura en diferentes situaciones con diferentes estrategias de administración (28).

9.5 Medida complementaria: manejo humanitario de poblaciones caninas

La gestión humanitaria de las poblaciones caninas se logra, principalmente, por la tenencia responsable de perros y la prestación de servicios de esterilización y cuidado médico básico del perro (29). El objetivo de la gestión de la población canina, en el contexto del control de la rabia canina, es mejorar y mantener la cobertura de vacunación y reducir el comportamiento agresivo del perro. Como no hay evidencia de que la transmisión de la rabia dependa de la densidad de la población canina, la reducción del tamaño de la población, a través de medios humanitarios, puede no ser el factor más importante, aunque si tener otros beneficios (por ejemplo, con respecto al bienestar del perro o el comportamiento alterador). Por lo tanto, la gestión de la población canina puede ser positiva en el control de la rabia canina. El trabajo sobre el impacto sobre la rabia de los programas de gestión humanitaria de la población canina (y otros beneficios asociados) ha estado relativamente limitado (5, 6, 29) y, una evaluación de este enfoque más a fondo, sería ventajoso.

La gestión humanitaria de la población canina es una estrategia efectiva para reducir la rotación de la población canina y la creación de una población sana y sostenible. A medida que el estado y la composición de población canina varían de un país a otro, ninguna de las intervenciones funcionará en todas y cada una de las situaciones. Las autoridades deben trabajar en conjunto con personas conocedoras de la población canina local con el fin de entender 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 de gestión humanitaria de la población canina, para la gestión sostenible a largo plazo (16, 19, 29).

La India tiene una proporción de perros sin propietarios inusualmente alta. La gestión de la población canina se ha utilizado para el control de la rabia canina en los programas de control de natalidad de los animales, en la que los perros vagabundos son capturados, esterilizados y vacunados antes de ser liberados. Varias localidades han reportado reducciones en el número de muertes humanas por rabia en este tipo de programas (5, 30, 31). Sin embargo, la contribución de la esterilización para el control de la rabia canina, más allá de la vacunación por, sí sola, aún no se ha evaluado completamente.

9.6 Componentes principales de un programa de control de la rabia canina

La Reunión de consulta recomendó que se incluyan los siguientes componentes en un programa de control de la rabia canina:

- Establecer puntos focales nacionales y comités nacionales de eliminación de la rabia para preparar, ejecutar y supervisar los planes a largo plazo para la gestión focalizada de personas en riesgo con regímenes de profilaxis pre- y post-exposición, la vacunación masiva de perros y la gestión humanitaria de la población canina.

- Reforzar las capacidades de vigilancia y diagnóstico para incluir medidas de diagnóstico rápido.
- Garantizar programas sostenibles de control de la rabia a nivel comunitario, del distrito, nacional y regional.
- Establecer vínculos de colaboración transfronteriza eficaz para el control de la rabia y su eliminación.
- A través de campañas y programas de educación infantil, promover una mayor conciencia en el público en general acerca de los beneficios de la tenencia responsable de perros, los cuidados básicos de las mordeduras sospechosas de rabia y evitar la exposición animal.
- Fomentar la cooperación entre todos los sectores pertinentes, incluidos los servicios veterinarios, la salud pública, los organismos de gestión de la fauna silvestre y los ecologistas, a fin de concebir planteamientos basados en la evidencia para la eliminación de la rabia humana y animal.
- Apoyar la integración de las actividades de control de la rabia en todos los niveles de los servicios sanitarios, alineándolos con otros programas de salud pública, tales como los de bacterias (ej. tuberculosis), parásitos (ej. neurocisticercosis, equinococosis quística) y las enfermedades transmitidas por vectores (ej. tripanosomiasis humana africana, leishmaniasis). Las sinergias entre los programas, mejoran la logística de la utilización de los recursos humanos, materiales y financieros.
- Obtener financiación de organismos bilaterales y multilaterales y otros donantes en el marco de la cooperación técnica o de la ayuda humanitaria.
- Fortalecer la coordinación y la colaboración entre las organizaciones internacionales, tales como la OMS, la Organización para la Agricultura y la Alimentación de las Naciones Unidas (FAO), la OIE con sus redes especializadas de centros colaboradores y laboratorios de referencia y de las organizaciones mundiales y regionales no gubernamentales (tales como AGCR, la Asociación Mundial Veterinaria, la Asociación Veterinaria de la Commonwealth, la Sociedad Mundial para la Protección Animal, y otras organizaciones y coaliciones internacionales de bienestar animal).
- Estimular la cooperación con la industria farmacéutica y las instituciones para la provisión de vacunas, tanto humanas como veterinarias, y la cooperación técnica para asegurar un nivel adecuado de almacenamiento, entrega y administración de vacunas.

9.7 La investigación operativa para el control de la rabia canina

La investigación operativa en el control de la rabia canina se lleva a cabo durante las intervenciones (ej. vacunación, control de la población), aprovechando el hecho de que los animales se manejan y pueden ser inspeccionados y marcados. En las investigaciones operativas, se deben hacer esfuerzos para cumplir con los protocolos adecuados, y garantizar los estándares estadísticos rigurosos y el muestreo imparcial. Siempre que sea posible, se deben incluir controles.

Las principales áreas en las que hace falta más investigación operativa son las siguientes.

- Deben llevarse a cabo encuestas de cuestionario sobre los perros con propietarios, para obtener opiniones acerca de los perros sin dueños y determinar el tamaño de la población canina (por persona, por hogar, por unidad de superficie), la demografía, la dinámica y la distribución, antes y después de las intervenciones (32,33). La vacunación y otras intervenciones veterinarias pueden brindar la oportunidad de aplicar una marca visual temporal o permanente, tal como un collar, incisión en la oreja, marca auricular o un tatuaje para los estudios de recaptura. Se necesitan mejores métodos para el marcado de los perros con rapidez y a costos más económicos y para análisis posteriores de marcado y recaptura, que incluyan, por ejemplo, información sobre los movimientos de los perros a corto plazo (área de campeo habitual durante 1 día a 1 semana). Se necesitan métodos para adecuar cuestionarios y métodos de censo de la fauna silvestre para determinar mejor el número de perros realmente sin dueño, que pueden no ser fácilmente accesibles para su vacunación.
- Los cuestionarios también se pueden utilizar como parte de un programa educativo, para recoger información sobre la sensibilización acerca de la rabia, las actitudes sociales hacia los perros y los métodos de control de la población canina.
- Los estudios directos de observación y cuestionario se deben utilizar para recoger datos sobre el alcance de la supervisión, que debe ser definida con claridad. Esta información puede ser usada para estimar la accesibilidad de los perros para intervenciones veterinarias, que dependen de la extensión de la supervisión, la cultura, el hábitat y la ecología (clima, meteorología).
- Se debe explorar métodos para el marcado temporal (ej. collares, manchas, microchips) o permanentes (ej. tatuajes, marcas auriculares) de los perros esterilizados o vacunados.
- Se necesita mejores métodos para el registro de los números absolutos y proporciones de la población canina en diferentes clases (ej. edad, sexo, tratamiento), mediante dispositivos de mano, dispositivos de

posicionamiento o de programas informáticos y de gestión de los resultados para el uso rápido en la evaluación de la incidencia de enfermedad en relación con la cobertura de vacunación.

- Para determinar la salud de la población canina, podrían explorarse los medios para la clasificación y el registro (ej. durante las intervenciones veterinarias, encuestas de campo, visitas a los hogares) de la condición del perro, las enfermedades y los parásitos. Esto permitiría la evaluación de los efectos de las enfermedades en la dinámica de población canina y la gestión de la salud de los perros.
- Se requiere investigación aplicada sobre la economía de la vacunación canina, la sostenibilidad de los programas, la disposición a pagar, su costo-efectividad y su costo-beneficio en los diferentes contextos culturales, ecológicos y económicos (13,26,27,34,35), incluyendo los modelos regionales y a gran escala. La investigación debe incluir las barreras socio-económicas a la implementación del programa, la traducción de la investigación en políticas y prácticas y la integración potencial del control de la rabia canina en los programas para otras zoonosis de transmisión canina, tales como la equinococosis y la leishmaniasis.
- Debe evaluarse la información pertinente y los métodos de su difusión. El impacto de las campañas de educación se puede juzgar por el análisis de los cuestionarios realizados antes y después de una campaña. Otros medios que se pueden utilizar para evaluar la educación incluyen los cambios en el número de mordeduras de perros, las visitas al hospital y los perros vagabundos.
- A medida que la gestión de la población canina se mueve hacia la esterilización quirúrgica o no quirúrgica o a anticoncepción, quedan preguntas sobre el impacto del control de la fecundidad en el tamaño de la población canina y la lucha antirrábica, incluidos los efectos sobre la dinámica demográfica, el comportamiento social y la transmisión de enfermedades (5, 36). Debería realizarse investigación para evaluar si el control de la fertilidad reduce la tasa de contacto, el área de campeo habitual y la agresividad (especialmente en los machos) y la tasa de transmisión de enfermedades.
- Los esterilizantes no quirúrgicos y los anticonceptivos desarrollados recientemente, tales como los inmunocontraceptivos y los esterilizantes intratesticulares, deben ponerse a prueba cuando los perros puedan ser monitoreados de cerca para determinar si son humanitarios, la longevidad de los efectos a nivel de la población y la viabilidad de la utilización y administración de estos fármacos (37).
- El costo, la viabilidad y la sostenibilidad de la combinación de la esterilización quirúrgica o no quirúrgica con la vacunación contra la rabia

deben ser evaluados. Los análisis de costo-beneficio deben llevarse a cabo en paralelo para comparar las diferentes opciones de gestión de la población canina y, para determinar si y de qué manera, podría utilizarse el control de la fertilidad como un complemento para optimizar los programas de eliminación de la rabia en algunos contextos.

9.8 Referencias

1. Lembo T et al. Renewed global partnerships and redesigned roadmaps for rabies control. *Veterinary Medicine International*, 2011 (doi:10.4061/2011/923149).
2. Lembo T et al. Zoonoses prevention, control, and elimination in dogs. In: Macpherson CNL, Meslin F-X, Wandeler AI, eds. *Dogs, zoonoses and public health*, 2nd ed. Wallingford, Oxon., CAB International, 2013:205–258.
3. Nel L, Le Roux K, Atlas R. Meeting the rabies control challenge in South Africa. *Microbe*, 2009, 4(2):61–65.
4. Wandeler AI et al. Dogs and rabies. In: Macpherson CNL, Meslin F-X, Wandeler AI, eds. *Dogs, zoonoses and public health*, 2nd ed. Wallingford, Oxon., CAB International, 2013:43–66.
5. Reece JF, Chawla SK. Control of rabies in Jaipur, India, by the sterilisation and vaccination of neighbourhood dogs. *Veterinary Record*, 2006, 159:379–383.
6. Totton SC et al. Stray dog population demographics in Jodhpur, India following a population control/rabies vaccination program. *Preventive Veterinary Medicine*, 2010, 97:51–77.
7. Terrestrial animal health code. Chapter 7.7. Stray dog control. Paris, World Organisation for Animal Health, 2011 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_1.7.7.htm; accessed 29 November 2012).
8. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*, 1996, 14:185–186.
9. Cleaveland S et al. Dog rabies vaccination campaign in rural Africa: impact on the incidence of dog rabies and human dog-bite injuries. *Vaccine*, 2003, 21:1965–1973.
10. Tamayo H et al. Case report (4) Americas. Elimination of human rabies transmitted by dogs in Latin America and the Caribbean: achievements. In: *OIE Global Conference on Rabies Control, Republic of Korea, 7–9 September 2011* (http://www.oie.int/eng/A_RABIES/presentations.htm; accessed 29 November 2012).
11. *Report of the 4th meeting of the international coordination group of the Gates Foundation/WHO project for human and dog rabies elimination in low-income countries, 2–4 October 2012, Cebu, Philippines*. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/rabies/bmgf_who_project/en).

12. *Report of the 3rd meeting of the international coordination group of the Gates Foundation/WHO project for human and dog rabies elimination in low-income countries, 19–21 October 2011, Pietermaritzburg, KwaZulu- Natal, South Africa.* Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/rabies/bmgf_who_project/en/).
13. Lapiz SMD et al. Implementation of an intersectoral programme to eliminate human and canine rabies. The Bohol Rabies Prevention and Elimination Project. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(12):e1891.
14. Suseno PS et al. Dog vaccination and campaign management for effective rabies control: the Bali experience. In: *International Conference on Emerging Infectious Diseases, 11–14 March 2012, Atlanta, Georgia.* Atlanta, Georgia, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2012.
15. Suseno PP et al. Integrated bite case management for rabies in Bali: putting one health into action. In: *International Conference on Emerging Infectious Diseases, 11–14 March 2012, Atlanta, Georgia.* Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention, 2012.
16. Lembo T et al. The blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(2):e1388.
17. *Report of a WHO consultation on dog ecology studies related to rabies control.* Geneva, World Health Organization, 1988 (WHO/Rab. Res./88.25).
18. Hiby LR et al. A mark–resight survey method to estimate the roaming dog population in three cities in Rajasthan, India. *BMC Veterinary Research*, 2011, 7:46.
19. *Humane dog population management guidance.* International Companion Animal Management Coalition, 2008 (http://www.wsava.org/PDF/2008/Misc/AWC_ICAM_Coalition.pdf).
20. *Blueprint for rabies prevention and control [canine rabies blueprint].* Partners for Rabies Prevention (www.rabiesblueprint.com; accessed March 2013).
21. Townsend SE et al. Surveillance guidelines for disease elimination: a case study of canine rabies. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 2012 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2012.10.008>).
22. Suzuki K et al. Rabies vaccination coverage and profiles of the owned- dog population in Santa Cruz de la Sierra: Bolivia. *Zoonoses and Public Health*, 2008, 55(4):177–183.
23. Flores-Ibarra M, Estrella-Valenzuela G. Canine ecology and socioeconomic factors associated with dogs unvaccinated against rabies in a Mexican city across the US–Mexico border. *Preventive Veterinary Medicine*, 2004, 62(2):79–87.
24. Kaare M et al. Rabies control in rural Africa: evaluating strategies for effective domestic dog vaccination. *Vaccine*, 2009, 27:152–160.
25. Kappeler A, Wändeler A. *Dog population studies related to a vaccination campaign against rabies in Lalitpur City, Nepal. Report to WHO.* Geneva, 1989 (whqlibdoc.who.int/Kappeler_Wändeler_Nepal_Report_1989_eng; accessed 18 February 2012).

26. Boegel K, Meslin FX. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. *Bulletin of the World Health Organization*, 1990, 68:281–291.
27. Zinsstag J et al. Transmission dynamics and economics of rabies control in dogs and humans in an African city. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106:14996–15001.
28. Oral vaccination of dogs against rabies: guidance for research on oral rabies vaccines and field application of oral vaccination of dogs against rabies. Geneva, World Health Organization, 2007 (http://www.who.int/rabies/vaccines/veterinary_vaccines/en/index.html; accessed May 2012).
29. Hiby E. Dog population management. In: Macpherson CNL, Meslin F-X, Wandeler AI, eds. *Dogs, zoonoses and public health*, 2nd ed. Wallingford, Oxon., CAB International, 2013:177–204.
30. Chinny Krishna S. Control of rabies—Has the ABC programme been a success in India? *Indian Journal of Environmental Education*, 2003, 2:5–8.
31. Tenzin, Ward MP Review of rabies epidemiology and control in South, South East and East Asia: past, present and prospects for elimination. *Zoonoses and Public Health*, 2012 (doi: 10.1111/j.1863-2378.2012.01489.x).
32. Jackman J, Rowan AN. Free-roaming dogs in developing countries: the benefits of capture, neuter, and return programs. In: Salem DJ, Rowan AN, eds. *The state of the animals IV*. Washington DC, Humane Society Press, 2007:55–64.
33. Lembo T et al. The feasibility of canine rabies elimination in Africa: dispelling doubts with data. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e626
34. Knobel DL et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:360–368.
35. Kayali U et al. Cost-description of a pilot parenteral vaccination campaign against rabies in dogs in N'Djaména, Chad. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11:1058–1065.
36. Carroll MJ et al. The use of immunocontraception to improve rabies eradication in urban dog populations. *Wildlife Research*, 2010, 37:1–12.
37. Massei G. Fertility control in dogs. In: Macpherson CNL, Meslin F-X, Wandeler AI, eds. *Dogs, zoonoses and public health*, 2nd ed. Wallingford, Oxon., CAB International, 2013:205–258.

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

En el pasado, la rabia se propagaba principalmente por los perros domésticos, aunque hubo informes esporádicos que involucraban a la fauna silvestre. La implementación estricta de la vacunación antirrábica masiva canina y otras medidas, dio lugar, durante la década de 1940, a la desaparición, en Europa y América del Norte, de la rabia de origen canino, pero la enfermedad reapareció inesperadamente en la fauna silvestre. Con los avances en los métodos moleculares para la identificación y la filogenia de las variantes del virus, la comprensión de la epidemiología del lyssavirus ha mejorado significativamente. La rabia es una zoonosis vírica asociada con muchas especies de Carnívora y Chiroptera, que son los hospederos primarios del virus de la rabia; solamente los quirópteros son los anfitriones principales de casi todos los otros lyssavirus (véase la sección 2).

10.1 Epidemiología y ecología de la rabia en las especies de carnívoros

10.1.1 África

Se cree que el linaje cosmopolita del virus de la rabia canina se extendió por todo el continente africano durante la colonización europea. Los perros domésticos, siguen siendo los principales hospederos del virus de la rabia en África (1). Aunque se han documentado casos esporádicos de rabia en la fauna silvestre a lo largo del continente africano, sólo se han detectado pruebas convincentes de circulación del virus rábico en poblaciones de carnívoros silvestres al sur de África, donde se supone que los cánidos salvajes, tales como los chacales (*Canis adustus* y *C. mesomelas*) y los zorros de orejas de murciélago (*Otocyon megalotis*) son los principales hospederos del virus de la rabia (2,3). Además, los miembros de la familia Herpestidae (por ejemplo, las mangostas) parecen ser responsables de la transmisión de una variante distinta del virus de la rabia en el sur de África (4). Se ha demostrado que la infección con un virus de rabia canina es causa de mortalidad significativa entre los kudus (*Tragelaphus strepsiceros*) en Namibia, sospechándose que la transmisión es oral y directa a través de la saliva infectiva transmitida de kudu a kudu (5,6).

El derramamiento del virus rábico de los perros, está amenazando a cánidos salvajes africanos en peligro de extinción, tales como el lobo etíope (*C. simensis*) y el perro salvaje africano (*Lycaon pictus*) (7–10).

10.1.2 Oriente Medio y Asia

Si bien la rabia canina predomina en Asia central y tropical, los cánidos silvestres, principalmente el zorro rojo (*Vulpes vulpes*), mantienen la rabia en las zonas de bosque-estepa y las estepas de Asia continental; y, en el extremo orien-

te de Rusia, se mantiene por el perro mapache (*Nyctereutes procyonoides*) (11,12). En el sur de China, el tejón hurón (*Melogale moschata*) se ha asociado con la rabia humana desde hace varios años y se considera ser un hospedero principal en esta región (13).

Aunque en algunos de países de Oriente Medio y en el centro, el sur y el sudeste de Asia se han reportado casos ocasionales de rabia en carnívoros silvestres, no está claro si la rabia en la fauna silvestre es independiente del ciclo de transmisión de rabia canina en estas regiones. La rabia del zorro está presente en Israel, Cisjordania y la Franja de Gaza y ha surgido en Turquía, donde la mayoría de los casos de rabia en el ganado bovino son el resultado de los contactos con los zorros rabiosos (14). Por otra parte, algunos países de la región de Oriente Medio están reportando un número creciente de casos de rabia en animales silvestres, entre ellos la República Islámica de Irán, Omán, Arabia Saudita y Yemen. Los zorros rojos y los chacales dorados (*C. aureus*), están generalmente implicados en esas regiones (15–17).

10.1.3 Europa

La rabia silvestre surgió en Europa después de la erradicación de la rabia canina, el nuevo hospedero primario es el zorro rojo (*V. Vulpes*). Proveniente del este, la rabia del zorro se propagó, inexorablemente, por todo el continente en tan solo unas pocas décadas. A mediados de la década de 1980, gran parte de Europa central y occidental se vieron afectadas. La expansión hacia el oeste se detuvo en zonas como Francia y el norte de Italia, donde los zorros fueron tratados con la vacuna oral contra la rabia (17).

Los zorros infectados, son responsables de mantener el virus de la rabia en la población de zorros y también para la transmisión a otras especies de fauna silvestre y animales domésticos. En las zonas afectadas, se detecta la rabia en una amplia variedad de especies a diferentes frecuencias. Los animales con mayor probabilidad de entrar en contacto con los zorros rabiosos, como el corzo, el ganado bovino y otros rumiantes domésticos, representan la mayor parte de las víctimas. Hay indicios de que el perro mapache (*Nyctereutes procyonoides*) puede actuar como otro hospedero primario de la fauna silvestre, ya que es la segunda especie más frecuentemente reportada como infectada en el Centro Europa y la zona Báltica (18).

