

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

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 321

# COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN RABIA

## Quinto informe

	Página
1. Introducción . . . . .	3
2. Progresos efectuados en las investigaciones . . . . .	4
3. Patogenia . . . . .	8
4. Diagnóstico . . . . .	8
5. Vacunas . . . . .	11
6. Profilaxis de la rabia en el hombre . . . . .	18
7. La lucha contra la rabia en los animales . . . . .	23
8. La rabia en los animales salvajes . . . . .	30
9. Intercambio y difusión de datos sobre la rabia . . . . .	32
10. Investigaciones que se recomiendan . . . . .	34
Anexo 1. Instrucciones para el tratamiento de mordeduras y contactos . . . . .	37
Anexo 2. Proyecto de certificado veterinario internacional de buena salud y de vacunación antirrábica para perros y gatos . . . . .	40
Anexo 3. Proyecto de ficha para el registro de casos de mordedura . . . . .	41

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1966

## COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN RABIA

Ginebra, 1-7 de junio de 1965

### *Miembros :*

- Dr. M. K. Abelseth, Research Associate, Connaught Medical Research Laboratories, Toronto, Canadá
- Dr. M. Bahmanyar, Instituto Pasteur del Irán, Teherán, Irán
- Dr. R. A. Goldwasser, Director del Instituto Nacional de Investigaciones Biológicas, Ness-Ziona, Israel
- Dr. K. Habel, Chief, Laboratory of Biology of Viruses, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Md., Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. H. Koprowski, Director, The Wistar Institute of Anatomy and Biology, Philadelphia, Pa., Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Dr. P. Lépine, Chef de Service de Virus, Institut Pasteur, Paris, Francia
- Dr. A. Malaga-Alba, San Diego de los Padres N° 31, Club de Golf La Hacienda, Atizapán de Zaragoza, México D.F., México
- Dr. M. Selimov, Jefe del Laboratorio de Profilaxis de la Rabia, Instituto de la Poliomiéлитis y las Encefalitis Víricas, Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS (*Vicepresidente*)
- Dr. N. Veeraraghavan, Director del Instituto Pasteur de la India Meridional, Coonoor, India

### *Representantes de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación :*

- Dr. E. S. Tierkel, Director Adjunto, Servicio de Sanidad de la Oficina de Cooperación Técnica e Investigaciones, Agencia para el Desarrollo Internacional, Departamento de Estado, Washington, D.C., Estados Unidos de América
- Dr. T. J. Wiktor, The Wistar Institute of Anatomy and Biology, Filadelfia, Pa., Estados Unidos de América

### *Secretaría :*

- Dr. D. J. Dean, Associate Director, Division of Laboratories and Research, State of New York Department of Health, Albany, N.Y., Estados Unidos de América (*Consultor*)
- Dr. H. N. Johnson, Director, Arbovirus Studies, Viral and Rickettsial Disease Laboratory, California State Department of Public Health, Berkeley, Calif., Estados Unidos de América (*Consultor*)
- Dr. M. M. Kaplan, Jefe del Servicio de Veterinaria de Salud Pública, OMS (*Secretario*)
- Profesor G. Schoop, Director del Instituto de Investigación de las Zoonosis, Universidad Johann-Wolfgang Goethe, Franfort del Meno, Alemania (*Consultor*)

---

© Organización Mundial de la Salud, 1966

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN SWITZERLAND

## COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN RABIA

### Quinto informe

#### 1. INTRODUCCION

El Comité de Expertos en Rabia se reunió en Ginebra del 1 al 7 de junio de 1965. Abrió la reunión en nombre del Director General, el Dr. P. Dorolle, Director General Adjunto, que hizo alusión a los notables progresos efectuados últimamente en las investigaciones sobre la rabia y encareció la necesidad de darles lo antes posible aplicación en la lucha contra la enfermedad y el tratamiento de las personas mordidas por animales rabiosos. El Comité eligió Presidente al Dr. Koprowski, Vicepresidente al Dr. M. Selimov y Relator al Dr. Habel.

Después de la reunión anterior del Comité de Expertos en Rabia, celebrada el mes de diciembre de 1959, la OMS ha convocado en 1961 y 1963 a sendos grupos consultivos en cumplimiento de las recomendaciones formuladas acerca de la investigación en el cuarto informe del Comité. Las deliberaciones de esos grupos han contribuido sobremanera a la intensificación de los estudios en colaboración sobre numerosos problemas relacionados con la rabia, en particular con la patogenia de la infección, la naturaleza del virus rábico, las técnicas de cultivo en tejidos, los métodos de diagnóstico, la preparación de vacunas, la mejora de las pautas de tratamiento de las personas mordidas y el tratamiento local de las heridas. El Comité tomó nota de los resultados de esas investigaciones y de otros estudios efectuados en distintos laboratorios del mundo entero; y examinó y aprobó los manuscritos preparados para la segunda edición de la Monografía de la OMS *Laboratory Techniques in Rabies*. Es de esperar que esa nueva edición de la monografía sea tan útil para los investigadores como la publicada en 1954.

Otras dos actividades en colaboración, desarrolladas bajo los auspicios de la OMS desde la anterior reunión del Comité de Expertos, presentan interés especial: el cuarto estudio de la serie sobre pautas de serovacunoterapia en el hombre, cuyos resultados se proyecta publicar en el *Bulletin* de la OMS, y la organización de un curso y un simposio celebrados en Moscú en junio de 1964, con asistencia de 21 investigadores de 20 países.

El Comité acordó atenerse al procedimiento seguido para la redacción de su cuarto informe y dar al presente documento el carácter de un estudio

completo ; con ese fin, se reproducen las partes del informe anterior que no necesitan modificación. En los casos en que se han adquirido conocimientos nuevos, el texto del informe se ha modificado en consecuencia.

## 2. PROGRESOS EFECTUADOS EN LAS INVESTIGACIONES

### 2.1 Naturaleza de la partícula vírica

En distintos laboratorios se han examinado al microscopio electrónico preparaciones de tejido encefálico de diversos animales y cultivos celulares infectados con el virus rábico, y se ha observado la presencia de partículas víricas (« viriones ») visibles cuando se emplean globulinas gamma específicas marcadas con ferritina que no aparecen cuando se neutraliza el virus con suero antirrábico. Estas características sugieren la naturaleza específica de las partículas virales.

Las partículas víricas tienen forma de bastoncillos cortos o alargados, protegidos por una doble membrana ; en su centro se observa con frecuencia un canalículo helicoidal. El diámetro del virión es bastante constante, pues oscila entre 60 y 80  $\mu$ , pero su longitud puede variar en la forma alargada entre 100  $\mu$  y más de 300  $\mu$  ; las formas cortas suelen presentar un extremo redondeado que les da el aspecto de una bala de arma de fuego. En los cultivos de tejidos, por lo menos, las formas alargadas parecen corresponder a cepas de « virus de la calle » y las cortas a cepas fijas.

Idénticas características morfológicas se han observado en los cultivos de virus parcialmente purificados por adsorción en columna o por centrifugación ; en algunos viriones de esos cultivos se aprecian fenómenos de desintegración, pues el contenido de la partícula rezuma por el extremo redondeado del bastoncillo. En ciertos casos se observa el estiramiento de un filamento central que parece formar parte de un helicoide nucleoproteínico.

En los estudios sobre la proliferación del virus rábico en los cultivos de tejidos se ha observado la presencia del antígeno en el citoplasma perinuclear aproximadamente a las 15 horas de la infección de la célula. Posteriormente el virus invade la totalidad del citoplasma y se ven al microscopio partículas víricas que se desprenden de la pared celular como ocurre con las partículas de mixovirus. Cuando la concentración del virus en el líquido del cultivo llega a su valor máximo, se observa en el citoplasma de las células infectadas un proceso de autólisis parcial acompañado de grandes trastornos metabólicos y algunas células aparecen casi enteramente invadidas de partículas virales.

La morfología del virus rábico y la afinidad de su nucleoproteína con el ARN indican cierto parentesco con los mixovirus. En realidad, ambos tipos

de virus tienen caracteres comunes pero presentan también diferencias y será necesario estudiar más a fondo el problema antes de clasificar definitivamente el virus rábico.

## 2.2 Naturaleza de las inclusiones

La infección por el virus rábico va muchas veces acompañada *in vitro* (cultivos de tejidos) e *in vivo* (tejidos encefálicos de los animales rabiosos) de la aparición de inclusiones. Las que se observan en los cultivos de tejidos son por lo general homogéneas desde el punto de vista morfológico y contienen proteínas y ARN; en cambio, las inclusiones características de la infección *in vivo* están formadas la mayoría de las veces de una sustancia menos homogénea, que presenta algunos gránulos; a juzgar por ciertas observaciones, esa sustancia contiene también proteínas y ARN y este último componente reacciona igual que el ARN de las inclusiones *in vitro* en presencia de colorantes citoquímicos, cosa que no ocurre con el ácido ribonucleico de las granulaciones.

Se ha comprobado asimismo que todas las inclusiones contienen antígeno, pero las observaciones practicadas con el microscopio electrónico no han permitido encontrar formas morfológicamente identificables como partículas completas de virus rábico. Hay motivos para suponer que la formación de inclusiones es un efecto de las reacciones celulares de defensa o de un proceso abortivo de duplicación del virus.

## 2.3 Estructura antigénica

Se han hecho algunos progresos en el estudio de la estructura antigénica del virus rábico; las técnicas de fijación del complemento han permitido, por ejemplo, comprobar la existencia de un antígeno soluble y bastante complejo en un material exento de virus obtenido por centrifugación a gran velocidad. La difusión en gel y las pruebas de fijación del complemento, de protección cruzada y de seroneutralización ponen de manifiesto ligeras diferencias antigénicas entre las cepas de laboratorio de virus rábico de orígenes distintos. Las aisladas en animales con infecciones naturales pueden variar en su acción patógena sobre los animales de experimentación según su lugar de procedencia pero presentan grandes analogías en la prueba de protección cruzada.

## 2.4 Purificación

Las técnicas de precipitación con metales pesados y de centrifugación a gran velocidad han permitido la concentración y la purificación parcial de los virus cultivados en tejidos; en cambio los ensayos preliminares de determinación de la densidad de las partículas víricas mediante precipitación

con cloruro de cesio y centrifugación en gradiente de sucrosa no han dado todavía resultados concluyentes.

El pase por columnas cromatográficas con « Ecteola »<sup>1</sup> ha permitido obtener la purificación parcial y el aislamiento satisfactorio de virus obtenidos a partir de la masa encefálica de ratones infectados o a partir de cultivos de tejidos.

### 2.5 El interferón y los fenómenos de interferencia

Las experiencias practicadas para averiguar si la infección con virus rábico provoca o no la formación de interferón y para determinar si el virus es susceptible o no a la acción de esa sustancia han dado resultados negativos en unos laboratorios y positivos en otros. Las discrepancias se deben probablemente a un factor cuantitativo ; en efecto, la proporción de células de un cultivo que se infectan simultáneamente con el virus rábico suele ser baja y no hay, por tanto, muchas probabilidades de que se formen cantidades apreciables de interferón ; por otra parte, los métodos utilizados para investigar el efecto del interferón sobre el virus no pueden dar resultados precisos por falta de una técnica adecuada para la observación microscópica de la acción de las sustancias antivíricas. No hay ningún motivo para pensar que el virus de la rabia sea el único resistente al interferón cuando los datos conocidos indican que todos los demás son susceptibles a la acción de esa sustancia. Ello no obstante los ensayos de prevención de la rabia en animales de laboratorio mediante la administración de preparados activos de interferón no han dado resultados. Los efectos de interferencia se han comprobado *in vitro* e *in vivo* en distintas experiencias en las que una infección rábica inaparente ha reducido la capacidad de proliferación eficaz de un segundo virus de prueba.

