

Protocolo de Vigilancia de la Rabia (Actualizado a 03/07/2013)

Descripción de la Enfermedad

Introducción

Durante más de tres mil años, la rabia ha sido una de las más conocidas y temidas enfermedades humanas. Se desconoce la incidencia mundial de rabia humana, pero la OMS estima que cada año se producen 55.000 muertes por rabia.

El cuadro suele estar precedido por una sensación de angustia, cefalea, fiebre, malestar general y alteraciones sensoriales indefinidas, que a menudo guardan relación con el sitio de la lesión provocada por el animal; a veces la parestesia local en el lugar de la lesión es el único síntoma prodrómico. La excitabilidad y la aerofobia son síntomas frecuentes aunque ocasionalmente puede debutar con forma paralítica, complicando el diagnóstico.

La enfermedad evoluciona hasta la aparición de paresia o parálisis, con espasmo de los músculos de la deglución que provocan miedo al agua (hidrofobia); después se presentan delirio y convulsiones. Sin intervención médica, el cuadro suele durar de dos a seis días o un poco más. Por lo general, la muerte sobreviene a consecuencia de parálisis respiratoria.

Casi todos los casos de rabia humana son secundarios a mordeduras por perro, estimándose entre 200-800/100.000 habitantes en muchos países. Las mordeduras afectan sobre todo a varones menores de 15 años (niños). Sin embargo en los lugares donde la rabia canina está controlada, los casos de rabia humana afectan a turistas o inmigrantes mordidos por perros rabiosos en países endémicos.

La situación actual de la rabia en España, es la siguiente:

- La península e islas están libres de rabia en mamíferos terrestres desde 1978
- Desde el año 2004 se han dado varios casos de rabia en perros procedentes de Marruecos que han desarrollado la enfermedad al llegar a Francia, habiendo pasado por España.
- Ceuta y Melilla comunican casos esporádicos de rabia en perros, gatos y caballos.
- En junio de 2013 se ha identificado un perro con rabia en Castilla-La Mancha. El animal adquirió la infección durante su estancia en Marruecos en los meses de diciembre de 2012 hasta abril de 2013.



- El lisavirus europeo de murciélagos (EBL-1) está circulando entre los murciélagos de distintas especies y se ha detectado en varias zonas de España.

De acuerdo con las anteriores premisas es posible la aparición de casos humanos esporádicos por mordedura de murciélago o en Ceuta o Melilla por mordedura de perro. ***El perro es la especie principal en la posible aparición y mantenimiento de un brote en España, ya que la importación de un perro infectado es el escenario más probable, tal como ha ocurrido.***

Agente

La enfermedad está producida por un virus de tipo RNA lineal, neurotrópico, del Orden Moniovegavirales, Familia *Rhabdoviridae* y Género *Lyssavirus*.

Este Género está formado por 7 virus o genotipos diferentes, clasificados en 2 filogrupos:

- **Filogrupo 1:**
 - Genotipo 1: virus de la rabia (RABV)
 - Genotipo 4: virus Duvenhage (DUVV)
 - Genotipo 5: lisavirus europeo de murciélago tipo 1(EBLV-1)
 - Genotipo 6: lisavirus europeo de murciélago tipo 2(EBLV-2)
 - Genotipo 7: lisavirus australiano de murciélago (ABLV)
- **Filogrupo 2:**
 - Genotipo 2: virus Lagos Bat (LBV)
 - Genotipo 3: virus Mokola (MOKV)

Debido a la frecuente identificación de nuevos *Lyssavirus* este grupo está en constante revisión. En los últimos años se han aislado nuevos *Lyssavirus* en murciélagos de Asia Central: virus Aravan, virus Khujand, virus Irkut y virus de murciélago del Cáucaso Occidental (WCBV).

Los *Lyssavirus* son frágiles y no sobreviven largos periodos de tiempo fuera del hospedador. Muy sensible a los detergentes, al calor a 30 - 50° C y a las radiaciones y resistentes a la congelación. El rango de pH en el que son estables va de 5 a 10.