En la actualidad, la rabia transmitida por zorros está todavía muy extendida en Europa oriental y sudoriental, mientras que gran parte de Europa occidental y central se ha liberado de la rabia del zorro por la implementación de programas nacionales y regionales de vacunación antirrábica oral (19). Algunos países del sur del Mediterráneo e insulares, nunca se vieron afectados por la epizootia de rabia del zorro aunque, en el norte de Grecia, se registró un caso en octubre de 2012 (20). En otros países, por ejemplo, Suecia y el Reino Unido nunca han tenido la rabia del zorro (17).

10.1.4 Norte América

Al igual que en Europa, la rabia silvestre comenzó a surgir en América del Norte a mediados del siglo 20 con la eliminación exitosa de la rabia canina en Canadá y los EE.UU. y en México, siendo ello un progreso sustancial en la prevención y control de la rabia canina. A diferencia de otras partes del mundo, la rabia silvestre en la zona templada de América del Norte involucra muchos ciclos de hospedero primario, a menudo con áreas de distribución geográfica superpuestas, convirtiendo el control de la rabia animal en un gran desafío. Los hospederos primarios más comunes son los zorros rojos (*V. vulpes*) en partes de Alaska y Canadá, y los mapaches (*Procyon lotor*) en el este. Si bien, la epizootia de la rabia del zorro en Norte América extendió su área de distribución en Canadá, una variante diferente del virus de la rabia surgió en los mapaches en Florida (EE.UU.) y se extendió a los estados vecinos. La propagación se vio acelerada por el traslado de mapaches rabiosos en la zona del Atlántico medio en la década de 1970, y extendiéndose el brote al sur y al norte hasta Quebec. Aunque la epidemia de rabia del zorro en el sureste de Canadá, fue finalmente eliminada hacia el final del siglo XX, en gran medida debido al resultado como el resultado de la vacunación oral contra la rabia, la rabia en mapaches sigue siendo un problema grave en la región (21-23). El zorro ártico (*Alopex lagopus*), es un hospedero primario en las regiones polares del continente y, la mofeta rayada (*Mephitis mephitis*), es un hospedero importante a través de las llanuras centrales y en California (22,23). Además, están involucrados los zorros grises (*Urocyon cinereoargenteus*), particularmente en el suroeste de EE.UU. y, en México, se reconocen como hospederos primarios a varias especies de mofeta o zorrillo (*Spilogale* spp.). Cada especie silvestre, mantiene una variante del virus de la rabia adaptado al hospedero predominante pero, también puede albergar variantes distintas por el desbordamiento del virus de la rabia a partir de otras especies hospederas primarias. La propagación por desbordamiento a otros animales silvestres y domésticos, es frecuente en todas las áreas. Hasta la fecha, la vacuna oral contra la rabia ha jugado un papel importante en la prevención y control de la rabia en zorros rojos y mapaches y también en la eliminación de la rabia en coyotes y zorros grises en Texas.

10.1.5 América del Sur

La rabia se ha documentado en carnívoros silvestres en varias zonas y, los estudios filogenéticos de los genomas de virus de la rabia aislados de una variedad de especies, indican la presencia de varios hospederos primarios distintos en la fauna silvestre, incluyendo el mono tití (*Callithrix* spp.) y el zorro cangrejero (*Cerdocyon* spp.). Sin embargo, la vigilancia de la rabia en la fauna silvestre es generalmente insuficiente para permitir mayores inferencias epidemiológicas. La información sobre la presencia de la rabia se puede obtener de la Organización Panamericana de la Salud (<http://new.paho.org/rabies>).

10.1.6 Islas del Caribe

La pequeña mangosta india (*Herpestes auropunctatus*), que se introdujo desde el sur de Asia a muchas islas del Caribe en la segunda mitad del siglo 19 para el control de roedores, es un hospedero primario de la rabia en algunas partes del Caribe. Por ejemplo, la rabia de lamangosta se encuentra actualmente en Cuba, República Dominicana, Granada y Puerto Rico. Las otras islas del Caribe están consideradas libres del virus de la rabia, tanto entre los carnívoros domésticos como en los silvestres.

10.1.7 Regiones árticas y subárticas de Eurasia y América

Los zorros árticos (*Alopex lagopus*), los perros domésticos y los zorros rojos, participan en la propagación de la rabia del Ártico o “locura polar”; aunque la epidemiología no se entiende bien en estas áreas, escasamente pobladas y con vigilancia incompleta. Curiosamente, en Asia central y sudoriental también se encuentran linajes del virus de la rabia, parecidos a la rabia Ártica.

10.2 Epidemiología y ecología de la rabia en los murciélagos

Se han detectado lyssavirus en murciélagos de todo el mundo, aunque las especies difieren según las diferentes regiones geográficas (24; véase también el cuadro 1 de la sección 2). Los murciélagos, han sido identificados como vectores para todas las especies de Lyssavirus a excepción del virus Mokola y el lyssavirus Ikoma (ver apartado 2), cuyo hospedero primario verdadero aún no se ha encontrado. Esta observación indica, firmemente, que los murciélagos son los verdaderos hospederos primarios del lyssavirus.

Los murciélagos tienen varios rasgos (ej. tamaño pequeño, larga vida, índices de crecimiento poblacional intrínsecos bajos y una variedad de nichos ecológicos bien definidos) que son diferentes a de los carnívoros hospederos de la rabia. En consecuencia, las propiedades de los lyssavirus adaptados a los murciélagos deben ser diferentes de los que causan la rabia en los carnívoros. Los factores que intervienen en el mantenimiento de lyssavirus en murciélagos están insuficientemente explorados.

10.2.1 Lyssavirus en África, Australia y Eurasia

Se sabe que como mínimo cuatro especies de lyssavirus circulan en las poblaciones de murciélagos insectívoros y frugívoros africanos (véase el cuadro 2, sección 2). El virus del murciélagos de Lagos, un lyssavirus predominantemente asociado con varias grandes especies de murciélagos de fruta africanos (Megachiroptera), fue aislado originalmente del *Eidolon helvum* en Nigeria en 1956 y, más tarde, de otras especies de murciélagos en la República Centroafricana, Senegal y Sudáfrica. Una epidemia que resultó en una mortalidad significativa entre los murciélagos *Epomophorus* se observó en Natal, Sudáfrica, donde el

virus todavía es aislado ocasionalmente. El virus del murciélago de Lagos, también se ha aislado de vez en cuando, en el murciélago insectívoro de Gambia, nectario gambiano (*Nycteris gambiensis*). Hasta la fecha, no se han confirmado casos humanos, tal vez debido a la insuficiente vigilancia y la no caracterización de los virus. El derramamiento del virus del murciélago de Lagos a otros mamíferos ha sido registrado con poca frecuencia (1,25).

El virus Duvenhage, fue aislado por primera vez en 1970, a partir de una persona en Transvaal, Sudáfrica, que la murió de encefalitis rábica después de ser mordida por un murciélago insectívoro aparentemente relacionado con *Miniopterus* spp. Se han registrado otros dos casos de rabia debidos al virus Duvenhage en seres humanos, uno en Sudáfrica y otro en los Países Bajos. Esta última contrajo la infección en Kenia (1). En 2009, un lyssavirus asociado con murciélagos denominado virus del murciélago Shimoni -, se aisló del murciélago insectívoro Commerson, o murciélago nariz de hoja (*Hipposideros commersoni*) en Kenia. Junto con el virus Mokola y el virus de murciélago de Lagos, pertenece al filogrupa II (26) (ver sección 2.3).

En 1996, los lyssavirus de murciélagos australianos fueron aislados de murciélagos frugívoros (zorros voladores, *Pteropus Alecto*) en la costa oriental de Australia, un país considerado como “libre de rabia” desde 1867. En 1996 y 1998, se confirmaron dos muertes humanas por rabia causadas por lyssavirus procedentes de murciélagos australianos. El lyssavirus de murciélagos australianos ha sido aislado en las cuatro especies de frugívoros megabat (género *Pteropus*, familia *Pteropodidae*) en Australia y de una especie de murciélago insectívoro, el murciélago de vientre amarillo (*Saccolaimus flaviventris*) (27,28).

En Europa, se han diagnosticado algunos casos esporádicos de rabia en los murciélagos durante los últimos 60 años. La mayoría de los casos se encuentran en murciélagos hortelanos (*Eptesicus serotinus*), cuyos virus se identifican como lyssavirus de murciélago europeo tipo 1, mientras que las de los murciélagos *Miotis* (*M. dasycneme* y *M. daubentonii*), se caracterizan como lyssavirus de murciélago europeo tipo 2 (29,30). Los casos de rabia en murciélagos parecen ser menos frecuentes en Europa que en el Nuevo Mundo; sin embargo, a pesar de las recomendaciones internacionales, el nivel de vigilancia en Europa sigue siendo muy heterogéneo.

En total, se han confirmado cuatro casos autóctonos de rabia humana transmitida por murciélagos en Europa: dos en la Federación de Rusia (1977 y 1985), uno en Finlandia (1985) y uno en Escocia (2002) (24). En 2002, un murciélago de cueva común (*Miniopterus schreibersii*) fue capturado en la Federación de Rusia, cerca de la frontera de Georgia, el cual posteriormente dio positivo a la infección por lyssavirus. El virus, llamado virus del murciélago caucásico del oeste, era un miembro genéticamente divergente del género *Lyssavirus* derivado de murciélago, lo cual representa un miembro del filogrupa III, sin reactividad cruzada serológica a otros lyssavirus (31).

Se ha demostrado que el lyssavirus de murciélago Bokeloh, aislado de un murciélago ratonero gris (*Myotis nattereri*) en Alemania en 2010 y, en Francia en 2012, difiere de todos los lyssavirus previamente conocidos presentes en

Europa pero se acerca, antigénica y genéticamente, al lyssavirus de murciélago europeo tipo 2 y al virus Khujand (32, 33). En 2012, se detectó en la Península Ibérica un virus parecido al lyssavirus Ikoma en el *Miniopterus schreibersi* (34).

En Asia central, se han aislado tres lyssavirus asociados a murciélagos. En 1991, un murciélago ratonero mediano (*Myotis blythi*), aparentemente sano, que fue capturado en el distrito Aravan, Kirguistán, dio positivo de rabia mediante la prueba de inoculación en ratón. Diez años más tarde, cerca de la ciudad de Khujand, Tayikistán, un murciélago bigotudo (*Myotis mystacinus*), también dio positivo. La caracterización subsiguiente de los virus aislados, reveló dos nuevas especies de lyssavirus: el virus Aravan y el virus Khujand (35). En 2002, un virus de *Murina* spp., conocido comúnmente como murciélago nariz de tubo, fue clasificado como un lyssavirus y denominado virus Irkut, por una aldea en la provincia de Irkutsk. Uno de los casos humanos de rabia registrados en el 2007 Extremo Oriental de Rusia, fue debido a la infección por un virus similar al virus Irkut original (31). Se sabe poco sobre la epidemiología de lyssavirus de murciélagos que han sido aislados sólo una vez.

10.2.2 La rabia en murciélagos insectívoros en las Américas

Hasta la fecha, todos los lyssavirus de murciélagos en las Américas se han clasificado como el virus de la rabia. Muchas variantes, genética y antigénicamente distintas, circulan en las especies de murciélagos, varias dentro de una sola especie, y observándose que la distribución geográfica de las variantes se superpone. Hay, sin embargo, una correlación inversa entre la transmisión entre especies y la distancia filogenética entre las especies de murciélagos insectívoros (36,37). El derramamiento a otros animales se observa con frecuencia. Aunque la incidencia de la rabia humana en las zonas templadas de América del Norte es baja, cerca del 50% de los casos son causados por el virus de la rabia asociado a murciélagos (38). El murciélago de pelo plateado (*Lasionycteris noctivagans*) y el murciélago tricolor oriental (*Parasrellus subflavus*), juegan un papel clave en la transmisión de rabia de murciélagos a humanos.

10.2.3 Rabia de los murciélagos hematófagos

La rabia del murciélago hematófago es un problema importante de salud pública en las zonas subtropicales y tropicales de las Américas, desde México hasta Argentina. Una variante del virus de la rabia relacionada con los otros virus de murciélago americano se mantiene en los murciélagos hematófagos, principalmente por *Desmodus rotundus* (37), transmitiéndose con frecuencia a los animales domésticos y a los seres humanos. La rabia paratífica bovina, transmitida por murciélagos hematófagos, tiene un efecto económico importante en la industria ganadera. En la actualidad, la mayo-

ría de los casos de rabia humana en la Amazonia son causados por murciélagos hematófagos (39).

10.3 La rabia en los roedores

Las pruebas en decenas de miles de roedores silvestres y sinantrópicos en zonas endémicas de rabia en todo el mundo, han puesto de manifiesto únicamente algunos casos excepcionales de infección por virus de la rabia por derramamiento a un hospedero terminal, lo que indica que estos animales no son ni hospederos primarios ni tienen un papel en la epidemiología y la transmisión de la enfermedad.

10.4 Especies de fauna silvestre de interés especial

La rabia después de los brotes, se ha convertido en una amenaza para la en poblaciones en peligro de extinción de los lobos etíopes (*C. simensis*) en el Parque Nacional de las Montañas Bale, de los perros salvajes africanos (*Lycaon pictus*) en África oriental y meridional y del zorro Blanford (*V. cana*) en Israel. Los lobos etíopes y los perros salvajes africanos, se encuentran entre las especies de carnívoros del mundo con más alto peligro de extinción y, la transmisión del virus de la rabia a partir de los hospederos primarios más abundantes (como los perros domésticos), se considera una amenaza para la extinción de varias poblaciones.

La rabia ha sido registrada en los lobos (*C. lupus*) en todo el hemisferio norte, donde la enfermedad tiene lugar en la fauna silvestre y, por lo tanto, a menudo se cree que juegan un papel importante en la transmisión. Aunque los lobos son susceptibles y sucumben fácilmente a la rabia, no pueden mantener la circulación del virus en forma independiente de otros animales silvestres, ya que la densidad y las dinámicas de la población de lobos, no son compatibles con las epidemias y porque la naturaleza altamente territorial de los lobos, impide la diseminación rápida de la enfermedad de una manada a otra. Una vez que un miembro de la manada está infectado, la enfermedad puede diezmar al grupo debido a su naturaleza altamente social, con un estrecho contacto entre los animales. La composición genética de los virus de la rabia aislados de los lobos, es idéntica a la que se encuentra en hospedero primarios carnívoros más abundantes en su entorno (ya sea perro doméstico o salvaje). Aunque los lobos son, más una víctima de la enfermedad que un verdadero hospedero principal, pueden transmitir el virus de la rabia a otros hospederos susceptibles vírgenes (nativos). La rabia en los lobos, a menudo se presenta como un acontecimiento dramático, sobre todo si hay seres humanos involucrados. Debido a que migran a través de largas distancias, se cree que los lobos que están incubando el virus de la rabia son capaces de volver a introducir la rabia silvestre en zonas donde ya estaba erradicada.

10.5 Eliminación de la rabia en los carnívoros silvestres

10.5.1 Reducción de las poblaciones animales

Se considera que la transmisión del virus de la rabia dentro de las poblaciones de carnívoros silvestres capaces de sostener un ciclo de infección depende de la densidad de su población. Los métodos convencionales de control de la rabia con drástica destrucción de poblaciones de carnívoros silvestres no han logrado eliminar la rabia (17,40). La resistencia de los carnívoros a ser eliminados, su alto potencial reproductivo y la capacidad del medio ambiente para proveerles alimentos, agua y refugio, a menudo hacen que los esfuerzos de control de las dichas poblaciones sean inútiles. Considerar los aspectos humanitarios, económicos y ecológicos, evitará campañas ineficientes de sacrificio a gran escala.

10.5.2 Inmunización

La vacunación masiva de los principales hospederos de la enfermedad en la fauna silvestre es un método de control más efectivo que el sacrificio. Este método, surgió de manera independiente en Europa y América del Norte (22,40). Desde finales de 1970, la estrategia de vacunación oral contra la rabia, desarrollada originalmente para los zorros, se ha utilizado para eliminar la rabia del zorro en grandes partes del oeste y centro de Europa, Canadá y los EE.UU. Su éxito fue debido a la investigación y desarrollo de herramientas que incluyen vacunas seguras y eficaces, cebos fabricados a máquina que son atractivos para una gran variedad de especies, distribución aérea computarizada del cebo, estrategias adecuadas de vacunación y un fuerte compromiso político (22,41).

Una estrategia de vacunación oral contra la rabia, que funciona para una de las especies hospedera primaria de carnívoros, no necesariamente va a funcionar para otras. Las estrategias de vacunas orales adaptadas se han utilizado con bastante éxito, no sólo para zorros, sino también para otros hospederos primarios de fauna silvestre, incluyendo coyotes, zorros grises y perros mapaches, aunque para los mapaches requieren optimización (23). Es necesario identificar estrategias diferentes para otros hospederos primarios de fauna silvestre.

Como los programas de vacunación oral contra la rabia, están diseñados para eliminar la rabia 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 grupo para reducir la transmisión (es decir, un índice de reproducción efectivo de la enfermedad inferior a 1) en el hospedero silvestre primario objetivo. El nivel requerido de inmunidad en las jaurías varía con la dinámica de transmisión de la enfermedad en ciertas especies y poblaciones de destino y con las condiciones locales.

Las vacunas utilizadas en campo deben cumplir con los requisitos de las autoridades reguladoras nacionales o internacionales de productos biológicos, es decir, la eficacia, la seguridad y la estabilidad, y estar registradas o contar con licencia (ver sección 7). Los cebos, deben ser diseñados para cada animal silvestre con el fin de, garantizar que la vacuna se libere en un tejido objetivo susceptible (mucosa orofaríngea o amígdalas) para provocar una respuesta inmune. La cubierta/envoltura del cebo debe cumplir tres funciones: ser atrayente para las especies objetivo o de destino, contener un biomarcador (generalmente tetraciclina) de recepción de cebo por parte de la población objetivo y proteger la ampolla, cápsula o sobre de la vacuna de la luz ultravioleta para asegurar la estabilidad del título de virus. Los requisitos para las cubiertas/envolturas del cebo se establecen en las normas pertinentes (42-46). El cebo debe ser termoestable para garantizar su buen sabor, y ser probado a diferentes temperaturas (44) antes de la autorización de su comercialización. Como la mayoría de los cebos de vacunación contra la rabia se consumen dentro de los 7 días de su distribución en campo, la cubierta/envoltura tiene que proteger a la bolsa o ampolla de la vacuna durante este tiempo bajo las condiciones climáticas locales. Las advertencias deben ser impresas en el blister o la matriz del cebo.

La recepción del cebo y la inmunidad de grupo en la población destinataria dependen, por ejemplo, de la eficacia de la vacuna y su estabilidad, la cubierta/envoltura del cebo y su atractivo, el método para realizar la distribución espacial de los cebos, el periodo de las campañas de vacunación oral contra la rabia y la abundancia de competidores para el cebo. Su modo de distribución debe garantizar que la mayoría de las especies objetivo tengan acceso. Generalmente, las campañas de vacunación oral contra la rabia se llevan a cabo dos veces al año, en primavera y en otoño en Europa y, una vez al año en América del Norte, con el cebo distribuido principalmente por aeronaves de ala fija o por helicópteros (23, 44). La distribución manual debe complementar la distribución aérea o puede ser la única manera de distribuir el cebo en áreas densamente pobladas.

10.5.3 La planificación, implementación y evaluación de los programas de vacunación oral contra la rabia

La vacuna oral contra la rabia se ha convertido en una herramienta esencial para la prevención de la propagación geográfica, el control y la eliminación de la rabia, cuando el huésped primario es de fauna silvestre. Como las vacunas antirrábicas y los cebos orales desarrollados para una especie hospedera primaria determinada pueden no funcionar para otras especies, la eficacia de la vacuna, el diseño y el atractivo del cebo deben ser evaluados para cada nueva especie destinataria. La evaluación de los programas de vacunación oral debe incluir un análisis de costo-beneficio para la salud pública. Los requisitos básicos para la planificación, implementación y evaluación de las campañas de vacunación a gran escala o ensayos de campo han sido publicados (43,44) y fueron revisados recientemente (45).

Los datos epidemiológicos de casos de rabia basados en estudios fiables de vigilancia y de laboratorio en las especies objetivo y no objetivos (domésticos y silvestres), deben estar disponibles antes de iniciar un programa de vacunación oral contra la rabia o una prueba de campo.