### 2.6 Cultivo en tejidos

Desde la publicación del cuarto informe del Comité se han hecho progresos notables en los estudios sobre el cultivo del virus rábico en tejidos y se ha conseguido la multiplicación de cepas de virus fijos y de virus de la calle en distintos sistemas de cultivos de ese tipo. Aunque en un principio se creyó que el virus rábico sólo se desarrollaba en el tejido nervioso, se sabe ya con certeza que es posible adaptarlo a estirpes primarias o establecidas de numerosos tipos de células de una gran variedad de especies.<sup>2</sup> Aun en los casos en que el virus se multiplica con facilidad no suelen observarse,

---

<sup>1</sup> Adsorbente celulósico de intercambio iónico que contiene epiclrorhidrina y trietanolamina y que se emplea para el estudio cromatográfico de las proteínas y los ácidos nucleicos.

<sup>2</sup> Para más detalles véase *Laboratory Techniques in Rabies*, 2ª ed., Ginebra, 1965 (*Organización Mundial de la Salud : Serie de Monografías*, N° 23) (en prensa).

sin embargo, efectos citopáticos ni inhibición invariable de la división celular en presencia del antígeno vírico. La técnica de los anticuerpos fluorescentes es la que con más rapidez y con mayor facilidad permite estudiar la multiplicación del virus en los cultivos de tejidos.

Los modernos métodos de adaptación han permitido modificar las propiedades del virus y han puesto de manifiesto la existencia de distintos tipos de infección crónica. La multiplicación del virus en los cultivos de tejidos ha dado ocasión de determinar algunos de sus caracteres físicos y químicos, mientras que la observación al microscopio electrónico ha hecho posible el estudio de su morfología y su ciclo de desarrollo.

Un método reciente de seroneutralización basado en las técnicas del cultivo de tejidos y de la inmunofluorescencia, podría utilizarse con carácter complementario de las pruebas de inoculación en ratones. Las técnicas de cultivo en tejidos no pueden emplearse todavía con carácter general para el diagnóstico de la rabia. El virus cultivado en tejidos y previamente inactivado o atenuado ha resultado ser un antígeno eficaz para la inmunización de animales y hay esperanzas fundadas de que pueda utilizarse para obtener preparaciones que surtan ese mismo efecto en el hombre.

### **2.7 Cuarto estudio en colaboración sobre las pautas de serovacunación en el hombre <sup>1</sup>**

En los informes anteriores del Comité se han expuesto los resultados de los tres primeros estudios de esta serie, cuyas conclusiones se publicaron en el *Bulletin of the World Health Organization*. El cuarto estudio practicado en un grupo de cincuenta voluntarios, permitió proceder a una nueva evaluación del efecto de interferencia del suero antirrábico en los tratamientos simultáneos de suero y vacuna y sirvió para investigar la posibilidad de contrarrestar el bloqueo de la formación de anticuerpos mediante la administración de dosis de refuerzo de vacuna.

Los resultados del estudio permiten sentar las siguientes conclusiones :

1) La formación de anticuerpos consecutiva a la administración de 12 a 14 inyecciones de vacuna de tipo Semple disminuye apreciablemente si el primer día de la vacunoterapia se inyecta una dosis de suero. Esta observación confirma los resultados de los estudios anteriores.

2) Las dosis de vacuna de refuerzo administradas a los 10 y a los 20 días de terminar la vacunoterapia contrarrestan el efecto supresivo de la inoculación de suero el primer día del tratamiento.

3) La respuesta de anticuerpos a las dosis de refuerzo se pudo demostrar tres días después de la inyección. La administración de dosis de refuerzo

---

<sup>1</sup> El Comité agradece la colaboración recibida del Dr. Ch. Sérié, Ex-Director del Instituto Pasteur de Addis-Abeba (Etiopía), donde se efectuó el estudio.

de vacuna parece, por tanto, preceptiva en todos los tratamientos mixtos de seroterapia y vacunoterapia (véase la sección 6.4).

### 3. PATOGENIA

Hay pruebas fehacientes de que en los animales de experimentación el virus rábico pasa, por regla general, del punto de inoculación al sistema nervioso central, siguiendo los nervios periféricos. Entre las excepciones de esa regla está el caso de los animales jóvenes de especies muy susceptibles, como el hámster, y el de los animales de resistencia alterada por un traumatismo intracerebral, un estado de shock u otra causa cualquiera. En el hombre la patogenia parece depender esencialmente de la propagación neural del virus. En condiciones naturales la propagación por vía hemática es la excepción más que la regla. No debe descartarse la posibilidad de una transmisión por el aire en el caso de los murciélagos, pero la patogenia de esas infecciones apenas se conoce.

En la mayoría de los casos el virus rábico tiende a invadir el tejido nervioso poco tiempo después de su entrada en el organismo. La multiplicación del virus en el punto de inoculación es posible, pero no puede considerarse como una condición indispensable para que se establezca la infección. Las pruebas de la proliferación del virus en las glándulas salivales, el riñón, el páncreas y las glándulas suprarrenales y en el tejido adiposo pardo de ciertas especies e incluso en el tejido muscular y pulmonar de otras son cada vez más numerosas. Ciertas cepas naturales de virus son más patógenas para el ratón recién nacido que para el ratón adulto si se inoculan por vía intracerebral.

También se sabe con certeza que la propagación del virus puede seguir una trayectoria centrífuga pasando del sistema nervioso central a los nervios periféricos; la infección de las glándulas salivales es, a lo que parece, un resultado de esa forma de propagación. La importancia de la propagación extraneural no se conoce, sin embargo, bastante a fondo.

Otro problema que no se ha dilucidado todavía es el de la patogenia de la rabia en los murciélagos; se sabe, sin embargo, que el virus se propaga desde el punto de inoculación hasta el sistema nervioso central.

### 4. DIAGNOSTICO

#### 4.1 Consideraciones generales

En manos de técnicos experimentados y competentes, que dispongan del material y los reactivos necesarios, el método de los anticuerpos fluorescentes es el más eficaz de cuantos se conocen para el rápido diagnóstico

de la rabia. Ello no obstante, la investigación microscópica de los corpúsculos de Negri en el tejido encefálico, el aislamiento del virus rábico en muestras de tejidos y, en caso necesario, la prueba de confirmación por neutralización sérica del virus siguen siendo métodos de laboratorio de gran utilidad para el diagnóstico y, en circunstancias determinadas, resultan particularmente eficaces como complemento de las técnicas de inmunofluorescencia. Las pruebas de fijación del complemento y de difusión en gel no pueden considerarse por ahora útiles para el diagnóstico, y las fundadas en el cultivo en tejidos para el aislamiento directo del virus o para la neutralización sérica de éste tienen todavía carácter experimental.

## 4.2 Investigación del virus y del antígeno

### 4.2.1 Prueba de los anticuerpos fluorescentes (tinción directa)

Se funda este método en la observación microscópica de cortes de tejido que toman una fluorescencia específica en presencia de suero antirrábico « marcado » con un colorante fluorescente. La fluorescencia es una prueba visual de que se ha producido una reacción específica antígeno-anticuerpo. En la segunda edición de la monografía de la OMS *Laboratory Techniques in Rabies* (en prensa) hay una descripción detallada de esa prueba y del método indirecto. La técnica de los anticuerpos fluorescentes permite establecer en pocas horas un diagnóstico preciso tanto en los casos de infección experimental como en los de infección natural; los resultados muestran gran correlación con los de la prueba de inoculación en ratones.

En el tejido cerebral y las glándulas salivales la prueba de los anticuerpos fluorescentes ampliamente utilizada en distintos laboratorios ha dado resultados positivos en casos en los que la prueba de inoculación al ratón había sido negativa; se ha demostrado así que puede haber antígeno de la rabia en ausencia del virus infeccioso. Es verdad, sin embargo, que la prueba de los anticuerpos fluorescentes ha dado resultados negativos en un corto número de casos de infección rábica confirmados por inoculación en ratones y que algunos laboratorios han encontrado dificultades para utilizarla con tejidos cerebrales de origen animal en estado de descomposición avanzada o con cortes de glándulas salivales.

Por todas esas razones se recomienda encarecidamente a los laboratoristas que sigan empleando las pruebas de diagnóstico con que están ya familiarizados mientras no estén completamente seguros de los resultados que obtengan con las técnicas de inmunofluorescencia.

### 4.2.2 Métodos de diagnóstico biológico

La inoculación intracerebral del virus rábico en el ratón, seguida de la investigación microscópica de los corpúsculos de Negri en el tejido cerebral,

sigue siendo uno de los métodos más útiles para el diagnóstico de la rabia en el laboratorio y debe practicarse en todos los casos de personas mordidas por animales sospechosos cuando la prueba de los anticuerpos fluorescentes es negativa. Algunas cepas de virus de la calle son más patógenas para el ratón recién nacido que para el ratón adulto cuando se inoculan por vía intracerebral.

Se ha observado que determinados sistemas de cultivo de tejido son susceptibles al virus de la calle, pero por lo general la proliferación del virus sólo adquiere proporciones importantes después de un periodo de adaptación al sistema celular utilizado ; a las 14 horas de la inoculación las técnicas de inmunofluorescencia permiten comprobar la presencia del antígeno rábico en esos cultivos. Como los sistemas en uso no sirven para el diagnóstico rápido de la infección, se recomienda la investigación de nuevos métodos y sistemas celulares que permitan el aislamiento primario *in vitro* del virus de la calle. La prueba de neutralización se empleará para identificar el virus aislado, siempre que los métodos de diagnóstico biológico o de otro tipo den resultados dudosos.

### 4.3 Investigación de la inmunidad

#### 4.3.1 Prueba de neutralización

Esta prueba en ratones es de gran utilidad para la investigación y la valoración cuantitativa de los anticuerpos en un organismo determinado ; su precisión, según ciertos autores, es mayor cuando los ratones empleados para la inoculación intracerebral del virus son recién nacidos y no adultos. Los resultados de la prueba de protección en animales de laboratorio indican que algunos organismos inmunizados resisten a la inoculación, aun en casos en que es imposible demostrar anticuerpos en la sangre.

Algunos laboratorios han descrito el empleo de una prueba rápida de neutralización en cultivos de tejidos, empleando las técnicas de anticuerpos fluorescentes ; esos métodos son en extremo interesantes y deben investigarse más a fondo.

#### 4.3.2 Tinción indirecta

La prueba de inmunofluorescencia con tinción indirecta ha dado buenos resultados en la investigación y la valoración de los anticuerpos circulantes. Esta prueba, naturalmente, requiere el empleo de una antiglobulina marcada específica de especie del suero de cada especie examinada ; una de sus ventajas es la posibilidad de obtener resultados definitivos en pocas horas. En cambio, la correlación que existe en las especies estudiadas entre la concentración de anticuerpos determinada por inmunofluorescencia y el grado de inmunidad evaluado por las pruebas de protección o neutralización, no se ha determinado con exactitud.

**5. VACUNAS**

**5.1 Vacunas disponibles**

Las vacunas que se enumeran en el cuadro siguiente son de utilidad comprobada y pueden emplearse para la inmunización del hombre o de los animales según los casos ; sus características se indican en las secciones 5.2.1 y 5.3.1 del presente informe. La sección 5.2.2 trata de las vacunas en experimentación para uso en el hombre, y la 5.3.2 de las que están en ensayo o en uso limitado para la inmunización de animales.

**VACUNAS DISPONIBLES PARA LA INMUNIZACION DEL HOMBRE Y DE LOS ANIMALES**

Vacuna	Cepa de virus	Tejido empleado en la preparación de la vacuna	Especies en que puede usarse	Prueba de actividad
De virus vivos : LEP <sup>a</sup>	Flury, después de 40 a 60 pases en huevo	Embrión de pollo	Perros	Cobayo
K <sup>a</sup>	Kelev, después de 60 a 70 pases en huevo	Embrión de pollo	Perros y ganado vacuno	Cobayo, ratón
HEP <sup>a</sup>	Flury, con más de 180 pases en huevo	Embrión de pollo	Ganado vacuno, gatos y perros	Cobayo, ratón
Tejido nervioso	Virus fijo	Sistema nervioso central	Hombre, perros, ganado vacuno y otros animales	NIH, Habel
Inactivada : Pato	Virus fijo	Embrión de pato	Hombre	NIH, Habel
Tejido nervioso	Virus fijo	Sistema nervioso central	Hombre, perros, ganado vacuno y otros animales	NIH, Habel

<sup>a</sup> Esta cepa vacunal no debe someterse a pase alguno en ratones ni en otros animales.