Se destruyen por enzimas proteolíticas, y en saliva a temperatura ambiental pueden sobrevivir hasta 24 horas.

Los serotipos tienen características diferentes, así sus reservorios son distintos, su capacidad de infección también. El **serotipo 1 ó virus clásico de rabia** afecta, principalmente a **perros, zorros, pequeños carnívoros y murciélagos hematófagos e insectívoros americanos**. Los serotipos 5 y 6 (EBLV-1 y EBLV-2) afectan a murciélagos insectívoros europeos pudiendo ser transmitidos a los mamíferos terrestres. Otros serotipos, algunos de ellos recientemente descritos, afectan a murciélagos insectívoros y frugívoros del Cáucaso y Australia.

En los quirópteros insectívoros europeos los Lyssavirus europeos de murciélago insectívoro (EBL1, EBL2), tienen un comportamiento especial pues no siempre son letales para el hospedador. En el murciélago cursan con un cuadro de encefalitis, aunque es habitual que no presenten síntomas, a pesar de haberse demostrado presencia de genoma viral o anticuerpos neutralizantes, en el animal e incluso se ha demostrado seronegativización en algunos individuos. En quirópteros se han descrito recuperaciones de la encefalitis. Tanto el EBL1 como el EBL2 están ampliamente distribuidos por Europa, sin embargo el número de casos de transmisión a persona o a mamíferos terrestres es escaso, lo que indica la poca eficiencia en la transmisión de estos virus fuera de los murciélagos. En Ceuta y Melilla se han descrito casos en perros y otros mamíferos por el serotipo 1 (virus clásico).

Los serotipos 1 y 5 poseen cierta similitud antigénica lo que permite la inmunoprofilaxis activa y pasiva, con las mismas vacunas e inmunoglobulinas.

Aunque la encefalitis rábica humana continua sin tratamiento, la infección es bastante previsible al requerir una exposición directa.

Reservorio

Todos los mamíferos pueden ser reservorios, existiendo grados de susceptibilidad frente a la enfermedad. Los **cánidos** son **los** mamíferos **más susceptibles**.

Hay una fuerte adaptación entre la cepa de virus y su reservorio, aunque es posible la transmisión a otras especies donde produce enfermedad pero la supervivencia del virus es difícil, por ejemplo la transmisión por el ganado vacuno de virus adaptado a zorros donde el ganado vacuno constituye un fondo de saco pues el virus vulpino raramente se adapta a otras especies.

El reservorio más frecuente de la enfermedad es el perro, dando lugar al llamado ciclo doméstico, frecuente en los países menos desarrollados (Asia, África y Sudamérica) y de gran importancia por el número de casos humanos que puede ocasionar.



El ciclo entre animales salvajes está representado en Europa por el zorro, en Norte América por el mapache y el murciélago insectívoro, aunque también pueden infectarse y transmitir otros mamíferos. No hay que olvidar el papel de los murciélagos insectívoros y frugívoros como transmisores en Europa y Asia central, manteniendo *Lyssavirus* Europeo de murciélago 1 y 2 (EBL1, EBL2).

La infección natural de rabia en los mamíferos, generalmente causa una enfermedad aguda fatal, aunque ocasionalmente se han detectado anticuerpos rábicos en animales aparentemente sanos (perros domésticos en Etiopía).

La transmisión de rabia por animales con sintomatología poco clara es una posibilidad.

Modo de Transmisión

- **La saliva del animal rabioso es el vehículo de infección.**
- El virus no penetra en piel intacta por lo que **es necesario herida o laceración** para su inóculo, o, muy rara vez, lo hace por una lesión reciente en la piel o a través de las mucosas intactas.
- Se ha demostrado la diseminación aérea en circunstancias especiales (aerosoles con gran cantidad de virus; p.e. laboratorios o cavernas que albergan murciélagos).
- **La transmisión de persona a persona es teóricamente posible, aunque sólo se ha descrito en casos de trasplantes de órganos** (córneas, riñón, etc.).
- Extremadamente rara es la transmisión por vía digestiva por ingestión de carne fresca y leche.