Planificación

El 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 de la rabia, que incluya todos los grupos de interés. Un programa eficaz se basa en un plan integral, destacando la justificación (beneficios), los objetivos, las funciones (que agencias deben participar), las responsabilidades (quién es responsable de qué) y las cadenas de mando, así como la infraestructura (los requisitos de laboratorio y equipo, la cadena de frío), los costos estimados (requisitos presupuestarios) y el financiamiento. El plan, también debe incluir información sobre las áreas a ser cubiertas en años consecutivos, teniendo en cuenta los patrones de movimiento de las poblaciones de fauna silvestre, las características geográficas de la zona, la situación de la rabia en los países vecinos, los detalles de la estrategia de vacunación (sincronización, el modo de distribución del cebo, densidad del cebo, la distancia en línea de vuelo), y las consideraciones de seguridad, vigilancia y seguimiento de las campañas.

El tamaño de la población objetivo debe ser estimado, con los niveles basales de los biomarcadores (si procede) en las especies objetivo, antes de la vacunación.

Por regla general, un programa de vacunación oral contra la rabia debe constar de dos fases: una fase de ataque (eliminación) y una fase de mantenimiento. A largo plazo, el enfoque a gran escala es el más eficaz, debiendo haber garantías de que el programa será sostenible a largo plazo. El plan debe ser distribuido a las autoridades competentes con suficiente antelación para su consideración y evaluación. La OMS a solicitud puede proporcionar la experiencia necesaria.

Ejecución

La entrega de la vacuna oral contra la rabia requiere una infraestructura y logística que garantice la integridad del cebo y la vacuna (mantenimiento de la cadena del frío) y que permita la distribución de un número adecuado de cebos (aeropuertos, aviones, personal) para cubrir grandes superficies de manera uniforme.

Las reuniones iniciales deben ser organizadas por el comité nacional de la rabia incorporando a todos los participantes incluyendo cazadores, tramperos, personal de servicio de la fauna, funcionarios forestales, médicos, veterinarios y autoridades locales, con la finalidad de discutir el programa detalladamente y ponerse de acuerdo sobre las responsabilidades de cada participante.

Las autoridades responsables y el personal, deberán recibir formación en la vigilancia de la rabia, la gestión de bases de datos, el análisis e interpretación de datos para supervisar el progreso de la intervención, la presentación de in-

formes y la difusión de información a las autoridades competentes, el cebo de la vacuna, la especie objetivo y el componente humano y la toma de muestras de especímenes en condiciones apropiadas.

El personal capacitado y las instalaciones de laboratorio deben estar disponibles para llevar a cabo las pruebas estándar recomendadas para el diagnóstico de rutina de la rabia (ver sección 4) y para el seguimiento (detección de bio marcadores, la serología, la titulación del virus, caracterización de virus de la rabia aislados) de la campaña en un sistema de garantía de calidad.

La concientización/sensibilización de los cazadores, tramperos, personal médico y veterinario y el público en general, acerca de la campaña, debe ser intensamente enfatizada, para que puedan tomar las medidas apropiadas en caso de exposición accidental a la vacuna. Debe establecerse un grupo de asesoramiento médico y veterinario.

Se recomienda, encarecidamente, la asignación de especialistas para investigar la situación epidemiológica prevalente y su evolución, tanto en los seres humanos como en los animales y para evaluar la campaña e informar periódicamente a las autoridades responsables.

Deben celebrarse reuniones nacionales regularmente con todos los actores interesados para discutir el progreso de la campaña y las adecuaciones necesarias para las futuras campañas.

Evaluación

La vigilancia y el seguimiento de las campañas de vacunación antirrábica orales son esenciales para evaluar su éxito. Requieren un enfoque sostenido, constante e intensivo.

La vigilancia adecuada es importante, ya que la incidencia de la rabia es el índice del impacto de un programa. Debe utilizarse un plan de muestreo basado en el riesgo, enfocado en los llamados “animales indicadores” que están enfermos, sospechosos de padecer rabia, muestran un comportamiento anormal, son encontrados muertos o involucrados en la exposición humana. Aunque el número exacto de animales necesarios no se puede predeterminar, éste debería ser suficiente para demostrar un grado de certeza estadísticamente aceptable (18). Generalmente, la vigilancia debe llevarse a cabo antes, durante y después de la administración de la vacuna, no sólo en las zonas de vacunación, sino también en las zonas vecinas, en particular las que están libres de la rabia, para detectar lo antes posible la propagación de la epidemia o re-infección para permitir una rápida respuesta y contramedidas (45). El virus de la rabia aislado en animales en las zonas de vacunación debe caracterizarse. La Reunión de consulta subrayó la importancia de la vigilancia reforzada en las zonas de vacunación y, también más allá de sus límites y solicitando a los gobiernos considerar y adoptar las pautas anteriores.

El monitoreo de la eficacia de un programa de vacunación oral antirrábico (captación de cebo, seroconversión) requiere un muestreo adecuado de los animales cazados o atrapados de las especies objetivo. El tamaño de la muestra que se sugiere

es de cuatro animales objetivos por cada 100 km² anualmente (18); sin embargo, la experiencia ha demostrado que este tamaño de muestra puede ser difícil de lograr, dependiendo de las características topográficas de la zona de vacunación, la infraestructura y la logística. Si este número de muestras no se puede tomar, se puede seleccionar un área de referencia en el que se pueda alcanzar el tamaño de la muestra.

Los datos básicos o denominador, ej. especie, fecha de inicio y término, ubicación (coordenadas Gauss- Krueger o la unidad básica nacional de territorio), edad, el sexo, resultados de las investigaciones de laboratorio (anticuerpos fluorescentes o pruebas de infección de cultivo de tejidos, caracterización del virus, detección de biomarcadores, serología), deben obtenerse de todos los animales que se encuentren, para llevar a cabo la estratificación y el análisis epidemiológico adecuado (temporal y espacial).

Para eliminar la rabia en la fauna silvestre, se deben establecer “vías de control progresivo” y procedimientos para la certificación internacional del estatus de libre de rabia.

La cooperación internacional

La cooperación y la coordinación internacional en, la planificación y la implementación y evaluación de los programas de vacunación oral antirrábica es necesaria a todos los niveles para el éxito y la efectividad de los costos. Cuando se decide la política, debe hacerse el contacto preliminar con los países vecinos, manteniendo estos contactos hasta que se elimine la enfermedad. Las reuniones multilaterales periódicas con los representantes de la salud pública y las autoridades veterinarias de las regiones y países vecinos, aseguran 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 y de otras organizaciones internacionales. Los resultados de los programas de vacunación se deben presentar en las conferencias internacionales, ya que la presencia en el escenario internacional, puede ayudar a ejercer presión para que los gobiernos nacionales se mantengan fuertemente comprometidos con la eliminación de la rabia.

Otras opciones

Además de la vacunación oral, la captura estratégica de carnívoros silvestres para su liberación después de la vacunación parenteral (atrapar-vacunar-liberar) se ha utilizado - con éxito aparente - en algunas zonas de América del Norte, sobre todo para las mofetas y los mapaches (46,47).

10.6 Control de la rabia del murciélago

El objetivo de eliminar la enfermedad en los murciélagos se ve desafiado por la gran cantidad de especies de lyssavirus y el importante papel de los quirópteros en la ecología global, tal como en la dispersión de semillas, la polinización y la depredación de artrópodos. Por tanto, la eliminación de rabia de los murciélagos no es posible en la actualidad. El riesgo para la salud pública asociado con

la rabia de los murciélagos (excepto la transmitida por murciélagos hematófagos) es menor que el riesgo asociado a la rabia propagada por carnívoros, aunque las consecuencias de la infección también son graves. Por lo tanto, se debe evitar cualquier método que destruya murciélagos indiscriminadamente, sobre todo, porque los murciélagos están protegidos en la mayoría de los países.

La educación de la población es la clave para la prevención de la rabia humana transmitida por murciélagos. Se debe incluir información básica sobre cómo evitar cualquier contacto con murciélagos potencialmente infecciosos la búsqueda de atención médica adecuada después de la exposición y la prevención del establecimiento de colonias de murciélagos en los edificios vulnerables (ej. hospitales y escuelas).

La rabia paralítica del ganado transmitida por murciélagos hematófagos puede ser controlada mediante la vacunación de ganado. Los métodos para el control de rabia transmitida por estos murciélagos mediante el sacrificio de las especies hospedadoras primarias con un anticoagulante mediante aplicación directa sobre las espaldas de los murciélagos capturados, o por inyección intramuscular del ganado bovino, son cuestionables y obsoletos. La aplicación estricta de la profilaxis post-exposición se recomienda en casos de exposición humana a murciélagos hematófagos. La vacunación preventiva de las poblaciones que viven en zonas altamente enzoóticas y con acceso limitado a los productos biológicos antirrábicos, debe ser considerada.

10.7 Otras medidas de salud pública

EL público en general debe estar mejor informado acerca de evitar el contacto directo con la fauna silvestre en general y con los animales que actúen de manera anormal y los animales enfermos en particular. Cualquier persona que sea mordida por un animal silvestre o doméstico, sobre todo en las zonas donde la rabia silvestre es endémica, debe buscar atención médica (ver sección 7). El traslado de la fauna silvestre para cualquier fin que no sea la conservación, debe estar prohibida o totalmente desaconsejada.

10.8 Referencias

1. Weyer J et al. Epidemiology of human rabies in South Africa, 1983–2007. *Virus Research*, 2011, 155(1):283–290.
2. Sabeta CT et al. Molecular epidemiology of rabies in bat-eared foxes (*Otocyon megalotis*) in South Africa. *Virus Research*, 2007, 129(1):1–10.
3. Zulu GC et al. Molecular epidemiology of rabies: focus on domestic dogs (*Canis familiaris*) and black-backed jackals (*Canis mesomelas*) from northern South Africa. *Virus Research*, 2009, 140(1–2):71–78.

4. Van Zyl N et al. Evolutionary history of African mongoose rabies. *Virus Research*, 2010, 150(1-2):93-102.
5. Scott T et al. Rabies in kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). *Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift*, 2012, 125(5-6):236-241.
6. Mansfield K et al. A molecular epidemiological study of rabies epizootics in kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) in Namibia. *BMC Veterinary Research*, 2006, 2:2.
7. Haydon DT et al. Low-coverage vaccination strategies for the conservation of endangered species. *Nature*, 2006, 443:692-695.
8. Johnson N et al. A new outbreak of rabies in rare Ethiopian wolves (*Canis simensis*). *Archives of Virology*, 2010, 155(7):1175-1177.
9. Hofmeyr M et al. Rabies in African wild dogs (*Lycaon pictus*) in the Madikwe Game Reserve, South Africa. *Veterinary Record*, 2000, 146(2):50-52.
10. Woodroffe R et al. Contact with domestic dogs increases pathogen exposure in endangered African wild dogs (*Lycaon pictus*). *PLoS One*, 2012, 7(1):e30099.
11. Gruzdev KN. The rabies situation in Central Asia. *Developments in Biologics* (Basel), 2008, 131:37-42.
12. Shao XQ et al. Genetic evidence for domestic raccoon dog rabies caused by Arctic-like rabies virus in Inner Mongolia, China. *Epidemiology and Infection*, 2011, 139(4):629-635.
13. Liu Y et al. Ferret badger rabies origin and its revisited importance as potential source of rabies transmission in Southeast China. *BMC Infectious Diseases*, 2010, 10:234.
14. Vos A et al. Rabies in foxes, Aegean region, Turkey. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15(10):1620-1622.
15. Seimenis A. The rabies situation in the Middle East. *Developments in Biologics* (Basel), 2008, 131:43-53.
16. World Health Organization Mediterranean Zoonoses Control Programme and World Organisation for Animal Health. *Inter-country expert workshop on protecting humans from domestic and wildlife rabies in the Middle East, 23-25 June 2008, Amman, Jordan*. Paris, 2008 (www.oie.int/doc/ged/D6490.pdf; accessed 3 December 2012).
17. King AA et al., eds. *Historical perspectives of rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris, World Organisation for Animal Health, 2004.
18. Cliquet F et al. *Development of harmonised schemes for monitoring and reporting of rabies in animals in the European Union*. Brussels, European Food Safety Agency, 2010 (<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/67e.htm>).
19. Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit. *WHO rabies bulletin for Europe*. Greifswald-Insel Riems (www.who-rabies-bulletin.org).
20. World Organisation for Animal Health. *Rabies, Greece*. Paris, 2012. (http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/; accessed 23 October 2012).

21. MacInnes CD et al. Elimination of rabies from red foxes in eastern Ontario. *Journal of Wildlife Diseases*, 2001, 37(1):119–132.
22. Rupprecht CE et al. (2008) Can rabies be eradicated? *Developments in Biologics (Basel)*, 2008, 131:95–121.
23. Slate D et al. Oral rabies vaccination in north America: opportunities, complexities, and challenges. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3(12):e549.
24. Banyard AC et al. Bats and lyssaviruses. *Advances in Virus Research*, 2011, 79:239–289.
25. Markotter W et al. Epidemiology and pathogenicity of African bat lyssaviruses. *Developments in Biologics (Basel)*, 2008, 131:317–325.
26. Kuzmin IV et al. Shimoni bat virus, a new representative of the *Lyssavirus* genus. *Virus Research*, 2010, 149:197–210.
27. Gould AR. et al. Characterisation of a novel lyssavirus isolated from *Pteropid* bats in Australia. *Virus Research*, 1998, 54:165–187.
28. Gould AR et al. Characterisation of an Australian bat lyssavirus variant isolated from an insectivorous bat. *Virus Research*, 2002, 89:1–28.
29. Schatz J et al. Current state of bat rabies surveillance in Europe. *Zoonoses and Public Health*, 2012 (doi: 10.1111/zph.12002).
30. McElhinney LM et al. Molecular epidemiology of bat lyssaviruses in Europe. *Zoonoses and Public Health*, 2012 (doi: 10.1111/zph.12003).
31. Kuzmin IV et al. 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 Research*, 2005, 111:28–43.
32. Freuling CM et al. Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17(8):1519–1522.
33. Picard-Meyer E et al. Short item: Isolation of the novel BBLV *Lyssavirus* in Natterer's bat in France. *Bulletin Épidémiologique—Santé animale, alimentation*, 2012. (<http://www.anses.fr/bulletin-epidemiologique/>).
34. Aréchiga N et al. Novel lyssavirus from a *Miniopterus schreibersii* bat in Spain. In: *Twenty-third Rabies in the Americas Conference, São Paulo, Brazil, 14–18 October 2012* (abstract CO.04 at http://acontecimento.com.br/rita2012/rita_2012_abstract.pdf; accessed March 2013).
35. Kuzmin IV et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Research*, 2003, 97:65–79.
36. Streicker DG et al. Host phylogeny constrains cross-species emergence and establishment of rabies virus in bats. *Science*, 2010, 329:676–679.
37. Streicker DG et al. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. *Proceedings of the Royal Society B. Biological Sciences*, 2012, 279:3384–3392.

38. De Serres G et al. Bat rabies in the United States and Canada from 1950 through 2007: human cases with and without bat contact. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(9):1329–1337.
39. Schneider MC et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: an emerging zoonotic disease in Latin America? *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2009, 25(3):260–269.
40. *WHO Expert Consultation on Rabies. First report*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 931).
41. Müller T et al. Rabies elimination in Europe—a success story. In: *Compendium of the OIE Global Conference on Rabies Control, Seoul, Korea, 7–9 September 2012*.
42. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. Chapter 2.1.13. Rabies. Paris, World Organisation for Animal Health, 2012 (<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>; accessed 4 December 2012).
43. *Report of a WHO seminar on wildlife rabies control, Geneva, Switzerland, 2–5 July 1990*. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO/CDS/VPH/90.93).
44. *Report of the WHO/APHIS consultation on baits and baiting delivery systems for oral immunization of wildlife against rabies*. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO/Rab. Res./90.36).
45. *Blueprint for rabies prevention and control [fox rabies blueprint]*. Partners for Rabies Prevention (www.rabiesblueprint.com; accessed March 2013).
46. Rosatte RC et al. Trap–vaccinate–release and oral vaccination for rabies control in urban skunks, raccoons and foxes. *Journal of Wildlife Diseases*, 1992, 28(4):562–571.
47. Slavinski S et al. Trap–vaccinate–release program to control raccoon rabies, New York, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18(7):1170–1172.

11. Vigilancia de la rabia

La vigilancia es la recolección continua y sistemática de los datos para su posterior análisis e interpretación y la difusión a las personas adecuadas con el fin de que se tomen medidas (1). Su objetivo es demostrar la ausencia de enfermedad o identificar la presencia o distribución con el fin de permitir la difusión oportuna de la información para la acción integrada entre los diferentes sectores (2). La vigilancia es distinta al seguimiento, que se define por la OIE como el rendimiento intermitente y el análisis de mediciones y observaciones de rutina para detectar cambios en el medio ambiente o en el estado de salud de una población. El seguimiento en el control de la rabia puede incluir la evaluación de la cobertura de vacunación a través de las encuestas en los hogares, la observación de las marcas aplicadas a los perros durante la vacunación parenteral masiva (véase la sección 7) y la captación del cebo en las campañas de vacunación oral de la fauna silvestre. Más adelante se detalla la vigilancia de la rabia en los animales silvestres y el seguimiento de los programas de vacunación oral se dan en la sección 8.

Por lo tanto, la vigilancia para la rabia consiste en medir la incidencia de la enfermedad en los seres humanos y en los animales. Las medidas de incidencia son esenciales en el control de la rabia y su prevención para garantizar el manejo adecuado de casos y brotes, para hacer un seguimiento de las tendencias con el fin de evaluar la eficacia de las intervenciones y para estimar la carga de enfermedad. La vigilancia de la rabia también incluye el intercambio de datos a través de canales apropiados, tales como el Sistema Mundial de Información Zoonosaria y bases de datos (WAHIS y WAHID), el Sistema Mundial de Alerta Temprana (GLEWS), el sistema de datos incrustados Empress, el Boletín de la Rabia en Europa y las bases de datos regionales oficiales. La rabia debe ser una enfermedad de declaración obligatoria en los servicios veterinarios y servicios de salud nacional. Las respuestas oportunas a las actividades de vigilancia y a los resultados motivarán al personal de campo y del hospital para seguir declarando casos (ver definiciones de casos estándar en 4.1 y el diagnóstico clínico en humanos en 4.2). La respuesta debe incluir, como mínimo, el respuesta inmediato de los informes, la retroalimentación de los resultados de las pruebas de diagnóstico y asesoramiento en el manejo de casos y brotes. La comunicación con el personal médico y veterinario en el campo garantiza un manejo adecuado, seguimiento de los casos y mejora los índices de detección de casos.

Para ser eficaz, la vigilancia de la rabia debe basarse en la confirmación del diagnóstico de casos humanos y animales sospechosos y probables. Se recomienda que los países que carecen o tienen servicios de diagnóstico inadecuados mejoren su capacidad a través de los proyectos de hermanamiento de laboratorios de la OIE y los vínculos con los centros colaboradores de la OMS.

Es esencial la participación de veterinarios privados y públicos, trabajadores de la salud animal, guardas de caza y otros profesionales afines, ya que son los profesionales más capacitados para detectar los signos de un perro

clínicamente rabioso. Deben tener constancia y estar al tanto/ser conscientes de los signos clínicos en un caso sospechoso, del método de recogida recojo de muestras y del proceso para la presentación de informes. La falta de infraestructura y recursos para la recopilación recolección y presentación de muestras es a menudo un impedimento para la vigilancia de la rabia mayor que la falta de medios de diagnóstico (3).

La vigilancia de la rabia animal debe basarse en el riesgo y, por tanto, se enfocará en la investigación y el diagnóstico de los casos presuntos. Se puede sospechar de rabia cuando los animales muestran los signos clínicos de la enfermedad, se han registrado mordeduras no provocadas y los animales se encuentran en estado mórbido o son hallados muertos. Los signos clínicos de la rabia en los animales son muy variables. Los signos clásicos incluyen un comportamiento anormal, vocalización alterada, pica, hipersexualidad, babear saliva, vagar sin rumbo, cazar moscas imaginarias, el síndrome de “hueso atorado”, agresividad, falta de coordinación, parálisis y convulsiones. En las zonas endémicas de rabia, ante la pérdida de inhibición y el comportamiento anormal de los animales silvestres (como la actividad de los animales nocturnos durante el día) se debe plantear la sospecha de rabia. En un animal muerto, la suciedad de la boca puede indicar comportamientos anormales de morder. La hiperesesia no es una característica de la rabia en los animales.

La vigilancia debe mantenerse incluso en los países que han eliminado con éxito la rabia canina. La reciente aparición de la rabia canina en varias islas exentas de rabia en Indonesia (4,5) y los brotes costosos en Europa de la rabia transmitida por animales importados ilegalmente y animales de compañía procedentes de zonas de rabia zonas endémicas a rabia(6) muestran la importancia de este tipo de vigilancia.

Se insta a la caracterización rutinaria de virus aislados de casos y brotes con el fin de identificar el huésped animal de origen, las fuentes de infección y el origen geográfico (7,8), particularmente en vista del aumento en los viajes internacionales y el traslado de los animales.