**5.2 Vacunas para la inmunización del hombre**

**5.2.1 Vacunas de utilidad comprobada** (véase el cuadro anterior)

Las técnicas empleadas en la obtención de vacunas antirrábicas para la inmunización del hombre son muy numerosas. Pueden distinguirse en esas vacunas dos tipos principales : las de virus vivos atenuados y las de virus inactivados por distintos procedimientos. En los cincuenta años últimos se ha acentuado la tendencia a utilizar vacunas inactivadas, no sólo porque su preparación puede centralizarse con más facilidad, sino porque se

conservan mejor en las condiciones normales de empleo, sobre todo cuando se trata de vacunas liofilizadas, y porque ofrecen mayores garantías de inocuidad. Hasta hace pocos años los virus utilizados para la obtención de vacunas se tomaban del tejido cerebral de animales infectados (cabras, conejos u oveja principalmente); incluso en la actualidad las vacunas de uso más general son las de tejido nervioso. Los tipos de vacuna de tejido cerebral más difundidos son el Semple, de virus totalmente inactivado por incubación a 37° con fenol, y el Fermi, obtenido por incubación con fenol a 22° que contiene virus infectante residual. En fecha más reciente, se ha generalizado en los Estados Unidos el uso de vacunas de virus cultivados en embrión de pato e inactivados con beta-propiolactona. Las cepas de virus fijo utilizadas son en todos los casos cepas de Pasteur o de tipos similares.

El empleo del embrión de pato como medio de cultivo para las vacunas de tejido cerebral responde a un intento de eliminar los factores causantes de complicaciones postvacunales en el sistema nervioso central; a juzgar por los resultados obtenidos hasta la fecha, ese nuevo método disminuye el peligro de complicaciones pero no lo suprime por completo. Con ese mismo fin se han preparado otros tipos de vacuna, en la actualidad de uso corriente. La observación de que el llamado « factor paralizante » no existe en el momento del nacimiento en el tejido nervioso de muchas especies, sino que aparece en una fase ulterior del crecimiento ha motivado el empleo de tejido cerebral de animales recién nacidos para la obtención de vacunas. Se ha hecho, por ejemplo, un uso limitado de dos vacunas, una preparada con tejido cerebral de crías de ratón e inactivada con rayos ultravioleta y otra obtenida por el método de Fermi a partir del tejido cerebral de rata recién nacida. Las vacunas preparadas con tejido cerebral de animales recién nacidos no sólo están exentas del « factor paralizante », sino que tienen la ventaja de ser muy activas por la mayor concentración del virus en el organismo de esos animales. Su obtención en grandes cantidades plantea, sin embargo, problemas de orden práctico.

#### 5.2.2 *Vacunas en estudio*

Están investigándose las posibilidades de utilizar para la inmunización del hombre varios tipos nuevos de vacuna, que todavía no se han sometido a ensayos prácticos.

A juicio del Comité, cualquier vacuna que reúna las condiciones prescritas de inocuidad y actividad puede ser objeto de ensayos prácticos. La utilidad de una vacuna nueva sólo se considera « establecida » cuando sus condiciones de eficacia e inocuidad se han comprobado en la práctica en un gran número de personas expuestas de distintas edades.

Las vacunas que se han estudiado más a fondo son las preparadas en cultivos de tejidos que, por lo común, manifiestan en el cobayo, el caballo,

el mono, por ejemplo, mayor antigenicidad que las obtenidas con las mismas cepas de virus propagadas en animales. Las vacunas de virus cultivado en tejidos tienen además mayor pureza que las preparadas en suspensiones de órganos, ventaja que también presentan las obtenidas con embriones de pollo de pocos días. Otra tentativa de obtener vacunas exentas de acción encefalítogena ha dado lugar al empleo de tejido cerebral de conejo recién nacido como sustrato para el cultivo del virus; los estudios experimentales han confirmado la antigenicidad de las preparaciones obtenidas por ese procedimiento. Es de notar, por último, el uso de virus rábico parcialmente purificado para la obtención de una vacuna experimental capaz de pasar las pruebas usuales de potencia.

### 5.2.3 Inocuidad

El Comité tomó nota con satisfacción de las nuevas investigaciones sobre la obtención de vacunas antirrábicas inocuas y eficaces para la inmunización del hombre con virus cultivados en tejidos; las vacunas usadas en la actualidad son, en efecto, productos muy bastos y contienen muchas más impurezas, en particular proteínas causantes de reacciones secundarias, que cualquier preparación obtenida por cultivo en tejidos.

Vista la posibilidad de que las vacunas obtenidas con cultivos de tejidos empiecen a utilizarse en breve, el Comité recomienda que sólo se empleen como medio de cultivo del virus rábico en la preparación de vacunas para la inmunización humana, tejidos de origen conocido exentos de contaminantes y sin indicios de desarrollo anormal. Entre esos indicios están las transformaciones morfológicas espontáneas observadas al cabo de un tiempo de cultivo continuo *in vitro* del mismo tipo de células utilizado para la obtención del virus, la presencia o la aparición de anomalías importantes del núcleo celular, la acción oncogénica en el hámster, etc. El Comité recomienda asimismo a la OMS que procure establecer normas mínimas para las vacunas antirrábicas, en particular por lo que respecta a los criterios aplicables al cultivo del virus vacunal. Como es probable, por otra parte, que las vacunas obtenidas por cultivo en tejidos sean vacunas de virus vivo, convendrá someterlas a pruebas muy rigurosas de especificidad, de pureza y de conformidad con los requisitos mínimos de atenuación establecidos en la actualidad para las preparaciones de vacuna antirrábica de virus vivo.

El uso de vacunas de otros virus cultivados en tejidos para la inmunización del hombre ha obligado a establecer normas de inocuidad más rigurosas que, a juicio del Comité, deben aplicarse a todas las vacunas víricas, aun cuando no se hayan obtenido a partir de ese tipo de cultivos. Huelga decir que los animales utilizados para la obtención de vacunas deben ser normales y sanos y, en particular, que las vacunas antirrábicas de uso corriente para la inmunización del hombre han de estar exentas de cualquier agente de contaminación y que la procedencia y las características del virus

de siembra empleado en su preparación deben conocerse con precisión y certeza. Con ese objeto se practicarán en todos los casos las pruebas de esterilidad bacteriológica y se procurará establecer y emplear métodos adecuados para la investigación sistemática de otros contaminantes posibles (micoplasmas, toxoplasmas y otros agentes de contaminación habituales de la especie utilizada para obtener los tejidos de cultivo del virus). El medio más eficaz para determinar la presencia de esos agentes de contaminación es inocular la vacuna de virus inactivado o de virus vivo neutralizado en animales de la especie empleada para el cultivo: por ejemplo, inoculación intracerebral de una vacuna de tejido cerebral de oveja a este animal, etc. No se emplearán para la obtención de vacunas los tejidos cerebrales de ovejas o cabras de zonas donde se dé entre esos animales la enfermedad llamada « scrapie » (virosis del sistema nervioso caracterizada por prurito intenso e incoordinación muscular).

Entiende el Comité que la ausencia de virus no inactivados en una vacuna debe comprobarse mediante ensayos apropiados y que en la preparación de esas vacunas sólo deben utilizarse cepas de poca virulencia en la inoculación parenteral, por ejemplo, la cepa de Pasteur. No debe menospreciarse el peligro que encierra la preparación de vacuna antirrábica para la inmunización del hombre con cepas de virus de la calle o de virus fijo de antecedentes mal conocidos.

Hay motivos fundados para suponer que las cepas de virus fijo pueden ser mortales para el hombre en concentraciones bastante elevadas; por consiguiente, el Comité recomienda que las vacunas de tipo Fermi se sometan a pruebas para determinar la concentración del virus en el producto terminado. Las autoridades de inspección no deben autorizar el uso general de ninguna vacuna de ese tipo si en la prueba de inoculación intracerebral a ratones recién destetados la concentración de virus rábico resulta ser superior de  $10^{2.7}$  DL<sub>50</sub> por 0,03 ml.

#### 5.2.4 Pruebas de actividad

Nunca se encarecerá bastante la importancia de determinar la actividad de cada lote de vacuna antes de iniciar su distribución. Ningún laboratorio puede dar por supuesto que su vacuna es activa. En la segunda edición de la monografía de la OMS *Laboratory Techniques in Rabies* (en prensa) se indican los distintos métodos disponibles para determinar la actividad de las vacunas antirrábicas. Aunque en la obra citada se describen métodos de valoración cualitativa y cuantitativa se procurará, en lo posible, utilizar solamente estos últimos.

Aunque se puede presumir que una vacuna de actividad comprobada en animales será también eficaz en el hombre, existe sin embargo el riesgo de que un nuevo tipo de vacuna no tenga antigenicidad suficiente para la inmunización humana. Conviene, por tanto, que antes de emplear una

vacuna nueva se compruebe debidamente su actividad inmunógena en el hombre, es decir, su aptitud para suscitar una formación suficiente de anticuerpos neutralizantes en el suero.

La estabilidad de la vacuna es otro factor de importancia que influye además en la actividad; en efecto, lo que interesa es que una vacuna sea activa en el momento de su administración y no solamente al poco tiempo de preparada. Se recomienda encarecidamente que todos los laboratorios de preparación valoren la actividad de sus vacunas en las condiciones de campo típicas de las zonas donde hayan de utilizarse y que determinen las fechas de caducidad ateniéndose a los resultados de esa valoración.

A este respecto, el Comité considera oportuno reiterar que todos los tipos de vacuna antirrábica, en particular las vacunas fenicadas, pueden liofilizarse sin riesgo.

### **5.3 Vacunas para la inmunización de los animales**

#### *5.3.1 Vacunas de utilidad establecida (véase el cuadro de la sección 5.1)*

Se consideran vacunas «de utilidad establecida» las de inocuidad y eficacia profiláctica comprobadas en la práctica y en un gran número de animales de distintas edades y razas. En el cuadro de la sección 5.1 se indican las vacunas de utilidad comprobada mediante una experimentación rigurosa y un uso difundido. Es manifiesta, sin embargo, la necesidad de preparar vacunas mejores que las utilizadas hasta la fecha para la inmunización del ganado, en particular del vacuno.

Las vacunas mencionadas en la sección 5.2.1 son de uso corriente en numerosos países. La dilatada experiencia que se tiene de su empleo debe tomarse en consideración antes de decidir el uso de nuevos tipos de vacuna.

#### *5.3.2 Vacunas en estudio*

El perfeccionamiento de las técnicas de cultivo en tejidos ha dado lugar a la preparación de vacunas nuevas para la inmunización de los animales; algunas de esas vacunas han dado resultados bastante satisfactorios para que las autoridades de ciertos países autoricen su empleo. La utilidad de algunos de esos preparados es indudable pero, a juicio del Comité, no puede considerarse «establecida» mientras no se disponga de datos suplementarios sobre su experimentación y sobre su empleo. Las vacunas nuevas han de presentar respecto de los preparados en uso ventajas indiscutibles en materia de inocuidad, grado y duración de la actividad inmunógena, facilidad de obtención y estabilidad en las condiciones normales de empleo, sobre todo tratándose de vacunas para la inmunización de los perros, ya que las empleadas en la actualidad para ese menester son muy eficaces.

Entre las vacunas en estudio o utilizadas en pequeña escala están las obtenidas por el cultivo de virus vivos modificados en embrión de pollo, o en riñón de hámster, cerdo o perro, y la preparada con virus cultivados en tejido cerebral de cría de ratón e inactivados por rayos ultravioleta.

En la sección 7.2 se indican las características de algunas de esas vacunas.

### 5.3.3 Pruebas de inocuidad

Para autorizar el uso sistemático de una vacuna antirrábica en la inmunización de animales no basta que se hayan practicado con resultados satisfactorios las pruebas de inocuidad normalmente exigidas (véase la monografía de la OMS *Laboratory Techniques in Rabies* (segunda edición en prensa) sino que han de adoptarse las precauciones suplementarias que a continuación se indican.