Período de Incubación

En general de tres a ocho semanas, pero puede ser muy variable (desde apenas dos días hasta más de siete años), **dependiendo de:**

- La gravedad de la herida
- La ubicación de ésta en relación con la inervación y la distancia del encéfalo
- La cantidad y la cepa de virus introducidos

- La protección conferida por la ropa y otros factores.

Período de Transmisibilidad

- La transmisión persona a persona es muy rara.
- En los perros y gatos, el tiempo de transmisión es de tres a siete días antes de que aparezcan los signos clínicos (aunque se ha observado excreción de partículas virales hasta 15 días antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos y esta excreción continúa hasta la muerte del animal).
- En el resto de animales este periodo es mal conocido.

Susceptibilidad

Todos los mamíferos son susceptibles de padecer la enfermedad.

Durante la infección el virus queda protegido de la vigilancia inmunitaria por estar dentro de las neuronas. La respuesta de anticuerpos en el suero y en el líquido cefalorraquídeo es impredecible, raramente se detectan antes de las 2 semanas de enfermedad.

En las personas vacunadas pre o post exposición los anticuerpos neutralizantes del virus permanecen durante un periodo limitado siendo necesaria serologías periódicas para constatar el nivel de anticuerpos y revacunación si este no fuese suficiente.

Vigilancia de la Enfermedad

Objetivos

1. Detectar los casos en personas y, de forma precoz el riesgo de transmisión tras la detección de casos animales.

Definición de Caso

Criterio Clínico

Cualquier persona con:

Encefalomielitis aguda **Y** al menos, una de las siete manifestaciones clínicas siguientes:

- Cambios sensoriales en la zona mordida
- Paresia o parálisis
- Espasmos de los músculos de la masticación
- Hidrofobia
- Delirio
- Convulsiones
- Ansiedad

Criterio de Laboratorio

Al menos **Una** de las cuatro siguientes pruebas positiva:

- Aislamiento del virus Lyssa en una muestra clínica.
- Detección de ácido nucleico del virus Lyssa en una muestra clínica (por ejemplo, saliva o tejido cerebral)
- Detección de antígenos víricos por el método de inmunofluorescencia directa en una muestra clínica
- Respuesta específica de anticuerpos neutralizantes del virus Lyssa en suero o LCR

La rabia es una enfermedad que, por su sintomatología clínica, no siempre puede diferenciarse de otras enfermedades que cursan con lesiones a nivel encefálico. Por tanto, el diagnóstico debe basarse en resultados de laboratorio que en las personas puede ser *ante mortem*, a partir de biopsia de piel de nuca, líquido cefalorraquídeo o saliva. El diagnóstico *post mortem* se realiza mediante la puesta evidencia de antígenos víricos en encéfalo.



Hay que hacer notar que los anticuerpos neutralizantes aparecen en un estadio tardío de la enfermedad y alcanzan su máximo título poco antes de la muerte.

Criterio Epidemiológico

Cualquier persona que cumpla alguna de las tres relaciones epidemiológicas siguientes:

- Transmisión de animal (con infección presunta o confirmada) a persona.
- Exposición a una fuente común (el mismo animal).
- Transmisión de persona a persona (por ejemplo, trasplante de órganos).

Clasificación de los Casos

Caso Sospechoso:

- ➔ **Persona que satisface los criterios clínicos.**

Caso Probable:

- ➔ **Persona que satisface los criterios clínicos y con una relación epidemiológica.**

Caso Confirmado:

- ➔ **Persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio**



Modo de Vigilancia

La Comunidad Autónoma que detecte un caso sospechoso, probable o confirmado de rabia humana en su territorio, informará de forma urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad y al Centro Nacional de Epidemiología.

El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y si fuera necesario su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005).