La medición de anticuerpos específicos de la rabia no está recomendada para la vigilancia rutinaria de la rabia. Además de los casos confirmados por laboratorio, también deben ser registrados y notificados el número de casos de animales presuntos y probables, las mordeduras de animales y las personas que buscan y reciben la profilaxis post-exposición. Esta información debe ser compartida con los sectores médicos y veterinarios para facilitar la gestión de las mordeduras de animales, la investigación de brotes y la aplicación de medidas de control.

Referencias

1. *Making surveillance work* [modules 1–4]. Geneva, World Health Organization Department of Vaccines and Biologicals, 2001 (V&B/00.08 to 00.11).

2. *Terrestrial animal health code* [Chapter 1. Animal disease diagnosis, surveillance and notification, section 1.4. Surveillance]. Paris, World Organisation for Animal Health, 2012 <http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>; accessed 26 November 2012).
3. Halliday J et al. Bringing together emerging and endemic zoonoses surveillance: shared challenges and a common solution. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 2012, 367:2872–2880.
4. Windiyarningsih C et al. The rabies epidemic on Flores Island, Indonesia (1998–2003). *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2004, 87(11):1389–1393.
5. Susilawathi NM et al. Epidemiological and clinical features of human rabies cases in Bali 2008–2010. *BMC Infectious Diseases*, 2012, 12:81.
6. Lardon Z et al. Imported episodic rabies increases patient demand for and physician delivery of antirabies prophylaxis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(6):e723.
7. Bourhy H et al. The origin and phylogeography of dog rabies virus. *Journal of General Virology*, 2008, 89:2673–2681.
8. Talbi C et al. Phylogenetics and human-mediated dispersal of a zoonotic virus. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(10):e1001166.

12. Países o zonas exentas de rabia

Para asistir a las autoridades de salud pública en la evaluación del riesgo de contraer la rabia después del contacto con animales, esta Reunión de Consulta definió tres tipos de países o zonas exentas libres de riesgo: exenta libres de rabia canina, exentas libres de rabia de la fauna silvestre (excluyendo de murciélagos) y exentas libres de Lyssavirus. Estas definiciones difieren varían de la actual utilizada por la de la OIE de sobre los países exentos libres de rabia a los efectos por causa del movimiento de los animales (1).

Los siguientes requisitos se aplican a las tres definiciones:

- La rabia en todas las especies animales y en los seres humanos es de declaración obligatoria, y hay un sistema de vigilancia permanente y efectivo en funcionamiento.
- El sistema tiene o tiene acceso inmediato tiene acceso o está listo para acceder a un laboratorio de rabia en el que se que utiliza las técnicas recomendadas por la OMS (2) o por la OIE (3) para el diagnóstico de la rabia.
- Se ponen a prueba evalúa un número adecuado de muestras de los casos sospechosos de rabia en las principales especies de animales domésticos y silvestres susceptibles en el país. El nivel de significancia estadística que se utiliza para definir el volumen de la muestra debe ser fijado establecido por la autoridad nacional adecuada.
- Las autoridades nacionales deben asegurarse de que las muestras se recogen por a lo largo de todo el país.
- Existe una política de importación efectiva, o sea por ejemplo/es decir, se toman medidas existen medidas vigentes para impedir prevenir la importación de la rabia, sobre todo las de mencionadas en la sección 13,.

Un país o una zona exenta libre del riesgo de la rabia canina se definen como aquella en la que:

- No se ha confirmado ningún caso de infección autóctona adquirida por un virus de la rabia canina en seres humanos, perros, gatos, o cualquier otra especie animal durante los 2 años anteriores.
- En cada caso positivo autóctono se debe demostrar confirmar mediante caracterización molecular que para saber si el contagio procede por un desbordamiento spillover de fauna silvestre. Si se confirma un caso importado en carnívoros, la situación sanitaria del país o de la zona no se verá afectada si la caracterización molecular confirma el origen

no autóctono del virus y el rastreo epidemiológico de origen y destino revela que no hay evidencia de infecciones caninas secundarias.

Un país o una zona que está exenta libre de riesgo de rabia de carnívoro silvestre se define como aquella en la cual:

- No se ha confirmado ningún caso de infección autóctona, adquirida por un virus procedente de un carnívoro silvestre, en seres humanos o en cualquier especie de animal doméstico o silvestre durante los 2 años anteriores.
- En cada caso positivo autóctono se debe demostrar que procede por de un desbordamiento spillover de murciélagos o perros.
- Si se confirma un caso importado, la situación sanitaria del país o la zona no se verá afectada si la caracterización molecular confirma el origen no autóctono del virus y el rastreo epidemiológico de origen y destino revela que no hay evidencia de infecciones secundarias en ningún carnívoro doméstico o silvestre.
- La evidencia serológica de infección en algunos animales silvestres (ej. mangosta) debe considerarse un indicador de la presencia de la rabia.

Un país o una zona que esté exentos libre de riesgo de la rabia por Lyssavirus se definen como aquel en los el cual:

- No se ha confirmado ningún caso de infección autóctona adquirida por ningún Lyssavirus en seres humanos o en cualquier especie de animal doméstico o silvestre, incluyendo murciélagos, durante los 2 años anteriores.
- Si se confirma un caso importado, la situación sanitaria del país o la zona no se verá afectada si la caracterización molecular confirma el origen no autóctono del virus y el rastreo epidemiológico de origen y destino revela que no hay evidencia de infecciones secundarias en ninguna especie.
- La evidencia serológica de infección en murciélagos debe considerarse un indicador de la presencia de la rabia.

En los países o zonas en cualquiera de las categorías anteriores podrían existir medidas adicionales, tales como la vacunación de perros y otros animales domésticos, otras mascotas. La notificación de varios casos durante un periodo de tiempo en las fronteras de un país o zona previamente definida como exenta libre de riesgo de Lyssavirus, debe ser suficiente para que las autoridades nacionales sospechen que probablemente la rabia sea autóctona en lugar de y no importada.

Para decidir si se debe utilizar la profilaxis humana pre- o post-exposición, se debe hacer referencia a la sección 8.

Referencias

1. *Terrestrial animal health code* [vol. 2, chapter 8.10: Rabies]. Paris, World Organization for Animal Health, 2011 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_1.8.10.htm; accessed 21 September 2012).
2. *Laboratory techniques in rabies*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 1996.
3. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals* [vol. 1, chapter 2.1.12]. Paris, World Organization for Animal Health, 2011 (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.13_RABIES.pdf; accessed 21 September 2012).

13. Traslado internacional de animales

La normativa para la importación de mamíferos domésticos, silvestres y silvestres en cautiverio procedentes tanto de países exentos libres de rabia o de países considerados infectados por la rabia, deben cumplir con las normas de la OIE (1), incluida incluyendo la presentación de un certificado veterinario internacional válido (2).

La normativa internacional depende del estado de la rabia del país de origen y las especies animales involucradas.

13.1 Transporte internacional de perros, gatos y hurones procedentes de países o zonas infectadas con rabia

Las autoridades nacionales de encargadas de la importación deberán exigir un certificado veterinario internacional que acredite que el animal no mostraba signos de rabia en el momento del embarque, que fue identificado de forma permanente, vacunado o revacunado y sometido a una prueba serológica positiva antes de su envío. Se debe cumplir la normativa internacional de la OIE.

El Anexo 7 reproduce muestra un modelo del certificado internacional de vacunación contra la rabia.

13.2 Transporte internacional de ganado y animales para zoológicos, investigación, espectáculos y otras actividades procedentes de países o zonas infectadas con rabia

Estos animales deben cumplir con las normas de la OIE (3), que incluyen un certificado veterinario para animales domésticos, roedores/lagomorfos de laboratorio y fauna silvestre, identificación permanente y vacunación opcional para los rumiantes domésticos, équidos, camélidos y suidos; y una declaración de que los animales no manifestaban ningún signo de rabia el día del embarque, y particularmente para los animales de laboratorio y la fauna silvestre, que se hayan mantenido en cuarentena u otro aislamiento pertinente durante 6 meses antes del embarque, y que no se haya detectado ningún caso de rabia en el establecimiento de aislamiento durante al menos los 12 meses anteriores al embarque.

Los países que están libres de rabia pueden prohibir la importación de ciertas especies de mamíferos, especialmente los carnívoros y los quirópteros, o permitir su entrada sólo bajo licencia, sujetos a cuarentena en las instalaciones y en las condiciones aprobadas por el servicio veterinario del gobierno. La entrada puede ser permitida para un período determinado o para toda la vida. En vista del aumento en el número de casos de rabia reportados en animales silvestres adquiridos como mascotas, las autoridades nacionales deben controlar el comercio de dichos animales. Se debe disuadir el mantenimiento de estos animales como animales de compañía/mascotas.

13.3 Exención especial de perros guía para personas con discapacidad y de otros perros de servicio

Se debe permitir que los perros guía certificados para las personas con discapacidad y otros perros de servicio (por ejemplo, militares y perros de búsqueda) de los países exentos libres de rabia, acompañen a sus dueños a países infectados con rabia si se vacuna a los perros con una vacuna de cultivo celular que cumple con las normativas de la OMS y de la OIE y se demuestra que tienen un adecuado nivel de anticuerpos neutralizantes por uno a través de uno de los métodos recomendados por la OIE (3) y la OMS (4).

Estos perros deben ser identificables por medio de un microchip. Asimismo, deben ser autorizados a permanecer fuera del país durante un máximo de 6 meses sin ningún requisito para la re-entrada a excepción de salvo/más que la reconfirmación del título de anticuerpos, a condición bajo la condición de que los propietarios confirmen que durante su estancia en un país infectado por la rabia, los mantuvieron a su mascota confinada, con una correa o bajo control visual permanente.

13.4 Referencias

1. *Terrestrial animal health code* [vol. 2, chapter 8.10: Rabies]. Paris, World Organization for Animal Health, 2011.
2. *Terrestrial animal health code* [vol. 1, chapter 5.11: Model international veterinary certificate for dogs and cats originating from rabies infected countries]. Paris, World Organization for Animal Health, 2012 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_1.5.11.htm; accessed 21 September 2012).
3. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals* [vol. 1, chapter 2.1.12]. Paris, World Organization for Animal Health, 2011 (http://www.oie.int/admin/Home/en/g/Health_standards/tahm/2.01.13_RABIES.pdf; accessed 21 September 2012).
4. *WHO Expert Consultation on Rabies. First report*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 931).

14. Actividades globales y regionales sobre la rabia

Desde la publicación del primer informe de la Reunión de Consulta de Expertos de la OMS sobre la rabia (1), han tenido lugar muchas actividades sobre la rabia a nivel regional, nacional e internacional. Un número creciente de socios (organizaciones intergubernamentales y no gubernamentales, instituciones y fundaciones públicas y privadas) como la FAO, la OIE, la Asociación de Naciones del Asia Sudoriental (ASEAN), la Asociación del Asia Meridional para la Cooperación Regional, AGCR, la Asociación Veterinaria de la Commonwealth, la Sociedad Humanitaria Internacional, la Fundación de Asia contra la rabia, Veterinarios Sin Fronteras, la Sociedad Mundial para la Protección de los Animales, Protección Animal Mundial, y la Fundación Bill & Melinda Gates, están contribuyendo a la prevención, control y eliminación de la rabia humana y animal a nivel mundial, regional y nacional. Estos socios han elaborado normativas y políticas globales, ayudado gracias a la movilización de recursos, proporcionado coordinación regional o apoyada directamente a programas nacionales. La lista no pretende ser exhaustiva.

14.1 Actividades mundiales y regionales de la OMS

14.1.1 Sede de la OMS

La Encuesta Mundial de la OMS sobre la rabia, creada en 1990, fue posteriormente reforzada por un sistema informático de gestión de datos, conocido como “RABNET” para procesar los datos recopilados en línea a nivel nacional. El sistema se ha mejorado a partir de 2000 con la adición de nuevas características, tales como la producción de mapas interactivos a nivel mundial y nacional y tablas, gráficos y mapas personalizados. La base de datos fue diseñada para analizar las tendencias mundiales de la enfermedad, así como los cambios regionales y nacionales. Sin embargo, el sistema fue cerrado en 2010, debido a que los puntos focales nacionales de rabia designados, introducían muy pocos informes individuales anuales en el sistema, el por lo tanto el análisis de los datos no era significativo. La OMS, las oficinas regionales de la OMS y los centros colaboradores contra la rabia y AGCR están estudiando formas alternativas de recolección de datos y de elaboración de informes anuales sobre la rabia humana y animal. La información sobre la rabia en los seres humanos, los animales domésticos y la fauna silvestre debe ser compartida entre los sectores.

El concepto de “enfermedades zoonóticas desatendidas” surgió en una reunión celebrada en la sede de la OMS en septiembre de 2005 (2) y se reforzó en las conferencias internacionales celebradas en 2007 (3) y 2010 (4). El término “desatendidas” para este grupo de enfermedades indica que están insuficientemente atendidas por los gobiernos y la comunidad internacional, y que se

definen mejor están mejor definidas por las personas y comunidades a las que más afectan: personas pobres que viven en zonas rurales remotas o en barrios marginales del mundo en vías de desarrollo. Actualmente, este término es internacionalmente aceptado. Por desgracia, la rabia tiene todas las características de una enfermedad zoonótica desatendida. Sin embargo, es la enfermedad más fácil de controlar, ya que las herramientas están disponibles. De todas las zoonosis en la lista de enfermedades desatendidas, la rabia ha sido la primera seleccionada para la eliminación regional y finalmente global. Una reunión interinstitucional propuso la inversión en una “cartera de enfermedades zoonóticas desatendidas prioritarias”, que comprendía la eliminación regional de la rabia humana transmitida por perros en América Latina y Asia (5). Un primer presupuesto indicó que se necesitarán alrededor de USD. \$ 10 millones por año en la financiación externa para los próximos 5 años para alcanzar los resultados esperados para el año 2016.

La rabia se analiza en a profundidad en el primer y segundo informe de la OMS sobre enfermedades tropicales desatendidas (6,7), y se incluye en la reducida lista de enfermedades seleccionadas para su eliminación regional en el resumen ejecutivo de la “hoja de ruta para su implementación”, publicado en 2012 (8). La rabia es también una de las principales zoonosis virales en el informe técnico del Grupo de Referencia de Enfermedades de Zoonosis Zooóticas del Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) publicadas por la OMS en 2012 (9,10).

La publicación de la OMS “Viajes internacionales y salud”, incluye recomendaciones y un mapa que se actualizan regularmente, para informar a los viajeros sobre el riesgo de contraer la rabia (ver sección 6.8) y la necesidad de la profilaxis de pre-exposición, en función de su destino (11).

Desde la última Reunión de consulta de expertos sobre la rabia en el año 2004, y de acuerdo con su mandato de proporcionar orientación a los Estados miembros sobre la profilaxis de la rabia, la OMS ha publicado un documento de toma de posición sobre las vacunas contra la rabia en dentro de una serie de documentos de toma de posición sobre las vacunas y combinaciones de vacunas contra las enfermedades de importancia para la salud pública internacional actualizados que se actualizan periódicamente (12). Este documento de posición, publicado en 2010, se basó en los resultados de una consulta de la OMS sobre la prevención y el control de la rabia en los seres humanos y los animales mantenidos en Annecy, Francia, en 2009 (13). El documento de posición, que sustituyó a uno publicado en 2002, fue revisado y aprobado por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS sobre las vacunas y la inmunización (12). Los documentos de toma de posición están diseñados para ser utilizados principalmente por los funcionarios de salud pública nacionales y gestores de programas de inmunización y son de interés para los organismos internacionales de financiación, la industria de fabricación de que fabrica la vacuna, la comunidad médica, los medios científicos y el público.

Desde 2002, la OMS ha mantenido un sitio web que proporciona información sobre la rabia en seres humanos y animales, las vacunas humanas y animales y la profilaxis pre-y post-exposición. También contiene artículos seleccionados de la OMS y revisados por expertos. Desde 2009, el sitio web ha proporcionado información sobre los progresos realizados en la ejecución del proyecto piloto de 5 años (2009-2013) para la eliminación de la rabia humana y canina en los países en desarrollo (KwaZulu-Natal, en Sudáfrica, el suroeste de la República Unida de Tanzania y las Visayas en Filipinas), financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates y gestionado por la OMS (14,15).

14.1.2 Oficinas regionales de la OMS

Asia

La Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental ha sido proactiva en la elaboración de normas y directrices, formular recomendaciones y prestar apoyo técnico a los Estados Miembros para la prevención y control de la rabia humana y animal en la región. Aboga por el uso de la vacunación intradérmica económica que tiene mejor costo-efectividad para mejorar la disponibilidad y la asequibilidad de las el acceso a vacunas antirrábicas modernas, y la eliminación gradual de la producción y el uso de la vacuna de tejido nervioso. La producción y el uso de esta vacuna se han abandonado desde 2005 en Bangladesh, Camboya, La India, la República Democrática Popular de Laos, Nepal y Vietnam. El Centro Colaborador de Diagnóstico de la rabia de la OMS en Bangalore, La India, ha introducido en la región las pruebas rápidas de inmunohistoquímica directa,, en colaboración con el gracias al apoyo del Centro Colaborador de la OMS para Referencia e Investigación sobre la rabia en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en Atlanta, Georgia, EE.UU., y en 2010 se organizó una formación/capacitación práctica en el diagnóstico de la rabia a nivel regional en Bangalore para formar a los profesionales del laboratorio en el uso de estas pruebas.

Con el fin de consolidar los logros alcanzados en el control de las zoonosis, en particular particularmente de la rabia, en los Estados miembros, la oficina regional ha organizado reuniones (16,17) y ha preparado una estrategia regional para la eliminación de la rabia humana transmitida por el perro. El objetivo es eliminar la rabia humana mediante el control progresivo de la rabia canina y la profilaxis humana en los países de rabia endémica y mantener el estatus de las zonas exentas libres de rabia en la región para el año 2020 (17).

América Latina

El programa para la eliminación de la rabia humana transmitida por perros está liderado por la unidad de Salud Pública Veterinaria de la Oficina Regional de la Organización de la Salud Panamericana / Oficina Regional de la OMS de las

Américas en Río de Janeiro, Brasil. Los objetivos del plan para la eliminación de la rabia de las principales ciudades de América Latina, iniciada en 1983, se ampliaron en 1992 para la eliminación de la rabia transmitida por perros, en pequeños conglomerados y áreas rurales. Desde 1983, la incidencia de la rabia transmitida por perros ha disminuido de manera constante, con una reducción de aproximadamente 90% en los casos humanos y caninos.

La Unidad de Salud Pública Veterinaria organiza una serie de reuniones interamericanas sobre salud y agricultura a nivel ministerial para debatir las políticas intersectoriales e incluir el programa regional de eliminación de la rabia. Cada 2 años, la unidad también convoca una reunión de los directores de los programas nacionales contra la rabia, en la que se trata y se actualiza la situación epidemiológica y las estrategias para la prevención de la rabia. Las conclusiones y recomendaciones se presentan a los ministros de salud y agricultura en las reuniones interministeriales para su consideración y aprobación. La undécima reunión de los directores de los programas nacionales, que tuvo lugar en Brasilia en 2006, recomendó la eliminación de la rabia humana transmitida por perros en el hemisferio en el 2012, y la decimoquinta reunión interministerial, celebrada en Río de Janeiro en 2008, comprometió a los ministros de salud y de agricultura a con este objetivo (18). En 2009, el cuadragésimo noveno Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud en su Resolución CD49.R9 propone el año 2015 como fecha límite para la eliminación regional de todas las enfermedades desatendidas y otras infecciones relacionadas con la pobreza, incluida la rabia (19). El Sistema de Información Regional de Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en las Américas (<http://siepi.panaftosa.org.br/>) produce genera informes sobre la rabia humana y animal basados en los datos oficiales introducidos en el sistema por los ministerios de salud y agricultura en los Estados miembros. Los datos de 1970 en adelante están disponibles para su consulta en línea.

14.1.3 Red de centros colaboradores sobre la rabia de la OMS

Cuando la OMS estaba casi en sus inicios, se estableció una red de centros colaboradores sobre la rabia para apoyar las actividades de la OMS a nivel nacional, entre países, regional, interregional y mundial. Los centros colaboradores también participan en el fortalecimiento de la capacidad institucional de los Estados miembros en cuanto a la información, los servicios, la investigación y la capacitación para actividades relacionadas con la rabia, tales como el diagnóstico, la vigilancia, la investigación y el seguimiento y la evaluación de proyectos y programas para la eliminación de la rabia en los seres humanos y animales.