1. En el caso de las vacunas de virus modificado sin inactivar, importa averiguar si los animales para cuya inmunización se ha preparado la vacuna eliminan por las glándulas salivales el virus utilizado. No se conoce, en efecto, la patogenicidad que tienen para el hombre distintas cepas modificadas de virus rábico cuya eliminación en la saliva del animal vacunado podría suponer, por tanto, un peligro para la salud pública.

2. En los ensayos que se practiquen para determinar la inocuidad de las vacunas de virus vivos se emplearán animales de todas las edades, en especial de menos de tres meses.

3. Se determinarán mediante las oportunas observaciones los efectos nocivos que pueda tener la administración de vacunas de virus vivo a las hembras gestantes.

4. Con objeto de eliminar el riesgo de difusión de los agentes patógenos que pueda haber en el suero de los animales donantes no se utilizarán sueros homólogos en los cultivos de tejidos donde se desarrolla el virus; así, por ejemplo, no se empleará suero de bovinos en la preparación de vacunas para la inmunización del ganado vacuno. Idéntica precaución se tomará en los cultivos celulares primarios y no se usarán, por ejemplo, los cultivos de tejido renal de perro para la obtención de vacunas contra la rabia canina.

5. La vía de administración de la vacuna subcutánea, intramuscular, en la región cervical, en la región crural, etc., se indicará de manera inequívoca.

6. Para comprobar que las vacunas de virus inactivados o específicamente neutralizados están exentas de contaminantes (micoplasmas, toxoplasmas y otras impurezas) se practicará, entre otras pruebas, la de inoculación intracerebral en animales de las especies utilizadas para la obtención del virus. El problema de la virosis conocida con el nombre de « scrapie » se ha tratado ya en la sección 5.2.3.

7. En el caso de las vacunas de virus vivo modificado, importa determinar cuál es la concentración máxima del virus compatible con los requisitos de inocuidad (véase lo que antecede) para desechar todos los lotes de vacuna que den concentraciones superiores. Hay pruebas suficientes de que la patogenicidad guarda frecuentemente relación con la cantidad de virus que se inoculó al animal.

#### 5.3.4 *Pruebas de actividad*

En la monografía de la OMS *Laboratory Techniques in Rabies* (segunda edición en prensa) se detallan los métodos normalizados aplicables a la investigación de la antigenicidad de las vacunas de virus vivo y de virus inactivado y se enuncian los principios generales en que se fundan esos métodos. Unos y otros deben seguirse escrupulosamente. Se ha propuesto el empleo de criterios de actividad inmunógena distintos de los indicados en la citada monografía, por ejemplo, el grado de infecciosidad de las vacunas de virus vivo modificado o la aptitud para suscitar la formación de anticuerpos neutralizantes. El Comité encarece que esos métodos de investigación de la actividad no deben emplearse nunca en sustitución de los fundados en la inoculación directa del virus rábico a los animales vacunados, pues este procedimiento es el único que permite cerciorarse sin lugar a dudas de la especificidad y de la eficacia de la inmunidad suscitada por una vacuna.

No debe autorizarse el uso de una vacuna mientras no se haya comprobado mediante una experimentación rigurosa que inmuniza por lo menos durante un año a los animales de la especie en que haya de emplearse.

#### 5.4 **Vacuna Internacional de Referencia**

Después de examinar los protocolos de las pruebas de una vacuna antirrábica estabilizada el Comité ha recomendado su adopción como vacuna internacional de referencia. Sin embargo recomienda que se valore periódicamente el producto para evitar que pase inadvertida una merma eventual de su actividad antigénica por debajo del mínimo admisible.

Es muy de desear que los laboratorios nacionales preparen sin demora sus propias vacunas de referencia que, una vez valoradas por comparación con la vacuna internacional, deberán distribuirse entre los centros de preparación de los países respectivos. Lo mejor sería que las vacunas nacionales de referencia se utilizaran sistemáticamente en cada país para practicar las valoraciones de actividad de todas las vacunas comerciales mediante la prueba NIH que se describe en la monografía de la OMS *Laboratory Techniques in Rabies*; es de esperar que los laboratorios nacionales, cuando

menos, empleen con ese objeto la vacuna de referencia.<sup>1</sup> Cuando no sea posible seguir ese procedimiento habrá que proporcionar cantidades suficientes de la vacuna internacional de referencia a los países que deseen valorar comparativamente grandes lotes de sus propias vacunas.

## 6. PROFILAXIS DE LA RABIA EN EL HOMBRE

### 6.1 Consideraciones generales

Antes de tomar ninguna decisión sobre el tratamiento de una persona expuesta a la infección rábica es necesario averiguar si el animal causante de la mordedura está o no rabioso ; la primera medida será capturarlo y ponerlo en observación por espacio de diez días (salvo en el caso de los murciélagos o los animales salvajes difíciles de guardar en cautividad), a ser posible al cuidado de un veterinario.

Nunca debe retrasarse el tratamiento de las personas mordidas en espera de conocer los resultados de los análisis ; en cualquier caso el tratamiento local debe estar terminado y la administración de suero y vacuna ha de haberse iniciado cuando se reciba el informe del laboratorio si éste es de confianza (véase la sección 4) y si el diagnóstico es negativo el tratamiento podrá interrumpirse. En ciertos casos el médico puede, sin embargo, disponer la continuación o el comienzo de un tratamiento antirrábico.

Nunca se encarecerá bastante la importancia del tratamiento local de las heridas infectadas con virus rábico ; además de la desinfección y otras medidas propias de la primera cura, convendrá muchas veces practicar aplicaciones tópicas e infiltraciones de sueros antirrábicos de gran actividad o de fracciones globulínicas de esos sueros alrededor de la herida.

El Comité tiene el convencimiento de que la administración de vacuna y suero, asociada al tratamiento local, es el método más eficaz de profilaxis antirrábica en las personas expuestas y, en consecuencia, recomienda encarecidamente su adopción en todos los casos de exposición grave. No quiere decir eso que el citado método no esté indicado en todos los casos de auténtica exposición a la rabia, aun cuando el peligro de infección no sea muy grande, pero sí es de advertir que una larga experiencia ha confirmado la eficacia de la simple vacunación con un preparado activo en los casos de mordeduras o arañazos leves. Importa asimismo tener en cuenta que la administración de suero o de vacuna antirrábica puede provocar reacciones perjudiciales y que el tratamiento mixto de seroterapia y vacunoterapia es más costoso.

---

<sup>1</sup> Cuando se inicie la distribución de la vacuna de referencia se fijará el nivel mínimo de actividad antigénica admisible en las valoraciones comparativas.

Se ha confirmado que el suero antirrábico inhibe la formación de anticuerpos suscitada por la administración de vacuna ; esa y otras observaciones aconsejan modificar ligeramente las pautas de tratamiento publicadas en el cuarto informe del Comité (véase el Anexo 1).

La inocuidad y la eficacia de las vacunas antirrábicas siguen mejorando y, a juzgar por los estudios practicados, no parece imposible que las técnicas de cultivo en tejidos permitan obtener vacunas superiores a las utilizadas hasta la fecha para la inmunización del hombre. En indudable sin embargo que, de momento, las únicas vacunas disponibles serán las preparadas en tejido nervioso o en embrión de ave. Los ensayos clínicos efectuados para reducir el número de dosis necesarias para la vacunación (comprendido habitualmente entre 14 y 21) no han dado resultado ; ello no obstante se han vuelto a evaluar los factores que intervienen en la vacunación estrictamente preventiva, es decir anterior a la exposición, y la oportunidad de administrar dosis de refuerzo después de ésta o con objeto de evitar una baja de la inmunidad ; las recomendaciones publicadas en el cuarto informe del Comité se han modificado, en consecuencia.

## 6.2 Tratamiento local de las heridas

El tratamiento inmediato y adecuado de todas las mordeduras y arañazos que puedan estar infectados con virus rábico tiene importancia capital. Si no puede obtenerse asistencia médica inmediata, se hará sin demora una primera cura que comprenderá en particular el lavado a chorro y la limpieza de la herida con agua y jabón, con un detergente o con otro líquido inocuo. El médico practicará, si es necesario, una limpieza a fondo de la herida mediante lavado a chorro con una solución jabonosa al 20 % o mediante aplicación de un compuesto cuaternario de amonio u otro producto de acción letal probada sobre el virus rábico. (Véase el Anexo 1.) El uso moderado de ácido nítrico concentrado en las heridas punzantes tiene sus partidarios, pero no es seguro que ese producto tenga más eficacia que los compuestos cuaternarios de amonio o la simple solución jabonosa al 20 %. Se evitará en lo posible dar puntos de sutura hasta ver cómo evolucionan las mordeduras. La experimentación en animales ha puesto de manifiesto la gran eficacia profiláctica del tratamiento local con suero antirrábico muy concentrado o con las fracciones globulínicas del suero antirrábico, en polvo o en forma líquida. La indicación de esa forma de tratamiento debe tomarse en consideración en todos los casos de exposición del hombre, una vez determinada la sensibilidad del paciente al suero antirrábico. Cuando por las circunstancias del caso esté indicado el uso del suero (véase la sección 6.4), una parte de la dosis se administrará, a ser posible, por infiltración en los tejidos subyacentes a la herida.

Después de administrado ese tratamiento local se aplicarán los desin-

fectantes y los antibióticos que sean necesarios y se adoptarán, en su caso, medidas antitetánicas.

### **6.3 Vacuna**

Las prácticas seguidas en cuanto al volumen de cada dosis de vacuna y al número total de dosis prescritas para un tratamiento determinado varían de unos casos a otros. En términos generales deberá administrarse diariamente por vía subcutánea una dosis mínima equivalente a 2 ml de emulsión tisular al 5 % durante 14 días. En muchas clínicas se administran de 20 a 30 dosis en los casos de mordeduras graves. El Comité está tan persuadido de la eficacia de las dosis de refuerzo para suscitar y mantener en el suero una concentración elevada de anticuerpos neutralizantes que no vacila en recomendar la administración de dosis de refuerzo en todos los casos, a los diez y a los veinte o más días de la última dosis diaria. Esa precaución es particularmente importante para evitar fenómenos de interferencia (véase la sección 6.4) cuando se ha administrado suero antirrábico.

### **6.4 Suero antirrábico**

El suero antirrábico y sus fracciones globulínicas son agentes profilácticos de eficacia comprobada. Se obtienen sueros muy activos del caballo, de la mula, del asno y de otros animales empleando distintos métodos de hiperinmunización y de purificación y concentración del suero inmune. Conviene utilizar para la inmunización de esos animales antígenos obtenidos por cultivo en tejidos o en otros animales de especies distintas de las empleadas en la preparación de vacunas antirrábicas para administración al hombre. En todas las etiquetas se debe indicar la especie utilizada para la obtención del antígeno con el que se ha preparado el suero antirrábico.

La administración del suero antirrábico debe hacerse lo antes posible después de la exposición, pero no se omitirá en ningún caso, cualquiera que sea el tiempo transcurrido desde ésta. La dosis de 40 unidades internacionales como mínimo por kg de peso corporal se administrará en una sola vez en inyección intramuscular ; seguidamente se iniciará la vacunación con una serie de 14 dosis por lo menos. Como el suero inhibe la formación de anticuerpos suscitada por la vacuna, se recomienda administrar dosis de refuerzo de esta última a los diez días y a los veinte días o más de terminada la vacunación.

### **6.5 Instrucciones para el tratamiento en caso de exposición**

Las instrucciones para el tratamiento de mordeduras y contactos publicadas en el cuarto informe del Comité se han modificado ligeramente,

habida cuenta de los últimos descubrimientos y, en especial, de la confirmación del efecto inhibitor del suero antirrábico sobre la formación de anticuerpos suscitada por la vacuna. Se han añadido instrucciones para el tratamiento local de las heridas que hayan podido servir de entrada al virus rábico, de conformidad con los principios enunciados en la sección 6.2. El nuevo texto de las instrucciones se reproduce en el Anexo 1 del presente informe (pág. 37).