Por tratarse de una enfermedad con graves consecuencias ha de extremarse su vigilancia. Por otra parte, el RD 1940/2004, transposición de la Directiva 2003/99/CE, sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos, contempla la vigilancia de esta zoonosis y la integración de la información de las distintas fuentes humanas y animales disponiendo la realización de un informe anual sobre fuentes y tendencias. El informe será realizado por los órganos y organismos competentes de la Administración General del Estado, que llevarán a cabo conjuntamente el análisis de los datos y la información recibida desde las CCAA, autoridades locales competentes y cualesquiera otras instituciones oficiales.

En el anexo se recoge la encuesta tipo para la investigación epidemiológica de un caso, prestando especial atención a las circunstancias de la agresión y tratamiento.

En Castilla-La Mancha, cualquier médico que detecte un caso sospechoso, probable o confirmado de rabia humana, está obligado a comunicarlo urgentemente a la Sección de Epidemiología correspondiente.

Las Secciones de Epidemiología lo comunicarán de forma urgente al Servicio de Epidemiología que dará cuenta de forma inmediata a la Directora General de Salud Pública.

Medidas de Salud Pública

La rabia es una enfermedad de vigilancia especial para la Organización Mundial de la Salud. La península e islas están libres de rabia en mamíferos terrestres desde 1978, aunque como se ha referido antes, recientemente se ha identificado en Castilla-La Mancha un perro procedente de Marruecos infectado por el virus de la rabia.

Este último suceso, junto con nuestra situación geográfica como zona de paso entre Europa y países endémicos, el intenso tráfico de personas y animales y la constatada circulación de Lissavirus europeo de murciélagos (EBL-1) entre los



quirópteros de distintas especies en España, hacen posible la aparición de casos en animales, que a su vez se podrían transmitir a las personas o dar lugar a brotes.

Medidas Preventivas

La eliminación de la enfermedad en el hombre depende del control y erradicación de ésta en los animales que la transmiten. En 2010 se aprobó el Plan de Contingencia para el control de la rabia en animales domésticos en España que regula las actuaciones en el caso de aparición de focos en animales domésticos. El Plan contempla las intervenciones y niveles necesarios. Dicho Plan fue actualizado en noviembre de 2012 y revisado en julio de 2013.

En los países donde la rabia en mamíferos terrestres esté presente, las medidas de control se basan en el control y vacunación de animales domésticos, control de la densidad de la población e inmunización oral de animales silvestres que sirven como reservorio así como la inmunización de personas en riesgo y el diagnóstico y tratamiento post exposición de personas agredidas.

En los países libres de rabia en mamíferos terrestres se debe mantener una vigilancia activa en estas poblaciones, se debe considerar la vacunación periódica de perros, gatos y hurones. El Reglamento 998/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, por el que se aprueban las normas zoosanitarias aplicables a los desplazamientos de animales de compañía sin ánimo comercial indica que todo perro, gato o hurón que se desplace desde países terceros, o algunos países de la Unión Europea que así lo requieran, debe estar identificado, vacunado y provisto de un pasaporte sanitario donde conste su estado vacunal y/o cuarentena.

En las personas, la prevención de la infección es prioritaria pues se puede decir que actualmente no tiene tratamiento aunque se ha ensayado, con relativo éxito un tratamiento sintomático en los Estados Unidos. La prevención se consigue a través de la **profilaxis pre y post exposición**. La profilaxis preexposición mediante la administración de vacuna previa a la exposición, está dirigida a personas con alto riesgo de exposición: profesionales, viajeros a zonas endémicas y personas que manipulan murciélagos.

Se utilizan **vacunas** obtenidas en cultivo celular, administradas por vía intramuscular en tres dosis (de 1 ml. cada una) los días 0, 7 y 21 ó 28. En función del grado de riesgo y el mantenimiento del mismo, son recomendables pruebas serológicas posteriores a la inmunización en periodos de tiempo de 6 meses a 2 años, con indicación de administrar dosis de recuerdo cuando el título de anticuerpos es inferior a 0,5 UI/ml.