Los centros son oficialmente designados por la OMS basándose en un plan de trabajo acordado de forma conjunta, por lo general durante 4 años, renovable dicho período es renovable, previa evaluación anual por la OMS de su rendimiento. El plan de trabajo depende de la experiencia o la especificidad del centro, pero por lo general abarca:

- La recolección, el cotejo sistematización/análisis y la difusión de la información sobre la rabia;
- La estandarización de los reactivos de diagnóstico de la rabia, sustancias profilácticas y terapéuticas, así como los métodos y procedimientos para su aplicación;
- El diseño y aplicación de técnicas adecuadas;
- El suministro de sustancias de referencia y otros servicios;
- La participación en la investigación colaborativa bajo el liderazgo de la Organización;
- la formación, incluida la formación en investigación; y
- la coordinación de actividades llevadas a cabo por varias instituciones.

Hay 12 centros designados colaboradores de la OMS, la mayoría para referencia e investigación sobre la rabia. Cinco se encuentran en Asia, cuatro en Europa y tres en los EE.UU. (véase el anexo 8). El Centro Colaborador para vigilancia de la rabia y la Investigación de la OMS auspiciado por la Fundación Friedrich-Loeffler-Institute en Alemania produce Boletín de la Rabia Europa (véase la sección 14.2.2).

14.2 Ejemplos de las actividades de los asociados

Durante la última década, varias iniciativas mundiales y regionales para el control de la rabia y su eventual eliminación surgieron rápidamente y continuaron floreciendo. Algunos ejemplos se describen a continuación.

14.2.1 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 el asesoramiento sobre políticas y apoyo técnico para el control de la rabia animal en varios países africanos y asiáticos. Es compatible Apoya con los clubes de salud de los animales en a las escuelas en Sierra Leona, y contribuye a asociaciones y alianzas para la prevención y control de la rabia, tales como los Socios para la Prevención de la Rabia y AGCR. La FAO ha organizado consultas con los actores globales en la gestión de las poblaciones de perros para el control de la rabia con la Protección Animal Mundial y, con la OIE y la OMS, está explorando un “programa de control progresivo” para la eliminación de la rabia enfocada en la eliminación de la rabia humana transmitida por perros (20)

Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE)

La OIE es una organización intergubernamental que emite la normativa, sobre bases científicas, y las directrices y recomendaciones para el control de las enfermedades infecciosas de los animales, incluidas incluyendo las que son transmisibles a los seres humanos, tales como la rabia. Los métodos de laboratorio de diagnóstico acordados internacionalmente y los requisitos para la producción y control de vacunas antirrábicas de animales y otros productos biológicos, se publican son publicados en el Manual de las pruebas de diagnóstico y vacunas para los animales terrestres (21). El código de la salud de animales terrestres de la OIE (22) enumera las medidas adoptadas a nivel internacional para el control de la rabia. A través de su red de laboratorios de referencia (<http://www.Oie.int/es/nuestra-científica-maestría-de-referencia-laboratorios/lista-de-laboratorios>) y los centros colaboradores (<http://www.oie.int/en/our-scientific-expertise/collaborating-centres/list-of-centres>), la OIE proporciona asesoramiento sobre políticas, diseño de estrategias y asistencia técnica para el diagnóstico, el control y la eliminación de la rabia en los animales. En 2011, la OIE, junto con la OMS y la FAO, organizó una conferencia mundial sobre la rabia “Hacia la prevención sostenible en la fuente” en la República de Corea, que elevó la conciencia de los responsables y encargados de tomar decisiones sobre la importancia de la lucha contra la rabia en su fuente animal y volver a hacer hincapié en el papel de los servicios veterinarios nacionales en la prevención y control de la enfermedad (23).

La Alianza Mundial para el Control de la Rabia (AGCR), los Socios para la Prevención de la Rabia y el Día Mundial de la Rabia

La AGCR es la única organización benéfica registrada que trabaja específicamente en la reducción de la carga mundial de la rabia. Tiene dos ramas: la Alianza Global para el Control de la Rabia en los EE.UU. y la Alianza para el Control de la Rabia, con domicilio social en Escocia. La misión de AGCR es eliminar las muertes humanas por rabia y aliviar la carga de la rabia en los animales, especialmente en los perros (<http://www.rabiescontrol.net/>).

La AGCR trabaja con los gobiernos y las comunidades en África y Asia para planificar y llevar a cabo programas intersectoriales (o “una única salud”), sostenibles de control de la rabia, financiados a través de asociaciones entre los gobiernos, fundaciones internacionales, donaciones privadas y las organizaciones de bienestar animal. La AGCR ha establecido un repositorio de material educativo que está disponible en el sitio web del Día Mundial de la Rabia para los individuos las personas y las organizaciones que requieren material de precisión para mejorar el conocimiento en sus regiones.

La AGCR fue instrumental en la creación de los Socios para la Prevención de la Rabia (24), asociación de la cual es miembro. Este grupo no estructurado comprende las comprendido por las principales agencias internacionales que participan en la lucha contra la rabia: OMS, FAO, OIE, centros colaboradores contra la rabia de la OMS, científicos investigadores, representantes de la Fun-

dación Bill y Melinda Gates, la Fundación UBS Optimus y representantes de la industria. Los Socios para la Prevención de la Rabia han publicado una guía para la prevención de la rabia y su control (25).

El Día Mundial de la Rabia fue iniciado por la AGCR en 2006. En la actualidad involucra a todos los socios en la salud humana y animal a nivel internacional, nacional, estatal y local, a organizaciones profesionales y académicas de medicina y veterinaria, entre otras, y a socios corporativos y otras instituciones sin fines de lucro. Su objetivo es crear conciencia y movilizar recursos para la prevención de la rabia humana y el control de la rabia animal. A la campaña inaugural en septiembre de 2007 asistieron cerca de 400.000 personas en 74 países. Esta respuesta fue un paso importante para la prevención y control de la rabia, y demuestra que la necesidad de actuar para controlar esta enfermedad fácilmente prevenible, es ampliamente reconocida. Los eventos del Día Mundial de la Rabia se han celebrado en 150 países, educando a 182 millones de personas y vacunando a 7,7 millones de perros.

14.2.2 Actividades regionales

África

El Grupo África Austral y Oriental fue fundado en 1992 para el control de la rabia canina. Aproximadamente cada 2 años, se llevan a cabo reuniones oficiales para la presentación de datos sobre la rabia en informes nacionales estandarizados, que se publican posteriormente en un sitio web de acceso libre (<http://www.searg.info>). Los informes de los países describen la rabia en los seres humanos, en los animales domésticos y en la fauna silvestre y resumen los requisitos para la compra de vacunas o para las estrategias de producción y de vacunación. Estas reuniones ayudan a mejorar el diagnóstico, la vigilancia y la conciencia y ponen de relieve la falta de conocimiento de la verdadera carga de rabia en África. La décima reunión se celebró en Maputo, Mozambique, en 2011, y la próxima se celebrará en Dar es Salaam, República Unida de Tanzania, en 2013.

La red de expertos de África sobre la Rabia (<http://www.afroreb.info/>) es una red no estructurada de expertos sobre la rabia en los países francófonos de habla francesa de África. Fue establecida en 2008. Los miembros se reúnen con regularidad para revisar la situación de la rabia en sus países, compartir experiencias y discutir los problemas encontrados y las posibles soluciones. Los informes de sus reuniones se publican en revistas internacionales. La red proporciona una plataforma para expertos de rabia francófonos de habla francesa para intercambiar información y establecer vínculos con otras redes de expertos de rabia

Asia

La FAO ha prestado apoyo técnico para el control de la rabia animal en varios países asiáticos, en particular particularmente en Indonesia. La OIE asesora

a los servicios veterinarios nacionales en la región de Asia-Pacífico sobre el control de la rabia canina y la gestión de la población canina y proporciona la vacuna de la rabia canina a ciertos condados dentro de un proyecto apoyado por la Unión Europea. El objetivo de este proyecto de 4 años de duración (2009-2013), llevado a cabo por la FAO, la OIE y la OMS, es fortalecer la capacidad de los países y de las dos principales organizaciones regionales, la ASEAN y la Asociación del Asia Meridional para la Cooperación Regional, con el fin de mejorar la cooperación regional en las enfermedades de origen animal, incluida la rabia.

El Marco Mundial para el Control Progresivo de las Enfermedades Transfronterizas de los Animales de Asia y el Pacífico ha identificado la rabia como una prioridad en la interrelación humano-animal y pidió un mayor compromiso político a nivel nacional y regional.

Los Estados miembros de la ASEAN y de la Asociación del Asia Meridional para la Cooperación Regional también han identificado la rabia como un problema prioritario de salud pública, y los gobiernos han expresado su preocupación y compromiso para la eliminación de la rabia humana. Los países de la ASEAN adoptaron un llamamiento a la acción para prevenir y controlar la rabia, con la meta de eliminación para el año 2020 (26). En una conferencia en 2009, la Fundación de Asia contra la rabia, resolvió tomar siete pasos para lograr la eliminación de la rabia humana y canina para el 2020 y pidió a los comités regionales de la OMS de las regiones de Asia Sudoriental y del Pacífico Occidental satisfacer las demandas de los Estados Miembros para la asistencia técnica y transferencia de tecnología para poner en marcha iniciativas regionales para el control y la eliminación de la rabia canina en Asia, en colaboración con las organizaciones regionales.

En enero de 2012, ASEAN, la FAO, la OIE y la OMS organizaron un taller de rabia en Chiang Mai, Tailandia, al que asistieron funcionarios responsables de la salud animal y humana de 12 países asiáticos. Se describió el progreso de los países, y el grupo decidió hacer un esfuerzo unificado para eliminar la rabia en la región, con un plan para el control y la erradicación (27).

La red de expertos sobre la rabia de Asia es una red no estructurada de expertos de la rabia establecida en 2004. Sus miembros se reúnen periódicamente para examinar la situación en sus países, compartir experiencias y discutir los problemas encontrados y sus soluciones. Los informes de reuniones están disponibles en su sitio web (<http://www.areb.info>).

América Latina

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 representantes de Brasil, Canadá, México y los EE.UU. El vigésimo tercer encuentro se realizó en Brasil en octubre de 2012.

Oriente Medio y Próximo

La red de expertos de Oriente Medio y Europa del Este sobre la rabia (<http://www.meereb.info>) es una red no estructurada de expertos de la rabia establecida en 2010. Los miembros se reúnen periódicamente para examinar la situación en sus países, compartir experiencias y discutir los problemas y sus posibles soluciones. Los informes de sus reuniones se publican en revistas internacionales (28).

Europa

A El Boletín de la rabia en Europa de la OMS, es un sistema de información de la rabia que fue creado en 1977 por la OMS y el Instituto Friedrich-Loeffler de Alemania; es auspiciado por el Centro Colaborador de la OMS para la vigilancia de la rabia y la Investigación en el Instituto. El sistema se actualiza de forma continua, y todos los datos reportados son transferidos automáticamente a una base de datos, resumida por unidad administrativa y agregados por país. Más de 40 países europeos informan trimestralmente de casos de rabia confirmados oficialmente, tanto en fauna silvestre, como en especies de animales domésticos y en humanos.

El Boletín de la Rabia en Europa se imprime trimestralmente, y una versión gratuita está disponible electrónicamente desde www.who-rabies-bulletin.org/. El sitio web también permite las consultas de bases de datos dinámicas. Desde 1990, los mapas de los casos de rabia se han exhibido en línea, y desde 2009 también se asignan los datos de vigilancia. El Boletín proporciona información valiosa tanto para el público general como para la comunidad científica.

Los estados miembros de la Unión Europea intercambian información sobre la rabia regularmente en las reuniones del Comité Permanente de la Cadena Alimentaria y de Sanidad Animal. En 2003, la Unión Europea estableció un subgrupo sobre la rabia dentro de un equipo de trabajo para el seguimiento de la erradicación de enfermedades de los animales, para evaluar las campañas cofinanciadas de vacunación oral antirrábica en los Estados miembros y países vecinos no miembros. El subgrupo está integrado por expertos de rabia privados y gubernamentales que visitan los Estados miembros a petición de la Comisión Europea. Sus conclusiones y recomendaciones para mejorar los programas de vacunación oral contra la rabia se presentan a la Comisión Europea y al respectivo Estado miembro para su consideración. Sus informes están disponibles al público en:

(http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/eradication/taskforce_en.htm).

La Oficina de la Comisión Europea de Alimentos y Veterinaria lleva a cabo inspecciones in situ de la ejecución de los programas cofinanciados de eliminación de la rabia en todos los niveles en los Estados miembros. Sus informes se pueden obtener en el sitio web (http://ec.europa.eu/food/fvo/inspec-tprog/policy_papers/index_en.htm).

Desde 2008, el Laboratorio de Referencia de la Unión Europea para la Rabia en Nancy, Francia, ha organizado reuniones anuales de los laboratorios

nacionales de rabia europeos con el fin de armonizar y estandarizar las técnicas de diagnóstico. La Unión Europea también apoya a los países socios a través de la Asistencia Técnica e Intercambio de Información, una herramienta gestionada por la Dirección General de Ampliación de la Comisión Europea. La información sobre las recientes misiones y talleres sobre la rabia está disponible en línea (http://ec.europa.eu/enlargement/TAIEX/dyn/TAIEXeventos/index_es.jsp).

Las reuniones multilaterales independientes se organizan con los representantes de la salud pública y con las autoridades veterinarias de los países vecinos que cuentan con programas de vacunación oral contra la rabia. El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, que se estableció para fortalecer la capacidad de la Unión Europea para prevenir y controlar las enfermedades infecciosas, organizó una consulta en enero de 2009 con la participación de la OMS para analizar la situación epidemiológica de la rabia en Europa, identificar enfoques para administrar la profilaxis post-exposición y para encontrar soluciones a la escasez de productos biológicos contra la rabia, incluida la posibilidad de establecer una reserva virtual (29).

Los casos de rabia humana y la epidemiología de la rabia se presentan y debaten en Eurosurveillance, una revista científica revisada por expertos para artículos sobre la epidemiología, la vigilancia, la prevención y control de enfermedades transmisibles que son relevantes para Europa. Es publicada por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (<http://www.eurosurveillance.org/>).

14.3 Referencias

1. *WHO Expert Consultation on Rabies. First report.* Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 931).
2. *The control of neglected zoonotic diseases: a route to poverty alleviation. Report of a joint WHO/DFID-APHP meeting with the participation of FAO & OIE.* Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/SDE/FOS/2006.1).
3. *Integrated control of neglected zoonotic disease in Africa: applying the 'one health' concept. Report of a joint WHO/EU/ILRI/DBL/FAO/OIE/AU meeting.* Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/NTD/NZD/2008.1).
4. *The control of neglected zoonotic diseases (NZDs): community-based interventions for prevention and control. Report of the third conference organized by WHO/ICONZ/DFID-RIU/SoS/EU/TDR/FAO with the participation of ILRI and OIE.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/NTD/NZD/2011.1).
5. *Interagency (FAO, OIE, WHO) meeting on planning NZDs prevention and control.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/NTD/NZD/2011.3).
6. *Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/NTD/2010.1).

7. *Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second report on neglected tropical diseases*. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO/HTM/NTD/2013.1).
8. *Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a road-map for implementation*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/NTD/2012.1).
9. Molyneux D et al. Zoonoses and marginalised infectious diseases of poverty: Where do we stand? *Parasites and Vectors*, 2011, 4(106):1–19.
10. *Research priorities for zoonoses and marginalized infections*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO Technical Report Series, No. 971).
11. *International travel and health*. Geneva, World Health Organization, 2012 (www.who.int/ith).
12. Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 32(85):309–320.
13. *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 (WHO/HTM/NTD/NZD/2010.1) (http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf).
14. *Report of the 4th meeting of the international coordination group of the Bill & Melinda Gates Foundation/WHO project for human and dog rabies elimination in low-income countries, 2–4 October 2012, Cebu, Philippines*. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/rabies/bmgf_who_project/en).
15. *Report of the 3rd meeting of the international coordination group of the Bill & Melinda Gates Foundation/WHO project for human and dog rabies elimination in low-income countries, 19–21 October 2011, Pietermaritzburg, KwaZulu-Natal, South Africa*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/rabies/bmgf_who_project/en/).
16. *Regional meeting on zoonotic diseases. Report of the meeting, Jakarta, Indonesia, 6–8 November 2007*. New Delhi, WHO Regional Office for South-East Asia, 2008 (SEA-CD-174).
17. *Report of the informal consultation to finalize a regional strategy framework for the elimination of human rabies transmitted by dogs in the South-East Asia Region, June 2011, Bangkok, Thailand*. New Delhi, WHO Regional Office for South-East Asia, 2012.
18. *15th inter-American meeting at ministerial level, on health and agriculture, Rio de Janeiro, Brazil, 11–12 June 2008*. Washington DC, WHO Regional Office for the Americas/Pan American Health Organization, 2008.
19. *Elimination of neglected diseases and other poverty-related infections*. Pan American Health Organization and World Health Organization. 49th Directing Council. 61st session of the Regional Committee. Washington DC, 2009 [resolution CD49.R19]. ([http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19%20\(Eng.\).pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19%20(Eng.).pdf); accessed March 2013).

20. *Rabies: a looming threat*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations Animal Production and Health Division, 2010 (http://www.fao.org/ag/againfo/home/en/news_archive/AGA_in_action/2010_rabies.html).
21. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*, 6th ed. Paris, World Organization for Animal Health, 2011.
22. *Terrestrial animal health code*. Paris, World Organization for Animal Health, 2011 (<http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&.htm>; accessed 29 November 2012).
23. *Global conference on rabies control. Towards sustainable prevention at the source, Incheon-Seoul, Republic of Korea, 7–9 September 2011* [recommendations]. Paris, World Organization for Animal Health, 2011 (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Conferences_Events/docs/pdf/recommendations/A_Recommendation_Global%20Rabies%20Conference%20Seoul_final.pdf).
24. Lembo T et al. Renewed global partnerships and redesigned roadmaps for rabies prevention and control. *Veterinary Medicine International*, 2011 (ID 923149, doi:10.4061/2011/923149).
25. Lembo T et al. The blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(2):e1388.
26. *Call for action: towards the elimination of rabies in the ASEAN Member States and the Plus Three Countries*. Jakarta, Association of Southeast Asian Nations, 2010 (http://www.aseanplus3-eid.info/Rabies_Call_for_Action; accessed 10 December 2012).
27. *Report of the ASEAN/FAO/OIE/WHO rabies workshop, January 2012, Chiang Mai, Thailand*. Jakarta, Association of Southeast Asian Nations, 2012.
28. *Report of the second meeting of the Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau (MEEREB), Paris, France, June 5–8, 2012*. Lyon, 2012 (<http://www.meereb.info/meetings-concrete-actions>; accessed March 2013).
29. *Meeting report: expert consultation on rabies post-exposure prophylaxis, Stockholm, 15 January 2009*. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2009 (http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0906_MER_Expert_Consultation_on_Rabies_Post-exposure_Prophylaxis.pdf; accessed March 2013).

15. Investigación

15.1 Diagnóstico

Aunque, en los últimos 10 años, se han propuesto nuevas técnicas y protocolos para el diagnóstico de la rabia, sobre todo en los seres humanos, el número de casos de rabia humana notificados y confirmados por laboratorio es limitado y representa una subestimación de la incidencia real de esta enfermedad zoonótica desatendida, particularmente en África y Asia. Por lo tanto, serían convenientes mejores pruebas para un diagnóstico rápido, económico, sin pérdida de la sensibilidad o especificidad (1-3). Para los métodos moleculares, los cebadores primers más universales, RT-PCR en tiempo real y ensayos de PCR anidada, es necesario enfocarse en genes virales distintos del N y G y protocolos de secuenciación mejorados, especialmente para los países en desarrollo, donde la diversidad de lyssavirus está poco reconocida.

Se carece de estándares internacionales para determinar la sensibilidad de estas técnicas, lo que hace difícil las comparaciones. Tales estándares deben estar preparados para su uso en laboratorios locales en los países de rabia endémica a fin de garantizar la correcta evaluación de las nuevas técnicas moleculares (3). Deben organizarse ensayos de aptitud validación a nivel internacional para garantizar los datos fiables la fiabilidad de los diagnósticos y de la incidencia de la rabia.

Deben diseñarse pruebas de flujo lateral, otras y otras pruebas, para la detección rápida en campo de antígenos virales antirrábicos, siempre con la validación adecuada de acuerdo a las normas internacionales.

15.2 Epidemiología

La falta de datos precisos sobre la carga de la enfermedad, que son necesarios para establecer las prioridades regionales y nacionales para la investigación y control, da lugar a un círculo vicioso de indiferencia y descuido (4). Por lo tanto, se necesitan métodos mejores de vigilancia descentralizada y técnicas más sensibles y específicas de laboratorio, que incluyan:

- Métodos diagnósticos basados en protocolos y muestras validadas y evaluadas bajo condiciones de campo; y
- Modelos epidemiológicos para calcular mejor la incidencia de la rabia. Investigaciones recientes mostraron que la incidencia de la rabia en algunos países era 15 veces mayor que a la reportada en los informes oficiales (5,6). Se recomienda llevar a cabo trabajos adicionales sobre el diseño y la implementación local de estos modelos, así como datos de campo más precisos para su incorporación en los modelos (7).