## **6.6 Inmunización profiláctica**

Las personas que corren riesgos excepcionales y repetidos de infección, por ejemplo las que trabajan con virus rábico en los laboratorios, los veterinarios, los perreros, los naturalistas, etc., deben estar protegidos mediante una inmunización preventiva, con dos o tres inyecciones de una vacuna antirrábica de suficiente actividad antigénica y, a ser posible, preparada sin tejido nervioso. Las inyecciones se administrarán a intervalos de un mes ; a los seis meses de la vacunación se inyectará una dosis de refuerzo. Para comprobar la presencia de anticuerpos séricos neutralizantes se tomará una muestra de suero al mes de administrada la dosis de refuerzo, que deberá repetirse, si el resultado es negativo, hasta que haya una concentración apreciable de anticuerpos. Cuando la persona vacunada haya de seguir expuesta al riesgo de infección deberá revacunarse a intervalos de uno a tres años con nuevas dosis de refuerzo.

No se dispone de datos suficientes para formular recomendaciones precisas sobre las pautas de tratamiento en los casos de exposición de personas inmunizadas en las que se haya comprobado la formación de anticuerpos. Fundándose en los principios inmunológicos, puede aconsejarse la administración de una dosis de refuerzo de vacuna antirrábica en los casos de exposición leve y de una serie de cinco dosis en días consecutivos, seguida de una dosis más de refuerzo a los 20 días, cuando se trate de exposiciones graves.

## **6.7 Complicaciones del tratamiento antirrábico**

### *6.7.1 Suero antirrábico*

El suero antirrábico equino, concentrado y purificado, provoca aproximadamente el mismo porcentaje de reacciones que otros sueros de origen animal. Las reacciones inmediatas de tipo anafiláctico pueden evitarse investigando detenidamente los antecedentes de alergias y practicando en todos los casos una prueba intradérmica u oftálmica de sensibilidad. Siempre que esas pruebas den resultados positivos se observarán las precauciones usuales de desensibilización y a ser posible se utilizarán sueros de animales de otras especies.

Con el suero equino heterólogo, la proporción de casos de enfermedad del suero oscila entre el 15 y el 25 % aproximadamente ; en los niños menores de 15 años la frecuencia es menor. Los porcentajes de incidencia pueden reducirse mediante la administración de antihistamínicos en grandes dosis después de la seroterapia. Los casos de antecedentes familiares de enfermedades del tejido conjuntivo (artritis crónica, lupus, etc.) plantean un problema especial. Cuando se haya comprobado la sensibilidad al suero de caballo deben utilizarse, como queda dicho, sueros de otros animales.

El Comité considera muy interesante la posibilidad de utilizar inmunoglobulinas humanas para la profilaxis de la rabia.

#### 6.7.2 *Vacunas de tejido nervioso*

Sabido es que la frecuencia de los accidentes neuromusculares consecutivos a la administración de vacunas de tejido nervioso varía de unos países a otros. Aun reconociendo la imposibilidad de determinar por ahora la causa de esas variaciones, el Comité entiende que deben tenerse en cuenta para su estudio distintos factores, entre ellos los de orden demográfico y los relacionados con el estado de salud de las personas vacunadas, con las especies de animales utilizadas en la preparación de la vacuna, con los métodos de inactivación de ésta y con las pautas de vacunación. La incidencia de las complicaciones neuromusculares es bastante alta en algunas regiones y no debe escatimarse ningún esfuerzo para suprimir, en lo posible, los factores etiológicos.

Si se observan signos de accidente neuromuscular pueden adoptarse ciertas medidas, cuya eficacia no está, sin embargo, científicamente comprobada. La administración de vacuna se suspenderá si la inmunización obtenida hasta ese momento puede considerarse suficiente, habida cuenta de la gravedad de la exposición ; de lo contrario, se sustituirá la vacuna de tejido cerebral por otra preparada sin tejido nervioso. En cualquiera de los dos casos se examinará la conveniencia de emplear corticosteroides, ACTH u otros productos semejantes.

En la producción de vacunas de virus muerto, los medios empleados para la inactivación deben ser inofensivos para el hombre y se utilizarán en las concentraciones estrictamente necesarias para reducir al mínimo el riesgo de reacciones en las personas vacunadas.

#### 6.7.3 *Vacunas de embrión de ave*

A no ser que se tomen precauciones especiales, el empleo de estas vacunas está en general contraindicado en las personas alérgicas a la albúmina de huevo. Las vacunas de embrión de pato provocan con bastante frecuencia reacciones locales, en particular adenopatías, pero también pueden causar accidentes neuromusculares u otras reacciones generalizadas graves, aunque

en una proporción de casos menor que la observada en la administración de vacunas de tejido nervioso.

## 7. LA LUCHA CONTRA LA RABIA EN LOS ANIMALES

### 7.1 Introducción

Para resolver el problema que plantea la rabia del hombre y de los animales es necesario reducir y ulteriormente eliminar la enfermedad en las especies que le sirven de reservorios o vectores. En la práctica, el éxito de los esfuerzos desplegados con ese objeto dependerá de la acertada ejecución de programas detenidamente organizados y del empleo de vacunas y métodos adecuados de lucha antirrábica en las especies vectoras más comunes. Una circunstancia agravante que se da en muchas zonas es la existencia de la infección en numerosas especies en las que es difícil reducirla y eliminarla : murciélagos, zorros, zorrinos (mofetas) o mangostas.

### 7.2 Inmunización específica

#### 7.2.1 Perros

Persuadido de la capital importancia que tiene para la lucha antirrábica la vacunación preventiva de los perros, el Comité encarece a las administraciones nacionales de los países donde hay zonas infectadas de rabia que organicen cuanto antes programas de vacunación canina.

La vacuna intramuscular Flury LEP preparada en embrión vivo de pollo<sup>1</sup> sigue siendo el agente profiláctico de elección para los perros de tres meses en adelante, a los que inmuniza por espacio de tres años o más. La eficacia de esa vacuna se ha comprobado mediante una experimentación rigurosa con dosis de 3 ml de suspensión al 33 % de tejido embrionario infectado ; parece por tanto que esa dosis debe considerarse la mínima indispensable para conseguir una inmunización suficiente durante tres años. De otros ensayos no menos rigurosos se desprende que la vacuna Flury HEP preparada en embrión vivo de pollo<sup>1</sup> inmuniza a los perros por espacio de dos años solamente. Pueden administrarse también a esos animales otras vacunas de virus vivo o inactivado (véase el cuadro de la sección 5.1) de actividad antigénica comprobada mediante detenidos ensayos prácticos y de laboratorio.<sup>2</sup> El Comité recomienda, sin embargo, la revacunación anual de los perros inmunizados con estas últimas vacunas, pues los datos

<sup>1</sup> Es de advertir que estas vacunas se preparan con embriones enteros y que se diferencian, por tanto, de las obtenidas por cultivo de tejidos embrionarios infectados.

<sup>2</sup> La dosis de vacuna inactivada de tejido nervioso, tanto para los cachorros como para los perros adultos es de 5 ml de una suspensión de tejido al 20 % o su equivalente.

que permiten atribuir mayor duración a la inmunidad obtenida no son todavía concluyentes.

En los cachorros de menos de tres meses pueden utilizarse sin peligro las vacunas de virus vivo Flury HEP o Kelev preparadas en embrión de pollo<sup>1, 2</sup> o cualquier vacuna de virus inactivado; no debe emplearse en cambio para la inmunización de esos animales la vacuna Flury LEP<sup>1</sup> de embrión vivo de pollo. Se ha comprobado experimentalmente que la reacción inmunógena es más lenta en los cachorros menores de tres meses que en los perros de más edad; se recomienda, en consecuencia, la revacunación con cualquier vacuna antirrábica activa lo antes posible después que el animal haya cumplido los tres meses.

Después de un detenido examen de los datos obtenidos en los ensayos y en la vacunación efectiva de los perros con la vacuna LEP de embrión de pollo,<sup>1</sup> el Comité reitera su convencimiento de que el uso de esa vacuna no presenta ningún riesgo y de que el virus empleado para su obtención no es peligroso para el hombre ni para los animales a través de la saliva del perro vacunado. Tampoco ha encontrado el Comité ningún fundamento para las supuestas observaciones de casos de perros vacunados, portadores de virus de la calle.

Las vacunas caninas de virus vivo modificado preparadas en diversos sistemas de cultivo de tejidos están todavía en experimentación (véase la sección 5.2.2), pero los resultados obtenidos permiten esperar que esos preparados tengan eficacia profiláctica, aunque en ninguno de los informes preliminares disponibles se indica que la inmunidad suscitada en los animales de laboratorio dure más de un año. Mientras no se haya comprobado en una experimentación rigurosa sobre el perro que el periodo de inmunidad pasa de un año no deberá tomarse en consideración la posibilidad de emplear esas nuevas vacunas en sustitución de los preparados de utilidad demostrada que suscitan una inmunidad de duración conocida.

#### 7.2.2 Gatos

Las vacunas de tejido nervioso y las de cepa HEP (Flury) cultivadas en embrión de pollo son eficaces para la inmunización de los gatos. Algunas vacunas obtenidas por cultivo en tejidos han resultado inocuas y eficaces, pero como ocurre con otros tipos de vacuna antirrábica no se conoce la duración de la inmunidad que suscitan. Las dosis recomendadas son del 50 % de las empleadas en el perro, es decir 1,5 ml en el caso de la vacuna HEP<sup>1</sup> y 3 ml de suspensión de tejido nervioso al 20 % en el caso de la vacuna de virus inactivado. Las revacunaciones se practicarán anualmente.

---

<sup>1</sup> Véase la nota 1 al pie de la página 23.

<sup>2</sup> Cuando se empleen las vacunas Flury HEP y Kelev puede administrarse a los cachorros una dosis de 3 ml de suspensión al 33 %.

La vacuna de cepa LEP (Flury)<sup>1</sup> no debe emplearse para la inmunización de los gatos, pues en algunos casos puede tener acción patógena.

### 7.2.3 *Ganado vacuno*

La rabia del ganado vacuno sigue planteando un problema económico grave en varias regiones, especialmente en América Latina; esa circunstancia ofrece una oportunidad excepcional para la evaluación de las vacunas en experimentación.

Las vacunas recomendadas para la inmunización de los bovinos antes de la exposición son las preparadas en embrión de pollo<sup>1</sup> con cepas de virus vivo modificado Flury HEP o Kelev y las de virus inactivado. La vacuna Flury HEP se inyecta a la res por vía intramuscular en el muslo; la dosis mínima es de 5 ml de suspensión de tejido al 33%. La vacuna Kelev se administra de igual manera, pero en dosis de 6 ml de suspensión de tejido al 60%. Aunque en muchos casos la primera dosis suscita la formación de anticuerpos en cantidad suficiente, la administración de una segunda dosis a los 30 días puede reforzar el efecto inmunógeno y dar al animal una protección más eficaz. Cuando se empleen vacunas de virus inactivado preparadas con tejido nervioso, la dosis deberá ser de 30 ml de suspensión de tejido al 33% o de un volumen equivalente de antígeno en concentración diferente (por ejemplo, 15 ml de suspensión al 60%). Es conveniente administrar dosis de refuerzo.

A pesar de su actividad antigénica, las vacunas de cepa Flury HEP<sup>1</sup> han presentado problemas en las condiciones normales de empleo en América Latina. No sólo se necesita repetir la vacunación, sino que frecuentemente falla la vacuna. No se sabe si estos fallos obedecen a la inestabilidad de la vacuna en las condiciones locales o a una técnica de inoculación defectuosa. En cualquier caso, es necesario disponer de una vacuna más activa para el ganado vacuno.

No se ha hecho todavía ninguna experimentación rigurosa del tratamiento profiláctico en bovinos ya expuestos a la infección rábica. Estos estudios deben iniciarse lo antes posible.

Si se hace abstracción del riesgo que supone para el personal de las explotaciones pecuarias el problema de la rabia bovina es ante todo de orden económico más que sanitario, y ofrece en consecuencia mejores oportunidades que la rabia de otras especies, como la canina, para los ensayos de vacunas experimentales. Deberá fomentarse por tanto la organización de ensayos prácticos debidamente controlados y evaluados, por ejemplo, de la cepa ERA de virus vivo modificado por cultivo en tejido renal de cerdo; esa vacuna ha dado, en efecto, resultados satisfactorios en experiencias preliminares sobre otros animales.