La profilaxis post-exposición se plantea cuando ha existido una exposición al riesgo.



La decisión de iniciar la profilaxis y determinar cual se realizará, se tomará de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.

La profilaxis post-exposición impide el establecimiento de la infección y consiste en el tratamiento local de la herida seguido del tratamiento inmunológico específico.

Únicamente la combinación de tratamiento local e inmunológico preciso asegura la protección frente a la rabia.

La inmunización debe comenzar lo antes posible después de la exposición. La pauta de vacunación será la recomendada por la OMS.

La indicación para la profilaxis post-exposición, con inmunoglobulina rábica (IgR) o sin ella, depende del tipo de contacto con el animal supuestamente rabioso:

➤ **Categoría I:**

- Haber tocado o alimentado animales; lamedura en piel intacta (p. ej. ausencia de exposición);

➤ **Categoría II:**

- Mordisco en piel descubierta, arañazo o erosión leve sin sangrado; lamedura en piel lesionada;

➤ **Categoría III:**

- Mordedura o arañazo transdérmicos, simple o múltiple, contaminación de membranas mucosas con saliva (lamedura), contacto con murciélagos.

*Los factores que se deben tomar en cuenta para decidir si se comienza con la profilaxis post-exposición son los que permiten estimar **la probabilidad de que el animal involucrado esté rabioso y la categoría de la exposición (I-III)**.*

Entre los factores para estimar el riesgo del animal, se deben considerar:

- a) La especie
- b) Las características clínicas y
- c) La posibilidad de que el animal de que esté localizable para la observación o las pruebas de laboratorio.



- d) **En el Área de Restricción definido por la Consejería de Agricultura de Castilla-La Mancha mediante resolución de 09/06/2013 (DOCM de 10/06/2013), se actuará de acuerdo a lo establecido en el Anexo I de este Protocolo.**

Profilaxis según Categoría de Exposición

- ➔ Las exposiciones de **Categoría I no exigen profilaxis.**
- ➔ En caso de exposición de **Categoría II** es necesaria la **vacunación inmediata**
- ➔ En caso de exposición de **Categoría III** se recomienda la **vacunación inmediata y la administración de IgR.**
 - ◆ En los casos de exposición de categoría II y III se deben lavar con cuidado, de inmediato o lo más pronto posible, todas las heridas y los arañazos (durante 15 minutos) con jabón/detergente y abundante agua a chorro.

La profilaxis post-exposición se puede interrumpir si se comprueba, mediante pruebas de laboratorio apropiadas, que el animal sospechoso no está rabioso o, en el caso de perros y gatos domésticos, que el animal permanece sano durante un periodo de observación de 14 días (la OMS fija este periodo en 10 días y el Plan de contingencia para el control de la rabia en 20 días).

Tratamiento específico tras exposición de otras especies:

- a) **Carnívoros salvajes, se considerarían rabiosos salvo que las pruebas de laboratorio indicasen lo contrario** y por lo tanto de acuerdo con la categoría se iniciaría su tratamiento.
- b) La exposición a roedores y lagomorfos (conejos y liebres) ha de considerarse individualmente y raramente requiere tratamiento antirrábico específico.

El inicio del tratamiento puede retrasarse cuando un perro o gato agresor aparentemente sano (sin sintomatología compatible con rabia) en zonas de baja endemia es sometido a análisis o cuarentena.

Los animales salvajes causantes de una agresión incluida en la categoría III serán sacrificados para diagnóstico, excepto en el caso de especies amenazadas o en peligro de extinción, en cuyo caso se valorará el riesgo de forma específica.



Este tipo de actuaciones se realizarán de acuerdo con lo que establece el Plan de Contingencia para el control de la rabia.

En España se utilizan vacunas en cultivo celular, de una potencia mínima de 2.5 UI/ml. Estas vacunas se consideran seguras e inmunógenas.