Estos métodos y técnicas se deben utilizar para generar:

- Datos sobre la incidencia de la enfermedad, una aportación un aporte fundamental a los modelos epidemiológicos de la rabia y en la actualidad la principal limitación a estimaciones exactas de la carga de la enfermedad;
- Información sobre la epidemiología y la dinámica de población poblacional de la rabia en las poblaciones de hospederos mamíferos naturales (8,9,10);
- Información sobre los patrones ecológicos, la frecuencia y el alcance de movimiento de los animales infectados con el fin de predecir la propagación de la rabia; y
- Extensos análisis genómicos y evolutivos para establecer la diversidad de especies de lyssavirus y sus variantes con el fin de identificar los factores determinantes de la propagación de la rabia. La integración de datos filogeográficos con datos sobre la genética viral, es un instrumento eficaz para la caracterización, la predicción y en última instancia finalmente para prevenir y controlar la propagación espacial de la rabia.

Observaciones recientes sugieren que los murciélagos son importantes reservorios de lyssavirus, y las variantes de virus asociados a los quirópteros en ocasiones pueden propagarse a otros mamíferos, con la posible adaptación e implantación (11). En las infecciones humanas por rabia, a veces falta en ocasiones la evidencia de exposición directa a murciélagos es deficiente y requiere una investigación sobre la epidemiología del lyssavirus del murciélago (11) y los posibles mecanismos patogénicos de estas infecciones de por contagio. No se han realizado estudios exhaustivos recientes de los hospederos peritinentes y los virus o de las vías alternativas y situaciones escenarios inusuales.

15.3 Caracterización molecular, genética y epidemiológica de nuevas cepas virales

El aislamiento de nuevos virus a nivel mundial se está notificando cada vez más y con mayor frecuencia (véase la sección 2). Se anima incentiva a que los científicos que identifican identifiquen nuevos lyssavirus los caractericen con rápidamente y los comparen con las especies que han sido previamente descritas. Es particularmente importante, determinar la epidemiología de las nuevas especies (rango de los hospederos, distribución geográfica e importancia para los humanos y animales domésticos) y verificar si los productos biológicos comerciales para la rabia, como las vacunas y anticuerpos, protegen de la enfermedad.

15.4 Productos médicos biológicos

En la actualidad, la profilaxis recomendada para personas gravemente expuestas a lyssavirus es la administración combinada de la vacuna antirrábica y las

inmunoglobulinas. Ambos productos siguen siendo caros para una porción parte significativa de la población humana de destino. Por lo tanto, deben buscarse los medios para disminuir su costo y para encontrar nuevos métodos terapéuticos. Por otra parte, si bien casi todos los productos veterinarios son para uso pre-exposición, puede haber circunstancias en las que serían útiles para la profilaxis post-exposición de los animales vírgenes. Deben redactarse elaborarse protocolos validados por cada producto y especie.

Se han propuesto varios enfoques nuevos. La genética inversa implica el uso de virus ARN de cadena negativa como vectores de clonación y expresión, y virus recombinantes nuevos más seguros y más eficaces, por ejemplo los basados en adenovirus, así como también las vacunas a base de ADN y plantas, continúan continuando recibiendo atención (12,13). Todas las vacunas antirrábicas genéticamente modificadas deben cumplir con las normas nacionales e internacionales de bioseguridad.

Si se siguen identificando nuevos lyssavirus, sobre todo en los murciélagos, se necesitarán vacunas con un espectro más amplio de protección. La producción de vacunas multivalentes por métodos clásicos de cultivo celular o mediante técnicas moleculares (virus recombinante que expresa la proteína quimérica G, la inserción de varios epítomos en la proteína lyssavirus G) deben ser investigadas. La activación de la respuesta inmune innata por los nuevos excipientes y adyuvantes vacunales y su protección cuando se utilizan para la profilaxis post-exposición debería estudiarse más a fondo.

Las inmunoglobulinas antirrábicas son un elemento crítico de la profilaxis antirrábica humana post-exposición, en particular después de las mordeduras graves o múltiples en la cara por carnívoros rabiosos. Se requiere mayor investigación, desarrollo y evaluación de inmunoglobulinas adecuadas o alternativas, tales como los anticuerpos monoclonales humanos, en la profilaxis antirrábica (14) (ver también la sección 6.8) para garantizar un mayor acceso a la inmunización pasiva a un costo reducido.

Además de las pruebas estándar de laboratorio para evaluar la potencia de la inmunoglobulina antirrábica y otros productos para determinar la concentración de anticuerpos neutralizantes del virus por unidad de volumen, es conveniente considerar alguna medida de eficacia prevista. Deben encontrarse modelos animales reproducibles replicables para evaluar la eficacia de diversas inmunoglobulinas y otros productos (cóctel de anticuerpos monoclonales) en la neutralización del virus in situ después de la infección. La vida media in vivo de las preparaciones de anticuerpos en los tejidos de destino objetivo correspondientes, debe ser establecida para nuevas preparaciones. Los niveles de anticuerpos requeridos para la inmunización pasiva y su duración deben ser determinados, particularmente los basados en anticuerpos monoclonales humanos.

La prueba actual de protección del ratón para determinar la potencia de la vacuna está plagada llena de dificultades, y se necesitan métodos más apropiados para evaluar el contenido antigénico y su correlación con la protección (véanse las secciones 6.3.1 y 7.2).

Deben encontrarse modelos animales apropiados para el estudio de la patogénesis y los cuidados intensivos de los pacientes humanos de con rabia (ver sección 5). No existe ninguna terapia antiviral comercial disponible. La investigación de los métodos terapéuticos basados en el bloqueo de las interacciones entre las proteínas virales, la focalización del focalizando el complejo de replicación viral, puede conducir al desarrollo de nuevas moléculas pequeñas. Debería ampliarse la investigación actual sobre el ARN de interferencia corto (15).

Un enfoque integral debería implicar diagnósticos rápidos *intra vitam*, cuidados intensivos del paciente, vacunación, administración de las inmunoglobulinas, citocinas y la terapia antiviral, según el caso, y debe basarse en modelos animales realistas e inferencias a partir de casos humanos tratados con éxito.

La investigación traslacional y operativa actual sobre las vacunas inactivadas para uso veterinario y las nuevas formas de administración de las mismas, debería continuar proporcionando medios mejores y más fáciles para el control de la rabia en el reservorio animal en áreas tropicales y de escasos recursos. Se requiere investigación y desarrollo enfocado en la producción de vacunas capaces de replicarse en directo por vía oral y otras vías, que sean más eficaces en hospederos primarios de la fauna silvestre, tales como los mapaches, zorrillos y mangostas y más seguros para las especies no destinatarias, incluidos los humanos.

15.5 Profilaxis antirrábica humana

Se están evaluando regímenes de profilaxis post-exposición más cortos, tales como un régimen intramuscular acortado de Essen para los pacientes inmunocomprometidos y regímenes intradérmicos de cuatro sitios con 0,1 ml por sitio en asociación con la inmunoglobulina antirrábica (16-18). Si los resultados demuestran que son adecuados, van a reducir reducirán el gasto de viajar a las clínicas para recibir varias dosis de vacuna contra la rabia durante períodos de tiempo prolongados y, probablemente, mejorar el cumplimiento de todo el protocolo (19). Sería conveniente el apoyo para este tipo de regímenes por parte de las industrias.

La OMS insta motiva a la incorporación de la vacuna contra la rabia en programas de inmunización infantil y escolar en las zonas donde la rabia canina es un importante problema de salud pública y no existen obstáculos económicos, logísticos o programáticos.

Se necesitan más estudios para encontrar vías alternativas de administración de vacunas, dispositivos apropiados de bajo costo y jeringas precargadas para facilitar la profilaxis de la rabia en pre- y post-exposición (20,21).

15.6 Biopatología

Los lyssavirus infectan las neuronas por naturaleza, lo que resulta en disfunción y muerte (22,23). Se requieren más estudios para dilucidar las bases moleculares de la biopatología del virus de la rabia en las neuronas y otros tejidos. Los

conocimientos derivados de los estudios patobiológicos se pueden utilizar en el diseño de métodos adicionales para la terapia antirrábica (24,25).

Falta Hace falta una comprensión integral de la biopatología de los lyssavirus. Muchos estudios se han ocupado de la naturaleza de las relaciones entre los lyssavirus y sus hospederos, pero las funciones de las diferentes proteínas víricas y cómo afectan a la maquinaria celular del huésped siguen siendo un misterio en gran medida (26,27). Las comparaciones retrospectivas y prospectivas de los procesos patogénicos de los lyssavirus presentes en la naturaleza, a los que los seres humanos son diferencialmente sensibles, podrían ayudar a resolver el misterio.

Se necesitan más investigaciones sobre los factores que determinan la capacidad de los lyssavirus de cruzar las barreras entre especies, desde los reservorios animales silvestres a los animales domésticos y a los humanos, y su capacidad de propagarse en nuevas especies huésped animal a nuevos hospederos animales. El papel de la respuesta inmune innata en el control de la conmutación cambio de huésped, también debe ser investigado.

Para entender mejor la inmunobiología de los Chiroptera y sus patógenos, se necesitan líneas celulares relevantes.

15.7 Ecología del huésped

Las diferentes especies de mamíferos albergan diferentes variantes del virus, y a menudo es difícil la identificación del huésped (ej. entre las especies de murciélagos). Se necesitan medios para la identificación de las diferentes especies huésped. Entre las prioridades para la investigación se incluyen, la identificación del huésped, su distribución y comportamiento (ej. en relación con la transmisión de la enfermedad) y la dinámica de la población en relación con la persistencia de la enfermedad.

Debe investigarse para desarrollar cebos atractivos e innovadores y para mejorar el suministro del cebo con la vacuna a las especies tales como mangostas, mofetas/zorrillos, mapaches y perros.

Se debe continuar desarrollando estrategias de vacunación antirrábica oral a gran escala y costo-efectivas en amplias zonas donde la rabia es endémica, teniendo en cuenta la ecología del huésped primario, la densidad del cebo y el momento y la frecuencia de las campañas.

Los nuevos productos inmunoanticonceptivos podrían mejorar la gestión de las poblaciones de animales en las estrategias de vacunación en masa (28).

15.8 Referencias

1. Durr S et al. Rabies diagnosis for developing countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2:e206.

2. Lembo T et al. Evaluation of a direct, rapid immunohistochemical test for rabies diagnosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:310–313.
3. Dacheux L et al. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(11):e765.
4. Knobel DL et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:360–368.
5. Cleaveland S et al. Estimating human rabies mortality in the United Republic of Tanzania from dog bite injuries. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80:304–310.
6. Ly S et al. Rabies situation in Cambodia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2009, 3:e511.
7. Hampson K et al. Transmission dynamics and prospects for the elimination of canine rabies. *PLoS Biology*, 2009, 7:e53.
8. Zinsstag J et al. Transmission dynamics and economics of rabies control in dogs and humans in an African city. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106:14996.
9. Bourhy H et al. The origin and phylogeography of dog rabies virus. *Journal of General Virology*, 2008, 89:2673–2681.
10. Kuzmin IV et al. Molecular inferences suggest multiple host shifts of rabies from bats to mesocarnivores in Arizona during 2001–2009. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(6):e1002786.
11. Streicker DG et al. Rates of viral evolution are linked to host geography in bat rabies. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(5):e1002720.
12. Bahloul C et al. Field trials of a very potent rabies DNA vaccine which induced long lasting virus neutralizing antibodies and protection in dogs in experimental conditions. *Vaccine*, 2006, 24:1063–1072.
13. Wu X et al. Development of combined vaccines for rabies and immunocontraception. *Vaccine*, 2009, 27:7202–7209.
14. Bakker AB et al. First administration to humans of a monoclonal antibody cocktail against rabies virus: safety, tolerability, and neutralizing activity. *Vaccine*, 2008, 26:5922–5927.
15. Israsena N, Mahavihakanont A, Hemachudha T. Rabies virus infection and microRNAs. *Advances in Virus Research*, 2011, 79:329–344.
16. Sudarshan MK 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. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2012, 8(8):1–5.
17. Prapimporn S et al. Postexposure rabies prophylaxis completed in 1 week: preliminary study. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(1):56–60.
18. Warrell M et al. A simplified 4-site economical intradermal post- exposure rabies vaccine regimen: a randomised controlled comparison with standard methods. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2:e224.

19. Hampson K, Cleaveland S, Briggs D. Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011, 5:e982.
20. Laurent PE et al. Safety and efficacy of novel dermal and epidermal microneedle delivery systems for rabies vaccination in healthy adults. *Vaccine*, 2010, 28(36):5850-5856.
21. Program for Appropriate Technology in Health (PATH). *Intradermal delivery of vaccines*. Seattle, Washington, 2010-2013 (<http://sites.path.org/deliverytech/id/>).
22. Schnell MJ et al. The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 2010, 8:51-61.
23. Rieder M, Conzelmann KK. Interferon in rabies virus infection. *Advances in Virus Research*, 2011, 79:91-114.
24. Jackson AC. Update on rabies diagnosis and treatment. *Current Infectious Disease Reports*, 2009, 11:296-301.
25. Jackson AC. Therapy of rabies encephalitis. *Biomedica*, 2009, 29:169-176.
26. 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.
27. Reinke SN et al. Metagenomic and metabolomic characterization of rabies encephalitis: new insights into the treatment of an ancient disease. *Journal of Infectious Diseases*, 2012 (doi: 10.1093/infdis/jis479).
28. Carroll MJ et al. The use of immunocontraception to improve rabies eradication in urban dog populations. *Wildlife Research*, 2010, 37:1-12.

Observaciones finales

La reunión fue clausurada por el Dr. Hiroki Nakatani, Subdirector General de la agrupación de la OMS para el VIH / SIDA, Tuberculosis, Malaria y Enfermedades Tropicales Desatendidas y el Dr. FX Meslin. El Dr. Nakatani agradeció a los participantes, observadores y representantes de otras organizaciones gubernamentales y no gubernamentales internacionales en nombre del Director General de la OMS, Dra. Margaret Chan, por su trabajo y apoyo a una zoonosis desatendida con un problema de salud pública y un impacto económico importantes. En particular, agradeció a los jefes de los centros colaboradores de la OMS y a los miembros del Comité Asesor de Expertos de la OMS sobre la rabia. El Dr. Nakatani destacó la necesidad de una colaboración intersectorial sólida y efectiva en la interrelación humano-animal para el control de la rabia, y dio la bienvenida a la participación de la FAO y la OIE en la Reunión de Consulta. Expresó su satisfacción por el interés de los fabricantes privados de vacunas contra la rabia humana y animal.

El Dr. Nakatani describió la importante carga sanitaria y económica que representa la rabia, incurriendo en el uso de 70 millones de dosis de vacunas contra la rabia humana en un estimado de 20 millones de personas, la mayoría en países en vía de desarrollo; el costo social de la rabia a nivel mundial se calcula en más de USD. \$ 6000 millones incluyendo USD. \$ 1.6 mil millones gastados en la profilaxis post-exposición. Estas cifras seguirán aumentando a medida que aumenta la demanda de vacunas humanas de cultivo celular y seguras. El Dr. Nakatani confirmó la conclusión de la Reunión Consultativa de que la rabia humana transmitida por el perro ya puede ser objeto de control, con la eliminación regional alcanzable a medio plazo e incluso la eliminación global a largo plazo. Cerró la reunión comentando que se estaba preparando una resolución sobre las principales enfermedades tropicales desatendidas, tales como la rabia, para su presentación a la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2013, con la expectativa de obtener el compromiso de los Estados Miembros para el control, eliminación o erradicación de estas enfermedades. La aprobación de la resolución abriría la puerta a grandes avances en la prevención y control de la rabia.

Agradecimientos

La Reunión de consulta de expertos y la secretaría de la OMS reconocen las contribuciones especiales a la redacción de los documentos de referencia, realizadas por: Dr.K.Hampson, Dr. I. Kuzmin, Dr. T. Hemachuda, Dr. C. Rupprecht, Profesor S.Madhusudana, Dr. D. Briggs, Dr. H. Ertl, Dr. H. Wilde, Dr. F. Cliquet, Dr. M. K. Sudarshan, Dr. B. Quiambao, Dr. A. Rahman, Dr. E. Russell, Dr. G. Massei, Dr. A. Wandeler, Dr. T. Müller, Profesor S. Cleaveland, Dr. M. Vigilato y Dr. H. Bourhy.

Se agradece la contribución financiera de la Fundación Bill y Melinda Gates.

Anexos

Anexo 1. Lista de participantes

Directores de los centros colaboradores de la OMS

- Dr. Hervé Bourhy, Centro colaborador de la OMS para referencia e investigación sobre la rabia, Instituto Pasteur, París, Francia
- Dr. Florence Cliquet, Centro colaborador de la OMS para la investigación y gestión de control de Zoonosis, AFSSA-LERPAS, Laboratoire d'études sur la rage et la pathologie, des animaux sauvages, (Laboratorio de estudios sobre la rabia y la enfermedad en los animales silvestres) Malzéville, Francia
- Dr. Bernhard Dietzschold, Centro colaborador de la OMS para neurovirología, Departamento de Microbiología e Inmunología, Thomas Jefferson University, Filadelfia, EE.UU.
- Dr. Hildegund Ertl, Centro colaborador de la OMS para referencia e investigación sobre la rabia, Líder del programa de inmunología, The Wistar Institute, Filadelfia, EE.UU.
- Dr. Anthony Fooks, Centro colaborador de la OMS para la caracterización de la rabia y virus relacionados, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency, (Agencia de salud animal y laboratorios veterinarios) Weybridge, Inglaterra
- Dr. Thiravat Hemachudha, Centro colaborador de la OMS para investigación y formación de las zoonosis víricas, Miembro del Comité asesor de expertos sobre la rabia de la OMS, profesor de neurología, división de neurología, departamento de medicina, Chulalongkorn University Hospital, Bangkok, Tailandia
- Dr. Rattan Lal Ichhpujani, Centro colaborador de la OMS para la epidemiología de la rabia, Miembro del Comité asesor de expertos sobre la rabia de la OMS, Director adicional, Departamento de microbiología, Centro para el SIDA y enfermedades asociadas, Centro nacional para el control de la enfermedad, Delhi, India
- Profesor S.N. Madhusudana, Centro colaborador de la OMS para referencia e investigación sobre la rabia, Miembro del Comité asesor de expertos sobre la rabia de la OMS, Departamento de neurobiología, Instituto nacional de salud mental y neurociencias, Bangalore, India
- Dr. Thomas Müller, Director, Centro colaborador de la OMS para la vigilancia e investigación de la rabia, Friedrich-Loeffler Institut, Federal Research Institute for Animal Health (Instituto federal de investigación para la salud animal), Greifswald- Insel Reims, Alemania

Miembros del comité asesor de expertos sobre la rabia de la OMS

- Dr. Ahmad Fayaz, Antiguo director, Laboratorio de la rabia, Instituto Pasteur, Teherán, República Islámica de Iran

- Profesor Louis Hendrik Nel, Profesor de virología, Departamento de microbiología y patología de Plantas, Facultad de ciencias naturales y agricultura, Universidad de Pretoria, Hillcrest, Sudáfrica, Presidente del Grupo sobre la rabia en África Austral y Oriental (SEARG) (presidente)
- Dr. Beatriz P. Quiambao, Jefe de la división de investigación clínica, Instituto de Investigación de Medicina Tropical, Filipinas.
- Dr. Charles E. Rupprecht, Antiguo jefe, Sección de la rabia, Centros para el control y prevención de la enfermedad, Atlanta, EE.UU.
- Dr. Naseem Salahuddin, Indus Hospital, Korangi, Karachi, Pakistán (Rapporteur)
- Profesor Dr. Mysore K. Sudarshan, Decano, Director y and Profesor de Medicina comunitaria Institute of Medical Sciences (Instituto de ciencias medicas de Kempegowda), Bangalore, India. Fundación Asia (RIA)
- Dr. Alexander Wandeler, Antiguo Director, Laboratorio de la rabia, Inspección de alimentación canadiense

Otros expertos

- Profesor Sarah Cleaveland, Consultora, Universidad de Glasgow, Glasgow, Scotland
- Dr. Raffy Deray, Gerente del Programa Nacional de prevención y control de la rabia, Centro nacional para la prevención y control de la enfermedad, Departamento de sanidad, Manila, Filipinas
- Dr. Katie Hampson, Investigador científico, Instituto de Biodiversidad, salud animal y medicina comparativa, College of Medical, Veterinary and Life Sciences (Facultad de Medicina, Veterinaria y Ciencias de la vida) Universidad de Glasgow, Glasgow, Escocia
- Mr. Kevin Le Roux, Gestión de proyectos de la rabia, Servicios Veterinarios, Pietermaritzburg, KwaZulu-Natal, Sudáfrica
- Dr. Giovanna Massei, Ecologista, Agencia de Investigación en Alimentación y Medio Ambiente, York, Inglaterra
- Dr. Mathew Maziku, Coordinador del proyecto nacional, Rabia, Oficina de la OMS, Dares Salaam, República Unida de Tanzania
- Dr. Maria P. Rebollo, Gerente Científico, Seguimiento y Evaluación, Scientific Manager, Liverpool School of Tropical Medicine (Escuela de Medicina Tropical de Liverpool), Centro de enfermedades tropicales desatendidas, Liverpool, Inglaterra
- Dr. Graham Smith, Investigador Titular, Agencia de Investigación de Alimentación y Medio Ambiente, York, Inglaterra
- Dr. Mathurin Cyrille Tejiokem, Epidemiólogo, Laboratorio de epidemiología y salud pública, Centre Pasteur du Cameroun (Centro Pasteur de Camerún), Yaoundé, Camerún
- Dr. Henry Wilde, Profesor en Medicina, Consultor Senior, Centro colaborador de la OMS sobre Zoonosis y rabia, Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia

Representantes de otras organizaciones

Organizaciones Intergubernamentales

Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE)

Dr. Marta Martínez, Epidemiólogo veterinario

Dr. Dietrich Rassow, Encargado de Misión, OMS

Organizaciones no gubernamentales

Asociación para la Prevención y el Control de la Rabia en La India

Dr. A. Rahman, Presidente, Asociación Veterinaria de la Commonwealth para la Prevención y el Control de la Rabia en India, Departamento de Medicina Comunitaria, Bangalore, La India

Dodet Science

Dr Betty Dodet, Caluire et Cuire, France

Alianza Mundial para el Control de la Rabia

Mr. Kim Doyle, Administrador de la Alianza para el Control de la Rabia, Alianza Mundial para el Control de la Rabia, c/o Balfour and Manson, Edinburgo, Escocia

Ms Maylin Meincke, Estudios sobre el Desarrollo, Universidad de Helsinki, Helsinki, Finlandia

Dr. Elizabeth Miranda, Coordinador de Asia, Alianza Mundial para el Control de la Rabia, Laguna, Filipinas

Marwar Trust

Mr. Federico Spinola, Fundador, Sociedad para los Animales, Ginebra, Suiza

PATH

Dr. Darin Zehrung, Oficial Técnico, Jefe de cartera, Vaccine Delivery Technologies (Tecnologías de Administración de Vacunas), Seattle, EE.UU.