---

<sup>1</sup> Véase la nota 1 al pie de la página 23.

La importancia económica de la rabia bovina y la necesidad de investigar más a fondo las ventajas y los inconvenientes de distintas vacunas aconsejan, a juicio del Comité, que las entidades nacionales e internacionales interesadas en ese problema emprendan una serie de ensayos debidamente organizados para tratar de resolverlo.

Todas las vacunas que se empleen para la inmunización del ganado vacuno deben reunir las condiciones de inocuidad expresadas en la sección 5.3.3.

#### 7.2.4 *Otras especies*

No se dispone de datos suficientes para formular recomendaciones precisas sobre la eficacia de las vacunas antirrábicas en especies distintas de las citadas. Parece indispensable, sin embargo, que se adopten ciertas precauciones pues la patogenicidad de las cepas de virus rábico puede variar mucho de una especie a otra ; baste citar el ejemplo de la vacuna Flury LEP de embrión de pollo, que se ha utilizado mucho, sin contratiempos, para la inmunización de perros adultos, pero que ha resultado peligrosa para los zorros, los zorrinos y el ganado vacuno. En consecuencia, el Comité recomienda encarecidamente que no se empleen vacunas de virus vivo para la inmunización de los animales sin haber comprobado de antemano su eficacia y su inocuidad para la especie de que se trate. Las vacunas de virus inactivado pueden emplearse sin peligro en todas o casi todas las especies animales, aun cuando los datos disponibles sobre la dosificación y sobre el grado y la duración de la inmunidad son muy insuficientes.

### 7.3 **Métodos generales de lucha antirrábica**

#### 7.3.1 *Vacunación general de perros y gatos*

Con los dos tipos de vacunas caninas en uso la inmunidad posvacunal tarda aproximadamente un mes en llegar a su máximo ; en consecuencia, las medidas restrictivas impuestas durante una epizootia (llevar sujetos a los animales o encerrarlos) pueden levantarse a los 30 días de terminada la vacunación.

Las demás medidas que se adopten para eliminar en una zona las enzootias o las epizootias de rabia canina no darán resultados apreciables si la captura sistemática de los perros vagabundos no va acompañada de un programa intensivo y debidamente organizado de vacunación en masa ; para la ejecución de ese programa será necesario, entre otras cosas, instalar puestos especiales de vacunación en lugares estratégicamente situados de toda la zona hasta una distancia considerable del foco de infección. La vacunación de los perros en consultorios privados de veterinaria reforzará considerablemente la eficacia de la campaña y debe fomentarse. Las operaciones deben orientarse a la rápida reducción del número de animales

susceptibles, lo que se consigue inmunizando a la mayor brevedad a un 70 % cuando menos de la población canina.

La vacunación de los perros es una medida indispensable en cualquier programa de lucha antirrábica a largo plazo. Por razones de salud pública, se procurará asimismo persuadir a los propietarios de perros para que no demoren la vacunación de los cachorros de más de tres meses.

El Comité reitera la capital importancia de que todas las vacunas empleadas para la inmunización hayan superado una prueba adecuada de actividad antigénica (sección 5.2.4).

En las zonas de enzootia y en las zonas exentas de rabia, pero en peligro constante de infección, los programas de inmunización deben tener carácter continuo ; todos los años y con más frecuencia en caso necesario, se organizarán campañas de vacunación de los perros que todavía no estén inmunizados ; las revacunaciones obligatorias de toda la población canina se practicarán cada tres años cuando se emplee vacuna Flury LEP y todos los años en los demás casos.

La rabia de los gatos puede plantear un problema grave ; se recomienda por tanto a los dueños de esos animales que los vacunen. Aun cuando nada permite suponer que los gatos sirven de reservorio al virus en las zonas donde se ha eliminado la rabia de los perros y de los animales salvajes, no hay ninguna razón para que las campañas de vacunación canina no se hagan extensivas a los felinos domésticos, siempre que sea posible.

#### *7.3.2 Eliminación de perros vagabundos*

Los perros vagabundos y los perros sin dueño siguen desempeñando un papel importante en la transmisión de la rabia ; de ahí la necesidad de organizar eficazmente su eliminación, instalando en cada localidad perreras o depósitos para guardar a los animales capturados durante un plazo corto y matando a los que no hayan sido reclamados a la expiración de ese plazo. En las localidades donde se hayan declarado brotes de rabia no se permitirá la adopción de los animales capturados hasta que el brote se haya extinguido. Antes de autorizar la salida de un animal de la perrera se procederá a vacunarlos y a inscribirlos en el registro. El personal encargado del programa deberá disponer del material necesario y recibirá una instrucción adecuada en las técnicas de cuidado y manejo de los animales, en los principios fundamentales de la lucha contra las zoonosis y en la prestación de los primeros socorros a las personas mordidas.

#### *7.3.3. Problemas administrativos de la lucha antirrábica*

La experiencia enseña que el mejor medio de organizar eficazmente la lucha antirrábica es el establecimiento de un servicio central dirigido por un especialista en sanidad, de preferencia un veterinario, investido de las

atribuciones necesarias. La organización de programas nacionales o provinciales dirigidos por especialistas en sanidad veterinaria permite establecer la necesaria uniformidad entre las medidas antirrábicas adoptadas por las administraciones locales. Para la mayor eficacia de las operaciones el jefe del servicio debe tener las siguientes atribuciones de coordinación del programa nacional o provincial :

a) colaboración con las juntas directivas de los colegios de médicos y veterinarios en la difusión de informaciones sobre los métodos de lucha antirrábica ;

b) colaboración con las asociaciones de ganaderos, las sociedades protectoras de animales, las entidades deportivas y de fomento de la raza canina, etc. ;

c) intercambio regular de informaciones con los países vecinos sobre la situación y los métodos de la lucha antirrábica ;

d) acopio y análisis de datos sobre la morbilidad de la infección en el hombre y en los animales, sobre las mordeduras de éstos, sobre los casos de exposición y de infección declarada, sobre las vacunaciones y sobre las reacciones postvacunales ;

e) establecimiento y mejora de los sistemas de notificación e interpretación de datos en estrecha cooperación con los laboratorios de diagnóstico, y difusión de informaciones sobre las variaciones observadas en la distribución geográfica de la infección en el país ;

f) perfeccionamiento de los métodos de envío de muestras a los laboratorios y de captura, encierro y supresión de perros vagabundos ;

g) organización de cursos para la formación de personal, y de proyectos de investigación sobre las distintas etapas de la lucha antirrábica ;

h) fomento constante de las campañas de propaganda antirrábica.

#### 7.3.4 *Medidas que deben adoptarse con los perros y los gatos mordidos por animales rabiosos*

El Comité recomienda encarecidamente que se dé muerte a los perros, gatos y demás animales domésticos mordidos por un animal rabioso, salvo que estén vacunados. Si el dueño se opone a esa medida, será obligatoria la vacunación del animal mordido y su aislamiento riguroso durante cuatro meses como mínimo.

Si en el momento de la mordedura no han transcurrido todavía tres años desde la inmunización del animal con vacuna de cepa Flury LEP,<sup>1</sup> dos años desde la inmunización con vacuna de cepas HEP<sup>1</sup> o doce meses

---

<sup>1</sup> Véase la nota 1 al pie de la página 23.

desde la administración de cualquier otra vacuna antirrábica,<sup>1</sup> se practicará la revacunación y, durante 30 días, se tendrá al animal encerrado o sólo se le sacará con correa y bozal.

Importa en extremo organizar el servicio de manera que puedan investigarse sin pérdida de tiempo todos los casos de mordeduras de personas o animales por un animal rabioso para administrar inmediatamente el tratamiento profiláctico a las personas expuestas y para disponer la segregación del animal mordido, y evitar que sirva de un eslabón más en la cadena de transmisión de la rabia.

#### 7.3.5 *Transporte internacional de perros y gatos*

Se consideran infectadas de rabia las zonas donde se haya confirmado la presencia de casos indígenas en el hombre o en los animales durante los dos años últimos.

El transporte internacional de los animales procedentes de países donde se sabe que existe la rabia debe estar sujeto a las restricciones siguientes :

1. En los países exentos de rabia se prohibirá la entrada de perros y gatos o se someterá a esos animales a una cuarentena prolongada de cuatro meses como mínimo, si es posible. Si la duración de la cuarentena es de cuatro meses solamente, convendrá imponer un periodo de observación suplementaria de otros dos meses, durante los cuales sólo podrá sacarse al animal con bozal y correa.

2. En los países exentos de rabia donde no sea posible imponer un periodo de cuarentena bastante largo, se adoptarán las medidas indicadas en los incisos *a*) y *b*) del párrafo siguiente, sin perjuicio de aplicar, en su caso, disposiciones más rigurosas (prolongación de los periodos de cuarentena o de observación obligatoria).

3. Cuando no puedan aplicarse estrictamente las medidas de cuarentena (por ejemplo, en los países donde las fronteras terrestres tienen gran extensión o donde se da la infección en los animales domésticos o salvajes) se adoptarán las siguientes disposiciones :

*a*) Sólo se autorizará la entrada de perros dentro de los plazos siguientes a contar desde la fecha de vacunación con las vacunas que se indican : más de un mes y menos de 36 en el caso de la vacuna LEP ;<sup>2</sup> más de un mes y menos de 24 en el caso de la vacuna HEP<sup>2</sup> y más de un mes y menos de doce cuando se hayan empleado otros tipos de vacuna.<sup>1</sup> En el caso de los gatos el plazo correspondiente será de más de un mes y menos de doce a partir de la fecha de vacunación (véase la sección 7.2.2). Será obligatorio presentar por cada animal que entre un certificado

---

<sup>1</sup> Véase la nota 2 al pie de la página 23.

<sup>2</sup> Véase la nota 1 al pie de la página 23.

expedido por la autoridad veterinaria competente en el país de origen (véase el Anexo 2); si hubiera alguna duda sobre la actividad de las vacunas utilizadas en el país de origen, se considerará que el animal no está vacunado.

b) Se vacunará a los animales que a su entrada en el país no estuvieran vacunados y se les someterá a una cuarentena por lo menos de cuarenta y cinco días o, si no fuera posible hacerlo, se ejercerá sobre ellos una vigilancia especial durante igual periodo y se prohibirá a su dueño que los deje sueltos.

## 8. LA RABIA EN LOS ANIMALES SALVAJES

### 8.1 Mamíferos terrestres

Desde el punto de vista epidemiológico hay dos formas de rabia: a) la forma urbana que se propaga sobre todo entre los perros, y b) la forma selvática que se observa principalmente en los zorros, los chacales, los lobos, los coyotes, los zorrinos, las mangostas (género *Herpestes* y especie *Cynictis penicillata*), las comadrejas y los murciélagos.

La extensa epizootia de rabia que azota en la actualidad la fauna silvestre de Europa, Asia, Africa y las dos Américas pone de manifiesto la naturaleza cíclica de las zoonosis alimentadas a partir de reservorios selváticos; hace, en efecto, unos cien años que se registró un brote mundial del mismo tipo. La transmisión de la rabia selvática a los animales domésticos es más frecuente que la de sentido inverso. La infección reaparece en zonas muy delimitadas de los países donde la rabia tiene carácter enzoótico; se ha observado que los brotes en los animales salvajes son más frecuentes en esas zonas en las épocas de proliferación excepcionalmente elevada de las especies vectoras. Los casos esporádicos de rabia selvática en la fase interepidémica deben investigarse muy a fondo para tratar de prevenir esos brotes.

Los estudios efectuados sobre pequeños roedores salvajes de las zonas de rabia enzoótica no han permitido observar una incidencia apreciable de la infección rábica y confirman las indicaciones preliminares de que esas especies no constituyen un reservorio importante del virus.