Pauta de Vacunación Antirrábica: Vacuna de Células Diploides Humanas (HDCV) o PCECV:

Vía	Región	Dosis	Nº Dosis	Días
Intramuscular	Deltoides ¹	1,0 ml.	5	0, 3, 7, 14, 28 (Régimen Essen)
Intramuscular Abreviada (Recomendada por ACIP)	Deltoides ¹	1,0 ml.	4	0, 3, 7, 14
Intramuscular Abreviada	Brazos y deltoides ²	1,0 ml.	4	0 (2dosis), 7, 21 ³ (Régimen Zagreb)

(1) En niños en la región antero lateral del muslo. Nunca en glúteos (títulos Ac neutralizantes más bajos), (2,3) Una dosis en el brazo derecho y otra en el izquierdo en el día 0, y el resto en región deltoidea.

Si el paciente ha recibido profilaxis pre-exposición completa y/o existe constancia de una adecuada respuesta de inmunológica, la vacunación post exposición consistirá en la inoculación de 2 dosis de refuerzo en el deltoides, de 1,0 ml. cada una, los días 0 y 3. No será necesario administrar inmunoglobulina para inmunización pasiva. Si el paciente ha recibido previamente profilaxis post exposición (una pauta completa de inmunización en los últimos 5 años con vacunas HDCV) recibirán 2 dosis de recuerdo en los días 0 y 3 y/o comprobar estado inmunológico.

Cuando está indicada la administración de la inmunoglobulina (IgR), si es posible se inoculará en las primeras 24 horas, con un máximo de tiempo de 7 días con el fin de evitar posibles interferencias inmunitarias; junto con la primera dosis de vacuna antirrábica. Nunca se inoculará en la misma jeringuilla ni en la misma localización anatómica que la vacuna. No se debe administrar a personas previamente vacunadas. La dosis recomendada es de 20 U./Kg. infiltrando la mayor cantidad posible localmente alrededor de la herida, el resto vía intramuscular en región glútea en dosis única.

En el caso de utilizar la IgR se optará por el Régimen Essen o la Pauta de ACIP.



Bibliografía

- Advisory Committee on Immunization Practices: Use of a reduced (4-dose) vaccines schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2010; 59 (RR-2). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5902.pdf>
- Heyman, David L. Rabies en "Control of Communicable Disease Manual". 19ª edición, 2008 American Public Health Association. Ed OPS-OMS 498-508.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. La zoonosis rábica en quirópteros: manual de buenas prácticas y manejo de los murciélagos. Informes, estudios e investigación 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/detallePublicaciones.jsp?id=28497&tema=Salud%20pública&titulo=&anio=2008>
- Ministerio de Sanidad y Política Social, Ministerio de Ciencia e Innovación PLAN DE CONTINGENCIA PARA EL CONTROL DE LA RABIA EN ANIMALES DOMÉSTICOS EN ESPAÑA. 2011 http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/zoonosis/Plan_contingencia_control_rabia.pdf
- Real Decreto 617/2007, de 16 de mayo, por el que se establece la lista de enfermedades de los animales de declaración obligatoria y se regula su notificación.
- Rabies vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record 2010; 85: 309-320. disponible en: <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf>
- Reglamento (CE) nº 998/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de mayo de 2003, por el que se aprueban las normas zoonitarias aplicables a los desplazamientos de animales de compañía sin ánimo comercial.
- Sánchez Serrano LP, Carlos Abellán García, Oliva Díaz García. The new face of rabies in Spain: infection through insectivorous bats, 1987-2002 Eurosurveillance weekly July, 2003 disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2003/030703.asp#5>
- Sánchez Serrano L. P. Informe Rabia: profilaxis post exposición. ECDC: disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0906_MER_Expert_Conultation_on_Rabies_Post-exposure_Prophylaxis.pdf
- Sánchez Serrano LP, Díaz García MO; Martínez Zamorano B. Actualización de la Rabia en Europa. Boletín Epidemiológico semanal. CNE 2009 Vol. 17 nº 5/49-51. ISSN: 1135 – 6286. Disponible: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin_semanal/bes0912.pdf