Sociedad Mundial para la Protección Animal

Dr. Elly Hiby, Asesor Científico, Sociedad Mundial para la Protección Animal, Cambridge, Inglaterra

Dr. Esmée Russell, Gerente de Campaña, Sociedad Mundial para la Protección Animal, Londres, Inglaterra

Observadores

Dr. Michaël Attan, Director, Traveler Endemic and Emerging Vaccines Franchise (Franquicia vacunas endémicas, emergentes y de viajero), Sanofi- Pasteur, Lyon, Francia

- Dr. Jac Bergman, Director de Marketing Global, Vacunas de animales pequeños, Global Companion Animal Business Unit, Boxmeer, Países Bajos
- Dr. Rachel Chikwamba, Líder técnico, Rabies Initiatives, Pretoria 0001, Sudáfrica
- Dr. Pradip Desai, Director, Span Diagnostics Ltd, Surat, La India
- Dr. Alexandra Giesen, Novartis Vaccines and Diagnostics, Global Medical Affairs, Munich, Alemania
- Dr. Reinhard Glueck, CSO, Zydus Cadila Healthcare, Zydus Research Centre, Gujarat, La India
- Dr. Françoise Guinet-Morlot, Director de proyectos de nuevas vacunas, Sanofi Pasteur, Marcy l'Etoile, Francia
- Dr. Gaurav Gupta, Director, Viral Vaccines, Zydus Cadila, Zydus Research Centre, Gujarat, La India
- Dr. K. Jager, Intervet, Boxmeer, Países Bajos
- Dr. Philippe Mahl, Gerente del Programa antirrábico, Virbac, Carros, Francia
- Dr. Joanne Maki, Veterinary Public Health (Sanidad Veterinaria Pública), Global Public Health Director (Director, sanidad pública global), Athens, Georgia, EE.UU.
- Dr. Claudius Malerczyk, Director, Asuntos médicos, Oriente Medio y África, Novartis Vaccines and Diagnostics, Marburg, Alemania
- Dr. Stephanus Francois Marais, Gerente de comercialización, CSIR Biosciences, Pretoria, Sudáfrica
- Dr. Wilfred Marissen, Director de Programa, Crucell Holland B.V., Leiden, Países Bajos
- Dr. Anvar Rasuli, Líder de productos médicos, Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur, 2 Avenue Pont Pasteur, Lyon, Francia
- Dr. Micha Roumiantzeff, Fondation M. Merieux, 1 rue Dangon, 69004 Lyon, Francia
- Dr. Carolin Schumacher, Director, Corporate Public Affairs, Meril, Lyon, Francia
- Dr. Daniela Todorova-Balvay, Directora de I &D, Span Diagnostics SARL, Compiègne, Francia
- Dr. Adriaan Vos, Director, Vaccine Development Technologies, IDT Biologika GmbH, Dessau Rosslau, Alemania

Secretaría de la OMS

Sede de la OMS, Ginebra, Suiza

- Dr. Hiroki Nakatani, Subdirector General, VIH / SIDA, Tuberculosis, Malaria y Enfermedades Tropicales Desatendidas
- Dr. Lorenzo Savioli, Director, Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas, VIH / SIDA, tuberculosis, malaria y enfermedades tropicales desatendidas

- Dr. François Meslin, Jefe de Equipo, enfermedades zoonóticas desatendidas, Control de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (NTD) VIH / SIDA, Tuberculosis, Malaria y Enfermedades Tropicales Desatendidas (HTM), (Organizador y coordinador)
- Dra. Bernadette Abela-Ridder, Científica, Enfermedades Transmitidas por los Alimentos y Epidemiología, Seguridad Alimentaria, Zoonosis y Enfermedades de Transmisión Alimentaria (FOS), Seguridad y Medio Ambiente de la Salud (HSE)
- Dr. Simone Magnino, Científico, Enfermedades Transmitidas por los Alimentos y Epidemiología, Seguridad Alimentaria, Zoonosis y Enfermedades de Transmisión Alimentaria, Seguridad Salud y Medio Ambiente (HSE)
- Dr. Arve Willingham, Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR), Información, Pruebas Científicas e Investigaciones (IER)
- Dr. Martin Friede, Iniciativa para la Transferencia de Tecnología (ITT), Iniciativa para la Transferencia de Tecnología (ITT), Sistemas de Salud y de Innovación (HIS)
- Sra. Erin Sparrow, Oficial de Proyecto, Iniciativa de Transferencia de Tecnología (TTi), Sistemas de Salud y de Innovación (HIS)
- Dr. Philippe Duclos, Científico, Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos (IVB), Salud de la Familia, la Mujer y los Niños (FWC)
- Dra. Ivana Knezevic, Jefe de equipo, Medicamentos Esenciales y Productos Sanitarios (EMP), Sistemas de Salud e Innovación (HIS)
- Dr. Jinho Shin, Científico, Medicamentos Esenciales y Productos Sanitarios (EMP), Sistemas de Salud e Innovación (HIS)
- Dr. David Wood, Coordinador, Medicamentos Esenciales y Productos Sanitarios (EMP), Sistemas de Salud y de Innovación (HIS)
- Dra. Ana Padilla, Científico, Garantía de Calidad y Seguridad de los Medicamentos, Medicamentos Esenciales y Productos Sanitarios (EMP), Sistemas de Salud y de Innovación (HIS)
- Sra. Beatrice Wamutitu, Secretaria, Enfermedades Zoonóticas Desatendidas, Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas VIH / SIDA, Tuberculosis, Malaria y Enfermedades Tropicales Desatendidas

Oficina Regional de la OMS para África

Dr. Landry Bidé, Oficial Médico, Enfermedades Tropicales Desatendidas, Brazzaville, Congo

Oficina Regional de la OMS para la Américas/Organización Panamericana de la Salud

Dr. Alfonso Clavijo, Dr. Alfonso Clavijo, Salud Pública Veterinaria, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, São Bento, Duque de Caxias, Río de Janeiro, Brasil

Dr. Marco Vigilato Salud Pública Veterinaria, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, São Bento, Duque de Caxias, Río de Janeiro, Brasil

Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental

Dr. Gyanendra Gongal, Científico, Salud Pública Veterinaria de, Vigilancia y Epidemiología de Enfermedades, Nueva Delhi, La India

Invitados que no pudieron asistir

Dr. Katinka Dr. Katinka de Balogh, Oficial Superior, Salud Pública Veterinaria, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura, Roma, Italia

Dr. Philip Binu, Desarrollo de Negocios, Centro de Investigación Zydus, Gujarat, La India

Dra. Deborah Briggs, Director Ejecutivo, Alianza Global para el Control de la Rabia, c / o Balfour y Manson, Edimburgo, Escocia

Dr. Yu Hongjie, Director, División de Control de Enfermedades Infecciosas, Centro de Control de Enfermedades, Beijing, China

Dr. Ivan V. Kuzmin, Programa de Rabia, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia, EE.UU.

Dr. Tiziana Lembo, Instituto de la Biodiversidad, Salud Animal y Medicina Comparada, Facultad de Medicina, Veterinaria y Ciencias de la Vida de la Universidad de Glasgow, Escocia

Dr. Anastasia Pantelias, Fundación Bill y Melinda Gates, Seattle, Washington, EE.UU.

Dr. A. Rowan, Humane Society International, Washington, Distrito de Columbia, EE.UU.

Dr. Louis Taylor, Coordinador de PRP, Alianza Global para el Control de la Rabia, Manhattan, Kansas, EE.UU.

Anexo 2. Formulario de registro de casos de posible exposición a la rabia

Caso no.: Data: Hora:

Paciente

Nombre _____

Edad (años) _____ Sexo _____

Dirección _____

Teléfono (fijo y móvil): _____

Teléfono (lugar de trabajo): _____

Médico de cabecera y Tel: _____

Detalles de la exposición

País y población: _____

Fecha de exposición: _____

Fecha de viaje: _____

Naturaleza de la exposición: mordedura/lamida/saliva/arañazo/otro (especificar)

Sitio de exposición: _____

¿Se hirió la piel? Sí/No _____

¿Sangró la herida(s)? Sí/No: _____

Número de heridas: _____

Profundidad de herida(s): superficial/profunda: _____

Categoría de exposición: _____

Detalles del animal

Tipo de animal/especies: _____

Silvestre/doméstico: _____

Provocado/no provocado (dar detalles): _____

¿Se conoce al dueño/casa? Sí/No: _____

¿Se realizaron esfuerzos para localizar al animal? Sí/No: _____

¿Cuándo se vio al animal vivo por última vez? _____

Estado de vacunación del animal, si se conoce: _____

Historial de vacunación antirrábica previa del paciente

¿Ha recibido el paciente previamente una vacuna antirrábica intramuscular/intradérmica de pre-exposición en 3 dosis? Sí/No _____

Detalles: _____

Se administró previamente profilaxis antirrábica post-exposición? Sí/No _____

¿Qué vacuna antirrábica se administró? _____

Detalles (día/fecha etc.): _____

¿Se administró inmunoglobulina antirrábica? Sí/No _____

Localmente/sistemáticamente: Otra información: _____

Contacte con el virólogo/médico de guardia para consultar la información anterior. _____

Si no está disponible, comuníquese con: _____

Tratamiento Recomendado

- 1. Lavado de herida utilizando agua/ jabón/ agente antivírico.
- 2. Vacunación antirrábica:

- Curso modificado del tratamiento para las personas con profilaxis previa de pre-exposición: días 0 y 3
- Curso estándar para los no vacunados:
 - Intramuscular – días 0, 3, 7, 14, 28 o 0, 3, 7, 14
 - Intramuscular – días 0 (2 dosis), 7, 21
 - Intradérmico – días 0 (2 sitios), 3 (2 sitios), 7 (2 sitios), 28 (2 sitios)
- 3. Inmunoglobulina antirrábica: inmunoglobulina antirrábica humana, 20 IU/kg peso corporal; Inmunoglobulina antirrábica equina, 40 IU/kg peso corporal

Sitio de inyección: _____

Peso del paciente (kg): _____

Volumen recomendado (IU and ml): _____

¿Existe curso de post-exposición organizado? Sí/No _____

¿Se ha informado al médico de cabecera del paciente por carta/e-mail/teléfono/texto SMS? Sí/No _____

Nombre, teléfono y firma del médico que rellena este formulario _____

Anexo 3. Cuatro pasos para la sustitución de la vacuna de tejido nervioso por las vacunas antirrábicas modernas producidas en cultivos celulares o huevos con embriones

Los países que todavía están produciendo o utilizando vacunas basadas en tejidos neurales deben seguir esta estrategia propuesta de cuatro pasos para sustituir las vacunas de tejido nervioso por las vacunas modernas.

Paso 1: Las autoridades nacionales competentes, por lo general bajo el liderazgo de las autoridades sanitarias nacionales, deben tomar la decisión final para cambiar de vacunas de tejido nervioso a las vacunas modernas. Después de revisar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas modernas, las autoridades deberán 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 regímenes intradérmicos económicos para la profilaxis antirrábica pre- y post-exposición.

Paso 2: Deberían formularse unas pautas nacionales que proporcionen instrucciones claras sobre las vacunas modernas para la profilaxis pre- y post-exposición, incluidas las indicaciones para su uso y vías de administración; del mismo modo, hay que proporcionar directrices para la inmunoglobulina antirrábica y otros productos. Las directrices o pautas deben ser elaboradas por expertos técnicamente competentes sobre la base de las recomendaciones contenidas en los informes del Grupo de Expertos Asesores de la OMS sobre la rabia, otros grupos consultivos de la OMS, publicaciones científicas actualizadas, la experiencia y las observaciones de expertos internacionales y nacionales. Estas pautas, que deben actualizarse periódicamente, deberían difundirse a todos los centros que administran profilaxis pre- y post-exposición. Las pautas deben

basarse en políticas claras, por ejemplo, en relación con el subsidio para la vacuna (si los hay) y el manejo de los sobrantes de vacuna.

Paso 3: Los centros de la rabia deben recibir, de una oficina central, un suministro constante de vacunas e inmunoglobulina antirrábicas seguras y eficaces recomendadas por la OMS. Una vez que se toma la decisión de detener la producción y el uso de la vacuna de tejido nervioso, debe comenzar la compra de vacunas modernas para evitar cualquier brecha en el suministro de tratamiento una vez que los suministros de vacunas de tejido nervioso se agoten. También es importante la coordinación con los organismos reguladores para el registro de nuevos productos biológicos antirrábicos, y para la vigilancia posterior a la comercialización de nuevas vacunas e inmunoglobulina antirrábicas.

Paso 4: Debe establecerse una red de centros especializados en mordeduras, en la que el personal esté capacitado para dar la profilaxis pre- y post-exposición y el manejo de reacciones adversas; en estos centros, las cantidades adecuadas de productos biológicos antirrábicos deben estar garantizadas. Es importante establecer un sistema de referencia para maximizar el beneficio del régimen intradérmico y para reducir la cantidad de vacuna sobrante. Asimismo, debe ser instituido un sistema de control y garantía de calidad, con unas normas a cumplir por todos los centros. Los gobiernos provinciales y municipales deben participar en el establecimiento de nuevos centros, para garantizar un suministro sostenible de vacunas antirrábicas, inmunoglobulina y otros suministros y garantizar la notificación e investigación de casos de rabia humana y el seguimiento del programa de rabia

Anexo 4. Técnica para la administración intradérmica de la vacuna antirrábica y las precauciones que se deben tomar

La administración intradérmica se puede utilizar en todos los países en los que la vía intradérmica tiene la aprobación regulatoria para la profilaxis de la rabia pre- o post-exposición.

Las vacunas administradas deben tener una licencia para la administración por esta vía y ser recomendadas por la OMS (ver sección 5.1).

La administración intradérmica no se debe utilizar para las personas inmunocomprometidas o las personas que reciben tratamiento contra el paludismo a base de cloroquina o tratamiento prolongado con corticosteroides u otra terapia inmunosupresora.

Como el volumen de una dosis de vacuna intradérmica es más pequeño que una dosis intramuscular, la vía intradérmica es especialmente adecuada para el tratamiento de muchos pacientes en el mismo centro dentro de un corto período de tiempo, es decir, en el período recomendado de 6-8 h después de la reconstitución de la vacuna. Como las vacunas actualmente disponibles no contienen conservantes, deben ser refrigeradas después de la reconstitución y deben desecharse después de 6-8 h.

La vacunación por vía intradérmica resulta más económica que por vía intramuscular estándar y por lo tanto es el método apropiado en los centros donde se trata a los pacientes expuestos y cuando hay escasez de vacuna y de dinero.

Pasos preliminares

Antes de administrar la vacuna antirrábica por vía intradérmica:

- Todo el personal debe estar debidamente capacitado en la técnica de inyección intradérmica.

- Si la vacuna se administra como parte de la profilaxis post-exposición, se deben seguir unos pasos adicionales; o sea, la herida debe ser lavada y, en su caso, administrar la dosis adecuada de inmunoglobulina antirrábica.
- Se debe utilizar una jeringa de 1,0 ml apropiada (jeringa de insulina o tuberculina) y una aguja hipodérmica corta y fina. Se ahorra utilizando una jeringa de aguja fija, ya que se reduce el volumen vacío.
- Se debería escoger el esquema de vacunación intradérmica. La OMS recomienda el esquema actualizado 2-2-2-0-2 de la Cruz Roja tailandesa (véase el apartado 8.3.3).

Paso 1

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

Sustraiga suficiente vacuna con la jeringa para inyectar a un solo paciente, aplicando las precauciones estériles apropiadas. Retire cuidadosamente cualquier burbuja de aire.

Desinfectar el sitio de la inyección con un antiséptico, a continuación, estirar la superficie de la piel e insertar la punta de la aguja (el borde biselado hacia arriba) en la capa superior de la piel (dermis), asegurándose de que la aguja y la jeringa están 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 levantada, que se parece a la cáscara 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 dado 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 vacuna se han inyectado 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 aguja estériles para sustraer e inyectar la vacuna para cada paciente. La vacuna reconstituida



debe almacenarse en un frigorífico a 2-8 ° C y utilizarse dentro de un plazo de 6-8 h

Anexo 5. Profilaxis post-exposición recomendada según el tipo de exposición

Categoría de exposición	Tipo de exposición a un animal doméstico o silvestre ^a , presunto o confirmado rabioso, o animal no disponible para pruebas	Profilaxis post-exposición recomendada
I	Tocar o dar de comer a animales Lamidas en piel intacta. Contacto de piel intacta con secreciones o excreciones de un animal rábido o un caso humano	Ninguna, si hay un historial clínico fiable disponible
I I	Mordisquear piel descubierta Pequeños arañazos o abrasiones sin sangrado	Administrar vacuna inmediatamente ^b Suspender el tratamiento si el animal permanece saludable a lo largo de un período de observación de 10 días ^c o se confirme un resultado negativo para la rabia por un laboratorio fiable mediante técnicas de diagnóstico apropiadas.
I I I	Mordeduras ^d o arañazos transdérmicos individuales o múltiples, lametones sobre la piel lastimada, contaminación de las mucosas con saliva (es decir, lamidas) La exposición a los murciélagos ^e	Administrar la vacuna antirrábica de inmediato, y la inmunoglobulina de la rabia, preferentemente tan pronto como sea posible después del inicio de la profilaxis post-exposición. La inmunoglobulina de la rabia se puede inyectar hasta 7 días después de la administración de la primera dosis de vacuna. Suspender el tratamiento si el animal permanece saludable a lo largo de un período de observación de 10 días ^c o se confirme un resultado negativo para la rabia por un laboratorio fiable mediante técnicas de diagnóstico apropiadas.

- a La exposición a roedores, conejos o liebres no requiere la profilaxis post-exposición de la rabia por rutina.
- b Si se somete a observación a un perro o un gato aparentemente sano en/de un área de bajo riesgo, el tratamiento puede retrasarse.
- c Este período de observación se aplica sólo a perros y gatos. Con excepción de las especies amenazadas o en peligro de extinción, otros animales domésticos y silvestres sospechosos de estar rabiosos deben ser sacrificados y sus tejidos examinados mediante las técnicas de laboratorio apropiadas para detectar la presencia de antígeno de la rabia.
- d Las mordeduras especialmente en la cabeza, el cuello, la cara, las manos y los genitales son exposiciones de categoría III debido a la rica inervación de esta zona.
- e La profilaxis post-exposición se debe considerar cuando se ha producido el contacto entre un ser humano y un murciélago, a menos que la persona expuesta pueda descartar una mordedura o arañazo o la exposición de una membrana mucosa.