La única manera de combatir la rabia selvática es reducir la población de las especies de actividad vectorial comprobada, empleando las técnicas de más eficacia en las condiciones locales. En muchas especies el empleo de veneno y las fumigaciones resultarán mucho más eficaces y seguramente más baratos que la captura con ceños o trampas o las batidas, aunque exigen grandes precauciones, sobre todo en las zonas muy pobladas y con gran densidad de animales domésticos. El uso de veneno resulta más

práctico (por ejemplo, huevos de gallina envenenados con estricnina para los zorrinos o sulfato de talio contra la mangosta) en el caso de animales pequeños. Los cebos se deben proteger para evitar o reducir al mínimo el peligro de envenenamiento accidental de los niños o los animales domésticos. La fumigación de las guaridas, practicable en ciertas épocas del año durante los cortos periodos en que los animales vectores de la rabia viven apareados para la reproducción y la cría, puede ser un complemento eficaz, como el uso de cepos y trampas o de cebos envenenados y la caza con armas de fuego. Aunque el uso de cepos o trampas es más costoso y menos eficaz que el veneno, resulta muchas veces preferible por menos peligroso. Es muy de advertir que para mayor eficacia de los programas fundados en el empleo de esos métodos la dirección de las operaciones debe confiarse a especialistas experimentados en la lucha contra los animales dañinos.

Se está investigando la posibilidad de interrumpir el ciclo de reproducción de los carnívoros salvajes para reducir la densidad de sus poblaciones. Es muy de advertir que los métodos en estudio o en experimentación para la lucha contra los animales dañinos no tienen por objeto el exterminio de las especies vectoras, sino la reducción de sus poblaciones en las proporciones indispensables para eliminar las epizootias rábicas.

## 8.2 Murciélagos

La rabia del murciélago vampiro plantea en América Latina problemas de gravedad ; en efecto, los vampiros se alimentan exclusivamente de sangre y se han multiplicado en las regiones tropicales donde hay grandes ranchos de cría de ganado vacuno, en los que encuentran con facilidad su único alimento. La dinámica natural de la rabia transmitida por los murciélagos hematófagos ofrece la particularidad de que la transmisión resulta de los hábitos alimentarios del vector. Los bovinos infectados presentan un síndrome paralítico característico. Aunque la infección rábica suele ser mortal para el murciélago vampiro latinoamericano se ha comprobado en estudios experimentales la existencia de portadores asintomáticos que pueden transmitir la rabia durante varios meses. La rabia del vampiro es la causa principal de mortalidad del ganado vacuno en América Latina y opone un obstáculo grave a la expansión de las actividades agropecuarias. Desde el brote de Trinidad, que duró de 1929 a 1935, se han registrado en seis países 160 casos mortales de rabia humana atribuidos a murciélagos.

La vacunación en masa del ganado es el método más importante de lucha contra la rabia bovina. Para reducir la infección se ha hecho uso de fumigadores y de armas de fuego en los refugios diurnos de los murciélagos y trampas para su captura ; esos métodos sólo permiten reducir la población de vectores cuando su aplicación se integra en una campaña colectiva debidamente organizada.

La rabia de los murciélagos insectívoros, observada por vez primera en los Estados Unidos el año 1953, parece tener una distribución uniforme en América del Norte a juzgar por las notificaciones recibidas desde aquella fecha. En los Estados Unidos se han declarado cinco casos de rabia transmitida por murciélagos de especies insectívoras; la última defunción se registró hace cinco años. A diferencia de lo que sucede con la rabia de los vampiros en Latinoamérica, no se han observado hasta la fecha casos de transmisión natural a mamíferos terrestres distintos del hombre por mordedura de murciélagos insectívoros; incluso en el laboratorio ha sido muy difícil provocar la transmisión haciendo que los murciélagos rabiosos mordieran a otros animales susceptibles. Se han comunicado dos casos de transmisión de la rabia a personas que habían entrado en una cueva donde había millones de murciélagos, pero que no presentaban señal ninguna de mordedura. Como se han dado casos de infección de coyotes y zorros encerrados en esa misma cueva durante una semana o más tiempo, en jaulas en las que no podían entrar artrópodos ni murciélagos, no hay más remedio que admitir que la rabia puede transmitirse sin mordedura. Es de señalar, sin embargo, que las observaciones citadas se han practicado sin excepción en cuevas de la región suroeste de los Estados Unidos pobladas por un número elevadísimo de murciélagos, muchos de ellos infectados y que no hay razón ninguna para suponer que el fenómeno se repita en condiciones distintas de las que se dan en esas cuevas. Aunque se han notificado casos de rabia en murciélagos de Europa (Yugoslavia y Turquía) y en la India se ha atribuido a la mordedura de un murciélago la muerte de una persona, la infección de los quirópteros no plantea ningún problema en el hemisferio oriental. Las encuestas sobre la rabia de los murciélagos efectuadas en Europa, Asia y Africa en los cinco años últimos han dado resultados negativos. Las medidas de control se limitan casi exclusivamente a poner en guardia a la población contra el peligro de tocar o recoger murciélagos enfermos o de comportamiento extraño.

## **9. INTERCAMBIO Y DIFUSION DE DATOS SOBRE LA RABIA**

### **9.1 Compilación de estadísticas**

El Comité ha tomado nota con satisfacción de que la OMS ha efectuado todos los años, desde 1959, una encuesta mundial sobre la rabia y ha difundido sus resultados. También celebra el Comité que la colaboración y el interés de los investigadores especializados, los institutos de lucha antirrábica y los servicios médicos y veterinarios en esos estudios vayan en

aumento. El número de países y territorios participantes en las encuestas que fue de 89 en la primera, había subido en la quinta a 97 y las contestaciones recibidas a los cuestionarios ponen de manifiesto no sólo una mejor aplicación de los métodos recomendados por el Comité para la lucha antirrábica sino la aceptación que han tenido los procedimientos propuestos para los trabajos de laboratorio y para las campañas. Conviene, pues, proseguir esa actividad tan útil e intensificarla todavía más con objeto de que se dedique mayor atención a determinados problemas. Así por ejemplo, el acopio de datos precisos sobre los casos de ineficacia de la vacunación contribuirá al esclarecimiento de ese problema de importancia capital. Conviene, sin embargo, seguir utilizando cuestionarios sencillos para que no decaiga el interés de los países participantes en la encuesta. El Comité ha tomado nota además de los esfuerzos desplegados por la Organización para la Agricultura y la Alimentación, por la Oficina Internacional de Epizootias y por la OMS, que aisladamente o en colaboración se ocupan de compilar y difundir estadísticas sobre la infección rábica en el hombre y en los animales.

Complementos lógicos de esas actividades serían el acopio y la difusión de datos sobre los avances o la regresión de la rabia en las zonas de endemia, en las que sería necesario establecer con ese objeto sistemas de vigilancia adecuados y organizar, en particular, estudios sobre la fauna local. Ese programa de vigilancia epidemiológica en colaboración podría emprenderse en una región elegida al efecto, sin perjuicio de extenderlo a otras zonas o regiones una vez superadas las dificultades iniciales de metodología. El Comité recomienda muy encarecidamente a los países de regiones endémicas que disponen de servicios apropiados que colaboren con la OMS en la preparación del programa de vigilancia de la rabia.

El modelo de ficha recomendado por el Comité, que ha resultado muy útil para la compilación de estadísticas sobre la rabia, se reproduce en el Anexo 3. Los datos que pueden obtenerse llevando al día un fichero de ese tipo son muy útiles no sólo para los institutos de lucha antirrábica sino para las organizaciones nacionales e internacionales interesadas en los problemas de la rabia. Aún están sin resolver muchos de esos problemas relacionados con la prevención y el tratamiento de los accidentes paralíticos, la enfermedad del suero y la eficacia del tratamiento en caso de mordedura, por lo que la intervención de la OMS para hacer periódicamente la compilación y el análisis de los resultados obtenidos en los distintos países representará una contribución preciosa en la evaluación de la eficacia de las medidas empleadas. En consecuencia, el Comité recomienda encarecidamente a todos los centros de tratamiento antirrábico que empleen el modelo de ficha tal y como se reproduce en el Anexo 3 o con las modificaciones oportunas, y que en ese particular colaboren estrechamente con la OMS.

## 9.2 Intercambio de datos

El Comité ha tomado nota de que, según lo recomendado en el cuarto informe,<sup>1</sup> se ha distribuido a los investigadores y a los institutos de lucha antirrábica documentación sobre los últimos adelantos efectuados en las investigaciones sobre la rabia. Sería muy de desear que los directores de esos institutos enviaran sin demora a la OMS los informes necesarios para que pueda darse a conocer cualquier caso de introducción o reaparición de la enfermedad en un país, o cualquier otra novedad de interés para la lucha antirrábica.

## 9.3 Seminarios técnicos regionales e interregionales

El Comité observa con satisfacción que la OMS ha seguido convocando seminarios sobre lucha antirrábica para dar a los investigadores más destacados de distintos países oportunidad de cambiar impresiones sobre los problemas de su especialidad y de familiarizarse con los nuevos métodos y técnicas de laboratorio. En el simposio celebrado en Moscú en 1964 con asistencia de especialistas de veinte países se dieron enseñanzas sobre las citadas técnicas, según había recomendado el Comité en su cuarto informe.<sup>1</sup> Sería muy conveniente que no se interrumpiera una actividad tan útil y que se organizaran reuniones y cursos sobre la vigilancia de la rabia y sobre la lucha antirrábica en los animales salvajes.

# 10. INVESTIGACIONES QUE SE RECOMIENDAN

## 10.1 Estudios fundamentales

El Comité recomienda que se efectúen los siguientes estudios :

- a) sobre las posibilidades de aprovechar los fenómenos de interferencia entre la rabia y otras virosis para las investigaciones fundamentales acerca del virus rábico, particularmente las que se hacen mediante cultivos de tejidos ;
- b) sobre la posibilidad de emplear distintos métodos bioquímicos y biofísicos para la purificación y la concentración del virus rábico obtenido a partir del tejido encefálico y de cultivos tisulares ;
- c) sobre la determinación experimental de la relación cuantitativa existente entre la concentración de anticuerpos neutralizantes del virus en el organismo del ratón infectado por inoculación intracerebral o intraperi-

---

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1960, 201.

toneal y la concentración correspondiente en las preparaciones de cultivos de tejidos ;

*d)* sobre la eficacia respectiva de la inoculación intracerebral del ratón adulto o lactante y la siembra en cultivos de tejidos para el aislamiento primario del virus a partir de materiales de diagnóstico o de campo.

*e)* sobre todas las posibilidades que se ofrezcan de intensificar la proliferación del virus en los cultivos de tejidos ;

*f)* sobre la evaluación definitiva de distintos tipos de antígenos específicos y de los anticuerpos correspondientes observados en los casos de infección por el virus rábico ; para la evaluación se utilizarán distintas pruebas y se tendrá en cuenta el tiempo transcurrido entre la infección y la aparición de los anticuerpos ;

*g)* sobre la patogenia de la rabia y en particular sobre la importancia de las infecciones asintomáticas y de los animales portadores.

## **10.2 Inmunización y tratamiento**

Convendría efectuar los estudios siguientes :

*a)* estudios sobre la eficacia de las vacunas de cultivo de tejidos para la inmunización del hombre y de los animales (estas investigaciones deben tener prioridad absoluta) ;

*b)* nuevas investigaciones sobre el bloqueo farmacológico de los troncos nerviosos como medida preventiva ;

*c)* eficacia relativa de los sueros antirrábicos homólogos y heterólogos en la seroprofilaxis y los factores que intervienen ;

*d)* investigación de las características de las cepas víricas aisladas en los casos de ineficacia de la serovacunoterapia ;

*e)* investigación de la influencia de los anticuerpos maternos en la inmunidad de las crías de perros y de otros animales ;

*f)* estudios sobre la inmunización preventiva del personal de laboratorio, particularmente sobre las diferencias de actividad inmunógena (formación de anticuerpos) de las distintas vacunas ;

*g)* estudios sobre los posibles efectos antirrábicos de determinadas sustancias utilizadas en quimioterapia y quimioprofilaxis.

## **10.3 Ecología de la rabia y lucha antirrábica**

Será necesario practicar las siguientes investigaciones :

*a)* estudio detenido de los casos esporádicos de rabia interepidémica

por lo que respecta a la relación virus-huésped, a la distribución del virus en distintos órganos, etc. ;

b) evaluación de la eficacia de distintos productos anticonceptivos para limitar la proliferación de las especies vectoras ;

c) estudio de los posibles métodos de inmunización de animales salvajes.

#### **10.4 Reuniones futuras**

Los grupos especiales de investigación reunidos en 1961 y 1963 han facilitado sobremanera los estudios en colaboración sobre determinados problemas de la rabia. En consecuencia, el Comité recomienda a la OMS que examine la posibilidad de convocar periódicamente reuniones de esa naturaleza en los próximos años.

#### **EXPRESIONES DE GRATITUD**

El Comité da las gracias a todos los miembros del Cuadro de Expertos en Rabia y a los demás investigadores que tanto han facilitado con su colaboración y sus comunicaciones la preparación del presente informe. El Comité deja asimismo constancia de su reconocimiento por la intervención que han tenido en sus deliberaciones los siguientes miembros del personal de la OMS : Dr. M. Abdussalam, del Servicio de Veterinaria de Salud Pública ; Profesor W. I. B. Beveridge, Consultor de Medicina Comparada, y Dr. G. Bijlenga, del Servicio de Veterinaria de Salud Pública.

---

**Anexo 1****INSTRUCCIONES PARA EL TRATAMIENTO DE MORDEDURAS  
Y CONTACTOS \***

Las recomendaciones que se reproducen en las páginas siguientes son simples orientaciones ; el Comité se hace cargo de que la modificación de los métodos enunciados es admisible en determinadas condiciones, por ejemplo, en el tratamiento de niños de corta edad o en los casos en que no se conocen con certeza las circunstancias de la exposición, sobre todo si ésta se produce en zonas de rabia enzoótica aún cuando el animal parezca sano en el momento de la mordedura. En esos casos está indicado el tratamiento inmediato con arreglo a una pauta modificada, por ejemplo, un primer tratamiento local de la herida por los métodos que se describen más adelante, seguido de la administración de una dosis única de suero o de tres dosis de vacuna en días consecutivos ; si el animal sigue sano a los diez días de la mordedura no será necesario continuar la vacunación. También estaría indicada una modificación del tratamiento que se recomienda a continuación en las zonas exentas de rabia, donde las mordeduras de animales sean frecuentes. En las zonas de rabia endémica, donde por experiencia directa confirmada en los análisis de laboratorio se sepa que no existe la infección en la especie del animal causante de la mordedura, las autoridades sanitarias podrán abstenerse asimismo de recomendar tratamientos antirrábicos especiales.

---

\* Se recomienda encarecidamente que no se hagan reproducciones parciales de estas instrucciones.

## A. Tratamiento local de las heridas en los casos de exposición a la rabia

### 1. Medidas recomendadas en todos los casos

#### a) Primeros auxilios

Lavado inmediato normal y a chorro con agua jabonosa, con un detergente o con agua sola (método recomendado en todas las mordeduras, incluso en las que no haya posibilidad de contacto con virus rábico).

#### b) Tratamiento efectuado por el médico o bajo su dirección

- i) Limpieza adecuada de la herida.
- ii) Lavado completo con una solución de jabón al 20 % y aplicación de un compuesto cuaternario de amonio u otra sustancia de probada acción letal sobre el virus de la rabia.<sup>1</sup>
- iii) Aplicación tópica de suero antirrábico o de sus globulinas en forma líquida o en polvo (facultativa).
- iv) Aplicación cuando esté indicado de medidas antitetánicas y de antibióticos o medicamentos contra infecciones distintas de la rabia.
- v) No es aconsejable la sutura de la herida.

### 2. Tratamiento local complementario, para casos de exposición grave únicamente

- a) Aplicación tópica de suero antirrábico o de sus globulinas en forma líquida o en polvo.
- b) Infiltración de suero antirrábico alrededor de la herida.

<sup>1</sup> En caso de que se haya empleado jabón para limpiar la herida se eliminarán todas las partículas que queden antes de aplicar los compuestos cuaternarios de amonio pues el jabón neutraliza su actividad.

Se ha demostrado la eficacia del cloruro de benzalconio al 1 % para el tratamiento local de las heridas infectadas con virus rábico en el cobayo. Conviene notar que los compuestos cuaternarios de amonio al 1 % pueden resultar nocivos para los tejidos.

Ha podido observarse que los siguientes productos (ensayados por distintos sistemas de valoración en el ratón) ejercen *in vivo* una acción letal específica sobre el virus de la rabia:

#### Compuestos cuaternarios de amonio

0,1 % (1 : 1000) de cloruro de benzalconio = mezcla de cloruros de alcoholbencilidimetilammonio

0,1 % (1 : 1000) de bromuro de cetrimonio = bromuro de hexadeciltrimetilammonio

1,0 % (1 : 100) de Hyamine 2389 = mezcla que contiene un 40 % de cloruro de metilododecibenciltrimetilammonio y un 10 % de metilododeciloilileno bis (cloruro de trimetilammonio)

1,0 % (1 : 100) de cloruro de metilbencetonio = cloruro de bencilidimetil- $\{2-[p-(1,3,3\text{-tetrametilbutil})toliloxil]etoxi\}$ etilammonio

1,0 % (1 : 100) SKF 11831 = bromuro de *p*-fenilfenacilhexametiltetrammonio.

#### Otras sustancias

43-70 % de etanol, tintura de tiormersal, tintura de yodo, soluciones acuosas de yodo de 0,01 % como máximo (1 : 10 000), y soluciones jabonosas del 1 al 2 %.

## B. Tratamiento general específico

Naturaleza del contacto	Estado del animal sin tener en cuenta si está vacunado o no		Tratamiento recomendado
	En el momento del episodio sospechoso	Durante el periodo de observación de 10 días	

	presuntos síntomas de rabia	Sano	síntomas de rabia
III. Mordedura:	1) leve	—	Iniciase la vacunación <sup>1</sup> inmediatamente; interrúmpase el tratamiento si el animal sigue normal al quinto día de la exposición Iniciase la vacunación <sup>1</sup> inmediatamente
	2) grave (mordeduras múltiples o situadas en la cara, la cabeza, los dedos o el cuello)	Signos clínicos de rabia o rabia comprobada en el laboratorio  Sano  Signos clínicos de rabia o rabia comprobada en el laboratorio  Sano	Iniciase la vacunación <sup>1,2</sup> tan pronto como el animal presente los primeros síntomas de rabia Iniciase la vacunación <sup>1</sup> inmediatamente; interrúmpase el tratamiento si el animal sigue normal al quinto día de la exposición Iniciase la vacunación <sup>1,2</sup> inmediatamente Adminístrese suero <sup>2</sup> inmediatamente e iniciase después la vacunación <sup>1</sup> Adminístrese suero <sup>2</sup> inmediatamente; iniciase la vacunación <sup>1</sup> tan pronto como aparezcan los primeros síntomas de rabia en el animal Adminístrese suero <sup>2</sup> inmediatamente; iniciase luego la vacunación, que se podrá interrumpir si el animal sigue normal a los cinco días de la exposición Adminístrese suero <sup>2</sup> inmediatamente e iniciase después la vacunación <sup>1</sup>
	b) presuntos síntomas de rabia  c) rabioso, huido, muerto o desconocido	Sano	Iniciase la vacunación <sup>1</sup> inmediatamente; interrúmpase el tratamiento si el animal sigue normal al quinto día de la exposición
	a) sano  b) presuntos síntomas de rabia  c) rabioso, huido, muerto o desconocido  d) animal salvaje (lobo, chacal, zorro, murciélago, etc.)  a) sano	Signos clínicos de rabia o rabia comprobada en el laboratorio  Sano  Signos clínicos de rabia o rabia comprobada en el laboratorio  Sano	Iniciase la vacunación <sup>1,2</sup> tan pronto como el animal presente los primeros síntomas de rabia Iniciase la vacunación <sup>1</sup> inmediatamente; interrúmpase el tratamiento si el animal sigue normal al quinto día de la exposición Iniciase la vacunación <sup>1,2</sup> inmediatamente Adminístrese suero <sup>2</sup> inmediatamente e iniciase después la vacunación <sup>1</sup> Adminístrese suero <sup>2</sup> inmediatamente; iniciase luego la vacunación, que se podrá interrumpir si el animal sigue normal a los cinco días de la exposición Adminístrese suero <sup>2</sup> inmediatamente e iniciase después la vacunación <sup>1</sup>
	b) presuntos síntomas de rabia  c) rabioso, huido, muerto o desconocido  d) animal salvaje (lobo, chacal, zorro, perro, vagabundo, etc.)  murciélago, etc.)	Sano	Iniciase la vacunación <sup>1</sup> inmediatamente; interrúmpase el tratamiento si el animal sigue normal al quinto día de la exposición

<sup>1</sup> El volumen de vacuna por dosis y el número total de dosis que se recomiendan para cada tipo de casos varían según las condiciones, pero en general se administra como mínimo el equivalente de 2 ml de emulsión tisular al 5% en inyecciones subcutáneas 14 días seguidos. En muchos institutos se inyectan de 20 a 30 dosis en los casos de exposición grave. Para suscitar y mantener una concentración elevada de anticuerpos neutralizantes deben administrarse en todos los casos dosis de refuerzo a los 10 y a los 20 o más días de la última dosis diaria. La administración de dosis de refuerzo tiene particular importancia cuando se ha utilizado suero antirrábico, pues sirve para evitar el efecto de interferencia.

<sup>2</sup> En todos los casos de exposición grave o de mordedura de un animal salvaje sin provocación se administrarán además de la vacuna suero antirrábico o globulinas de suero antirrábico. A juicio del Comité ese tratamiento específico es el más eficaz de todos los conocidos para la profilaxis de la rabia en el hombre después de una exposición. La experiencia enseña que la vacuna sola es suficiente en los casos de exposición leve, pero sin duda ninguna, la asociación suero-vacuna da mayor protección; ello no obstante, el tratamiento mixto cuesta más caro y acarrea un riesgo mayor de reacciones secundarias, por lo que su empleo en los casos leves es facultativo. Como en el caso de la vacunación sola, el tratamiento de suero y vacuna debe iniciarse lo antes posible después de la exposición, pero cualquiera que sea el tiempo transcurrido desde ésta, se administrará suero. La administración del suero se hará en una sola dosis (a razón de 40 UJ por kg de peso), al mismo tiempo que la primera dosis de vacuna cuando se emplee esta última; antes de inyectar el suero se investigará la sensibilidad del sujeto.

## Anexo 2

**PROYECTO DE CERTIFICADO VETERINARIO INTERNACIONAL  
DE BUENA SALUD Y DE VACUNACION ANTIRRABICA  
PARA PERROS Y GATOS**

El que suscribe certifica que el perro/gato ..... que a continuación se reseña, sometido a examen veterinario en ..... (fecha), no presentaba síntomas de enfermedad transmisible; y certifica además que dicho (perro o gato) ..... ha sido vacunado contra la rabia en ..... (fecha)

Raza ..... Color ..... Sexo ..... Edad ..... Peso .....

Número de vacunación	País de origen y países por los que el animal ha pasado durante el año anterior según declaración del dueño (indíquense las fechas)	} .....
		} .....
		} .....

Tipo de vacunación ..... Preparada por ..... Número del lote .....  
(fenicada, de embrión de pollo, etc.)

Dosis ..... Vía de administración .....

Nombre del dueño del animal ..... Domicilio .....

(firmado) .....  
Veterinario

Dirección .....

Fecha .....



**Estado del paciente al cabo de seis meses :**

Vivo   
 Muerto de rabia   
 Muerto por otras causas   
 No hay información

Fecha del fallecimiento .....

Estado de las otras personas mordidas por el mismo animal

.....

**Animal que causó la mordedura**

Especie .....

Reseña :

Raza ..... Edad ..... Sexo ..... Peso .....

¿ Estaba vacunado contra la rabia ? .....

Clase de vacuna ..... Fecha .....

**Estado del animal que causó la mordedura :**En observación Sacrificado Huido 

Situación al cabo de días :

Síntomas de rabia Sano Muerto sin síntomas de rabia 

Resultado de los exámenes de laboratorio :

Corpúsculos de Negri

Inoculación en animal de laboratorio

Otras investigaciones (anticuerpos fluorescentes, etc.)

Positivo Negativo