Anexo 6. Certificados de vacunación antirrábica sugeridos para seres humanos

Los certificados de vacunación a continuación se adjuntan a modo de ejemplos. Los certificados deben mantenerse a buen recaudo por la persona vacunada, junto con sus otros documentos personales de salud. El fabricante de las vacunas deberá facilitar los certificados en blanco.

Certificado de vacunación antirrábica pre-exposición

Nombre:_____

Fecha de nacimiento/Edad (años) _____ Sexo_____

Occupación_____ Dirección_____

Tel. no. _____

Firma _____

Vacunación primaria

Fecha de vacunación	Día 0	Día 7	Día 21 o 28
Centro de vacunación/Lugar			
Tipo/Nombre de la vacuna			
Fabricante (Lote N°)/fecha de caducidad			
Dosis (ml)			
Vía de administración (intramuscular o intradérmica)			
Sitio de vacunación			
Efectos adversos, si los hubiese			
Título de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia, si se realiza / Método			
Firma del médico			

Dosis de refuerzo para las personas con alto riesgo de exposición

Fecha de vacunación de refuerzo			
Centro de vacunación/Lugar			
Tipo/Nombre de vacuna			
Fabricante (Lote N°)/fecha de caducidad			
Dosis (ml)			
Vía de administración (intramuscular o intradérmica)			
Sitio de vacunación			
Efectos adversos, si los hubiese			
Título de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia, si se realiza / Método			
Firma del médico			

Certificado de vacunación antirrábica post-exposición

Nombre:_____

Fecha de nacimiento/Edad (años):_____ Sexo:_____

Ocupación Dirección: _____

Tel. no.: _____

Fecha de exposición: _____

Categoría de exposición OMS: _____ animal mordedor:_____

Sano/Enfermo: _____ Estado de vacunación del animal:_____

Título de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia, si se realiza / Método:_____

Observaciones después de 10 días (cuando procede): _____

1. Herida lavada con agua/jabón/agente antivírico:_____

2. Inmunoglobulina antirrábica:_____

Fecha de tratamiento:_____ Nombre de clínica/hospital:_____

Lugar:_____

Nombre/Tipo de inmunoglobulina antirrábica (humana / equina): _____

Fabricante (Lote N°/Fecha de caducidad):_____

Peso del paciente:_____ kg. Dosis (IU):_____ Volume total (ml):_____

Inmunoglobulina antirrábica infiltrada en y alrededor de la herida / intramuscular (ml):; _____

Inmunoglobulina restante se inyecta en otros sitios lejos del sitio de la inyección intramuscular de la vacuna (ml): _____

3. Vacuna antirrábica: Régimen de vacunación:

Es en cinco dosis (1-1-1-1-1) o Essen cuatro dosis (1-1-1-1-0)

Zagreb (2-1-1)

Actualizada intradérmica en dos sitios, de la Cruz roja tailandesa (2-2-2-0-2)

Otro

Fecha de vacunación	Día 0	Día 3	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
Centro de Vacunación / Lugar						
Tipo/Nombre de vacuna						
Fabricante (Lote N°)/fecha de caducidad						
Dosis (ml)						
Vía de administración (intramuscular o intradérmica)						
Sitio de la vacunación						
Efectos adversos, si los hubiese						
Título de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia, si se realiza / Método						
Firma del médico						

Observaciones generales (si las hubiese)

Anexo 7. Certificado internacional de vacunación antirrábica para perros, gatos y hurones

El certificado de vacunación que aparece a continuación se adjunta a modo de ejemplo. Se basa en el certificado¹¹ de la OIE. Algunos países pueden requerir información adicional.

Certificat international de vaccination antirabique pour chiens, chats et furets/ International rabies vaccination certificate for dogs, cats and ferrets / Certificado internacional de vacunación antirrábica para perros, gatos y hurones

I. Propriétaire/Owner/Propietario

Nom et adresse/Name and address/Nombre y dirección: _____

II. Signalement/Description/Descripción

Espèce/Species/Especies: _____

Age ou date de naissance (si possible)/Age or date of birth (when known)/Edad o fecha de nacimiento (si se sabe)

 Sexe/Sex/Sexo: -----

Race/Breed/Raza: -----

Robe/Coat colour/ Color de pelaje: -----

Type de pelage et marques/signes particuliers/Coat type and marking/distinguishing/Marks/Tipo de pelaje y marcaje/marcas distintivas: -----

Numéro de micro chip/Microchip no. / Número de Microchip: -----

Type de lecteur du micro chip/Microchip scanner type/ Tipo de lector de microchip: -----

 Emplacement du micro chip/Location of microchip/ Ubicación del microchip: -----

Numéro et emplacement du tatouage (si présent)/Location and tattoo number (if applicable)/ Ubicación y Número de tatuaje: -----

III. Vaccinations antirabiques/Rabies vaccinations/ Vacunas antirrábicas

Le soussigné certifie avoir vacciné contre la rage l'animal décrit à la page 1, comme il est indiqué ci-après. Au moment de la vaccination, l'animal a été reconnu en bonne santé.

The undersigned declares herewith that she or he has vaccinated the animal described on page 1 against rabies, as shown below. The animal was found to be healthy on the day of vaccination.

Al firmarabajo declara que ha vacunado contra la rabia al animal descrito en la página 1, como se muestra a continuación. Se determinó que el animal estaba sano el día de la vacunación.

- I. *Terrestrial animal health code* [vol. 2, chapter 8.10: Rabies]. Paris, World Organization for Animal Health, 2011 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_1.8.10.htm; accessed 21 September 2012).

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Date de vaccination/ Vaccination date/ Fecha de vacunación	Nom du vaccin/ Name of Vaccine/ Nombre de vacuna	Nom du fabricant/ Name of manufacturer/ Nombre del fabricante	Numéro de lot/ Batch no/ Nº de lote	Date d'expiration/ Expiry date/ Fecha de caducidad	Signature et cachet du vétérinaire officiel/ Signature and stamp of official veterinary surgeon/ Firma y sello del veterinario oficial	Valable jusqu'au/ Valid until/ Válido hasta

- V. Tests sérologiques antirabiques/Rabies serological tests/ Pruebas serológicas antirrábicas
 Déclaration du vétérinaire/Veterinary declaration/ Declaración veterinaria

Je soussigné(e) certifie avoir pris connaissance des résultats officiels du test sérologique pratiqué sur l'animal décrit ci-dessus à la date du (jj/mm/aa), conduit par un laboratoire agréé confirmant que le titre d'anticorps neutralisants anti-rage était supérieur ou égal à 0.5 UI/ml.

Période de validité:

Nom, date, et cachet du vétérinaire officiel

I have seen an official record of the result of a serological test for the animal, carried out on a sample taken on (dd/mm/yy)_____ and tested in an approved laboratory, which states that the rabies-neutralizing antibody titre was equal to or greater than 0.5 IU/ml.

Period of validity:

Name, date and signature of the authorized veterinarian:

He visto un documento oficial del resultado de una prueba serológica para el animal, realizado en una muestra tomada el (dd/mm/aa)_____y analizada en un laboratorio autorizado, que establece que el título de anticuerpos neutralizantes de la rabia era igual a o mayor a 0,5 UI / ml.

Período de validez:

Nombre, fecha y firma de la autorización veterinaria:

Tests supplémentaires/Further tests/ pruebas adicionales:

Date/ Fecha	Résultat/ Result/ Resultado	Laboratoire agréé/ Approved laboratory/ Laboratorio autorizado	Signature et cachet du vétérinaire/ Signature and stamp of veterinary surgeon/ Firma y sello del veterinario

V. Autres vaccinations/Other vaccinations/ Otras vacunas

Date/ Fecha	Vaccin utilisé/ Type of vaccine/ Tipo de vacuna	Numéro de lot/ Batch no./ Lote no.	Signature et cachet du vétérinaire/ Signature and stamp of veterinary surgeon/ Firma y sello del veterinario

VI. Informations complémentaires/Additional information/ Información adicional Pays d'origine/Country of origin/País de origen:_____

Pays dans lesquels l'animal a séjourné, selon les déclarations du propriétaire (indiquer les dates)/
 Countries visited by the animal as declared by the owner/ Países visitados por el animal
 según lo declarado por el dueño (give dates/Brindar fechas)

Notes:

Le présent certificat ne dispense pas de l'application des autres dispositions en vigueur pour l'entrée dans chaque pays. Prière de lire la section VII.

This certificate may not be sufficient to meet all the requirements of the countries of destination. Please read Section VII.

Este certificado puede no ser suficiente para satisfacer todas las necesidades de los países de destino. Por favor, lea la sección VII.

Autorisation d'imprimer délivrée par (indiquer l'autorité nationale compétente)/ Printing authorized by (indicate the national responsible authority)/ Impresión autorizada por (indicar la autoridad responsable nacional):

Pour être valable, le présent certificat doit porter un numéro perforé à chaque page. / To be valid, this certificate must bear a number perforated on each page/ Para que sea válido, este certificado deberá llevar un número perforado en cada página.

VII. Passage de frontière/Frontier crossing/ Cruce de frontera

Le propriétaire de l'animal doit, avant de se rendre à l'étranger avec celui-ci, s'assurer des conditions sanitaires imposées par les autorités du pays de destination, le présent certificat ne dispensant pas de l'application des autres dispositions en vigueur dans certains pays.

The owner of the animal must, before going abroad with it, make sure of the veterinary requirements laid down by the authorities of the country of destination, as this certificate may not be sufficient to meet all the requirements of the country of destination.

El propietario del animal, antes de salir al extranjero con él, deberá asegurarse de los requisitos veterinarios establecidos por las autoridades del país de destino, ya que este certificado puede no ser suficiente para cumplir con todos los requisitos del país de destinatario.

Le présent certificat est valable à partir du trentième jour et jusqu'à la fin du douzième mois après la date de la première vaccination ; dans le cas d'une revaccination au cours de la période de validité, pendant les douze mois qui suivent la date de revaccination.

This certificate is valid from the 30th day until the end of the 12th month after the date of the first vaccination; in the case of revaccination within the validity period, for 12 months from the date of revaccination.

Este certificado es válido desde el día 30 hasta el final del 12 ° mes después de la fecha de la primera vacunación; en el caso de la revacunación dentro del período de validez, durante 12 meses a partir de la fecha de revacunación.

Le présent certificat doit être imprimé et complété en Français et en Anglais, et si nécessaire, dans la langue du pays d'origine.

This certificate must be printed and completed in French and English and, if necessary, the language of the country of origin.

Este certificado debe ser impreso y completado en francés e Inglés y, de ser necesario, el idioma del país de origen.

Anexo 8. Centros colaboradores de la OMS sobre la rabia, neurovirología, zoonosis virales y control de las zoonosis

Centro Colaborador de la OMS para la referencia e investigación sobre la rabia, Instituto Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris, Francia
Director, Dr. Hervé Bourhy; e-mail: herve.bourhy@pasteur.fr

Centro Colaborador de la OMS para la investigación y gestión del control de zoonosis, AFSSA- LERPAS, Laboratoire d'études sur la rage et la pathologie, des animaux sauvages, (laboratorio de estudios sobre la rabia y enfermedades de los animales silvestres) Domaine de Pixérécourt, BP 9, 54220 Malzéville, Francia
Director, Dr. Florence Cliquet; e-mail: florence.cliquet@anses.fr

Centro Colaborador de la OMS para la rabia y virus asociados a la rabia, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency (Agencia de salud animal y laboratorios veterinarios), Weybridge, Surrey KT15 3NB, Reino Unido
Director, Dr. Anthony Fooks; e-mail: t.fooks@ahvla.gsi.gov.uk

Centro colaborador de la OMS para la vigilancia e investigación de la rabia, Instituto Friedrich-Loeffler, Federal Research Institute for Animal Health (Instituto Federal para la investigación de la salud animal), Sudufer 10, 17493 Greifswald- Insel Reims, Alemania
Director, Dr. Thomas Müller; e-mail: thomas.mueller@fli.bund.de

Centro colaborador de la OMS para el control patogénico y epidemiológico de la rabia en los carnívoros, 106 Pineridge Road, Carp, ON, Canadá
Director, Dr. Christine Fehlner-Gardiner; e-mail: Christine.Fehlner-Gardiner@inspection.gc.ca

Centro colaborador de la OMS para Neurovirología, Thomas Jefferson University, 1020 Locust Street, Filadelfia, PA 19105, EE.UU.
Director, Dr. Bernhard Dietzschold; e-mail: bernhard.dietzschold@jefferson.edu

Centro colaborador de la OMS para la referencia e investigación sobre la rabia, Wistar Institute, 3601 Spruce Street, Filadelfia, PA 19104, EE.UU.
Director, Dr. Hildegund Ertl; e-mail: ertl@wistar.upenn.edu

Centro colaborador de la OMS para la referencia e investigación sobre la rabia, Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el control y prevención de enfermedades), Atlanta, GA 30333, EE.UU.

Director interino, Inger Damon, Chief, Poxvirus and Rabies Branch, CDC

Centro colaborador de la OMS para la epidemiología de la rabia, División de zoonosis, National Centre for Disease Control (Centro nacional de control de enfermedades), 22-Sham Nath, Delhi 110054, La India

Director, Dr. Veena Mittal; e-mail: veena_m12@yahoo.com

Centro colaborador de la OMS para la referencia e investigación sobre la rabia, Departamento de neurovirología, National Institute of Mental Health and Neurosciences (Instituto nacional de salud mental y neurociencias), PO Box 2900, 560029 Bangalore, La India

Director, Profesor S.N. Madhusudana; e-mail: mshampur@hotmail.com

Centro colaborador de la OMS para investigación y formación de zoonosis víricas, Chulalongkorn University Hospital, Rama 4 Road, Bangkok 10330, Tailandia

Director, Dr. Thiravat Hemachudha; e-mail: fmedthm@gmail.com

Centro colaborador de la OMS para investigación sobre la patogénesis y 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; and Dr. Pakmanee Narumol; e-mail: npakmanee@yahoo.com

HO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris, France

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

WHO Collaborating Centre on Research and Management on Zoonoses Control, AFSSA- LERPAS, Laboratoire d'études sur la rage et la pathologie, des animaux sauvages, Domaine de Pixérécourt, BP 9, 54220 Malzéville, France

Head, Dr Florence Cliquet; e-mail: florence.cliquet@anses.fr

WHO Collaborating Centre for the Characterization of Rabies and Rabies-related Viruses, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency, Weybridge, Surrey KT15 3NB, United Kingdom

Head, Dr Anthony Fooks; e-mail: t.fooks@ahvla.gsi.gov.uk

WHO Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research, Friedrich-Loeffler Institut, Federal Research Institute for Animal Health, Sudufer 10, 17493 Greifswald- Insel Reims, Germany

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

WHO Collaborating Centre for Control, Pathogenesis and Epidemiology of Rabies in Carnivores, 106 Pineridge Road, Carp, ON, Canada
Head, Dr Christine Fehlner-Gardiner; e-mail: Christine.Fehlner-Gardiner@inspection.gc.ca

WHO Collaborating Centre for Neurovirology, Thomas Jefferson University, 1020 Locust Street, Philadelphia, PA 19105, USA
Head, Dr Bernhard Dietzschold; e-mail: bernhard.dietzschold@jefferson.edu

WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Wistar Institute, 3601 Spruce Street, Philadelphia, PA 19104, USA
Head, Dr Hildegund Ertl; e-mail: ertl@wistar.upenn.edu

WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA
Head ad interim, Inger Damon, Chief, Poxvirus and Rabies Branch, CDC

WHO Collaborating Centre for Rabies Epidemiology, Division of Zoonosis, National Centre for Disease Control, 22-Sham Nath, Delhi 110054, India
Head, Dr Veena Mittal; e-mail: veena_m12@yahoo.com

WHO Collaborating Centre for Reference and Research in Rabies, Department of Neurovirology, National Institute of Mental Health and Neurosciences, PO Box 2900, 560029 Bangalore, India
Head, Professor S.N. Madhusudana; e-mail: mshampur@hotmail.com

WHO Collaborating Centre for Research and Training on Viral Zoonoses, Chulalongkorn University Hospital, Rama 4 Road, Bangkok 10330, Thailand
Head, Dr Thiravat Hemachudha; e-mail: fmedthm@gmail.com

WHO Collaborating Centre for Research on Rabies Pathogenesis and Prevention, Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, 1871 Rama IV Road, 10330 Bangkok, Thailand
Head, Professor Visith Sitprija; e-mail: sitprija@yahoo.com; and Dr Pakmanee Narumol; e-mail: npakmanee@yahoo.com

La Organización Mundial de la Salud fue creada en 1948 como organismo especializado de las Naciones Unidas en capacidad de autoridad directiva y coordinadora en asuntos sanitarios internacionales y salud pública. Una de las funciones constitucionales de la OMS consiste en facilitar información objetiva y fiable y brindar asesoramiento en materia de salud humana, responsabilidad que cumple, en parte, a través de su amplio programa de publicaciones.

La Organización se propone apoyar las estrategias nacionales y atender las preocupaciones de salud pública más acuciantes de las poblaciones de todo el mundo para responder a las necesidades de los Estados miembros a todos los niveles de desarrollo, la OMS publica guías prácticas, manuales y material de capacitación para categorías específicas de trabajadores sanitarios, directrices y normas internacionalmente aplicables, revisión y análisis de las políticas sanitarias, programas e investigación e informes de consenso vanguardistas que ofrecen asesoramiento técnico y recomendaciones para los tomadores de decisiones. Esas obras están estrechamente vinculadas con las actividades prioritarias de la Organización, que abarca la prevención y control de enfermedades, el desarrollo de sistemas de salud equitativos basados en la atención primaria de salud y promoción de la salud para individuos y comunidades. El avance hacia una mejor salud para todos requiere asimismo, la difusión y el intercambio mundial de información basada en el conocimiento y la experiencia de todos los países miembros de la OMS y la colaboración de los líderes mundiales en materia de salud pública y de las ciencias biomédicas.

Para garantizar la mayor disponibilidad posible de información y orientación autorizadas sobre los asuntos sanitarios, la OMS asegura la amplia distribución internacional de sus publicaciones y estimula su traducción y adaptación. Al ayudar a promover y proteger la salud y prevenir y controlar las enfermedades en todo el mundo, los documentos de la OMS contribuyen a lograr el objetivo principal de la Organización - alcanzar el grado más alto posible de salud para todos los pueblos.

La Serie de Informes Técnicos de la OMS pone a disposición los resultados de varios grupos internacionales de expertos que aportan a la OMS con los últimos dictámenes científicos y técnicos en una amplia gama de temas médicos y de salud pública.

Los miembros de estos grupos de expertos trabajan sin recibir remuneración, a título personal y no como representantes de gobiernos u otros organismos; sus opiniones no reflejan necesariamente el criterio ni la política de la OMS.

Para más información, póngase en contacto con Ediciones OMS, Organización Mundial de la Salud; 1211 Ginebra 27, Suiza; www.who.int/bookorders; tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int.

Aunque existe un debate acerca de la carga de salud estimada de la rabia, las estimaciones de la mortalidad directa y los AVAD por rabia están entre los más altos de las enfermedades tropicales desatendidas. La vigilancia deficiente, la infranotificación en muchos países en vías de desarrollo, los frecuentes diagnósticos erróneos de la rabia y la ausencia de coordinación entre todos los sectores implicados pueden dar lugar a una subestimación de la magnitud de la enfermedad. Sin embargo, lo que sí está claro es que la rabia afecta desproporcionadamente a las comunidades rurales pobres y en particular a los niños. La mayor parte de los gastos para la profilaxis post-exposición es soportada por los que menos pueden permitírselo. Como resultado de las crecientes poblaciones caninas y humanas, la carga de las muertes de seres humanos por rabia y los costos económicos seguirá aumentando en ausencia de esfuerzos concertados y de inversión para su control.

Desde la primera Reunión Consultiva de Expertos de la OMS sobre la rabia en 2004, la OMS y su red de centros colaboradores de la rabia, las instituciones nacionales especializadas, los miembros del Comité Asesor de Expertos sobre la Rabia de la OMS y socios como la Fundación Gates, la Alianza Global para el Control de la Rabia y la Asociación para la Prevención de la Rabia, han estado defendiendo la viabilidad de la erradicación de la rabia a nivel regional y global y promoviendo la investigación sobre las estrategias económicas sustentables. Estos esfuerzos conjuntos han comenzado a romper el ciclo de la negligencia de la rabia y la rabia está comenzando a ser reconocida como una prioridad para la inversión.

Esta Consulta concluyó que la rabia humana transmitida por perros ya puede ser objeto de control, con la eliminación a nivel regional a medio plazo, y la eliminación global a largo plazo. Una resolución sobre las principales enfermedades tropicales desatendidas, tales como la rabia, preparada para su presentación a la Asamblea Mundial de la Salud en mayo del 2013 tiene por objeto asegurar el compromiso de los Estados Miembros para el control, eliminación o erradicación de estas enfermedades. La aprobación de dicha resolución podría abrir la puerta para la prevención y control de la rabia.

