

SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
CENTRO NACIONAL DE PROGRAMAS PREVENTIVOS Y CONTROL DE ENFERMEDADES

**GUÍA PARA LA ATENCIÓN MÉDICA Y ANTIRRÁBICA
DE LA PERSONA EXPUESTA AL VIRUS DE LA RABIA**



SECRETARÍA DE SALUD
Centro Nacional de Programas Preventivos y
Control de Enfermedades
Benjamín Franklin No. 132, Col. Escandón,
Del. Miguel Hidalgo, Ciudad de México.

La Secretaría de Salud pone a disposición de los
Usuarios información en su página www.salud.com.mx

Guía para la Atención Médica y Antirrábica de la Persona Expuesta al Virus de la Rabia

Primera Edición: Julio, 1999
Segunda Edición: Octubre 2010

Tercera Edición
Octubre, 2018

Se autoriza la reproducción parcial o total de la información
Contenida, siempre y cuando se cite la fuente.

Impreso y hecho en México

GRUPO DE TRABAJO

Secretaría de Salud/CENAPRECE

Dra. Verónica Gutiérrez Cedillo
Subdirectora de Rabia y Otras Zoonosis

Dr. Ignacio Antonio Chávez Flores
Médico Adscrito a la Subdirección de Zoonosis

Dr. Leonel Luis Contreras
Médico Adscrito a la Subdirección de Zoonosis

Lic. Greta Viridiana Rodríguez Suaste
Tecnologías de la Información

Lic. Orlando N. Valdivieso Meza
Diseño y Edición

AGRADECIMIENTOS

El Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades agradece la valiosa aportación para la integración de la presente Guía a:

Dirección General de Promoción de la Salud
Dirección General de Epidemiología/ Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad de Atención Primaria a la Salud
Unidad del Programa IMSS PROSPERA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
Subdirección de Prevención y Protección a la Salud
Coordinación de Asesores de la Dirección Médica

INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO
INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES
INSTITUTO DE SERVICIOS DESCENTRALIZADOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE CAMPECHE
SECRETARÍA DE SALUD DE JALISCO
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
SECRETARÍA DE SALUD DE QUINTANA ROO
SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE GUANAJUATO
SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO
SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE MORELOS
SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACÁN
SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE QUERETARO
SECRETARÍA DE SALUD Y ASISTENCIA DEL ESTADO DE VERACRUZ
SERVICIOS DE SALUD DE BAJA CALIFORNIA
SERVICIOS DE SALUD DE COAHUILA
SERVICIOS DE SALUD DE CHIHUAHUA
SERVICIOS DE SALUD DE OAXACA
SERVICIOS DE SALUD DE SAN LUIS POTOSÍ
SERVICIOS DE SALUD DE SINALOA
SERVICIOS DE SALUD DE SONORA
SERVICIOS DE SALUD DE TAMAULIPAS
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD/ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE
AGRICULTURA DE LOS ESTADOS UNIDOS
Servicio de Inspección Sanitaria de Plantas y Animales

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	5
I. OBJETIVO DE LA GUÍA	6
II. ANTECEDENTES DE LA RABIA	7
III. SITUACIÓN ACTUAL DE LA RABIA EN MÉXICO	8
IV. GENERALIDADES SOBRE LA RABIA	11
V. ¿CUÁNDO SE DEBE SOSPECHAR DE UNA EXPOSICIÓN AL VIRUS RÁBICO?	14
VI. ATENCIÓN MÉDICA INMEDIATA DE LA HERIDA O DEL SITIO ANATÓMICO DE CONTACTO	
Exposición por contacto	17
Exposición por agresión	18
VII. VALORACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA DECIDIR EL INICIO DE UNA PROFILAXIS ANTIRRÁBICA	
Factores de riesgo atribuibles al paciente	21
Factores de riesgo atribuibles al reservorio	23
Otros Factores de riesgo	24
En casos de rabia humana	24
En Perros y Gatos	25
En Reservorios Silvestres	25
Murciélagos	25
En Animales de Interés Económico	25
En Pequeños Roedores	26
VIII. PROFILAXIS ANTIRRÁBICA HUMANA	
Esquema Profiláctico Preexposición (PrEP)	28
Esquema Profiláctico Posexposición (PEP)	30
Esquema en personas sin antecedentes de profilaxis antirrábica previa	31
Esquema en personas con antecedentes de profilaxis antirrábica previa	32
Consideraciones especiales en la aplicación del esquema profiláctico posexposición	33
Esquema en pacientes con VIH y otros padecimientos inmunodepresores	35
Esquema en personas que desvían su calendario de inmunización antirrábica	36
IX. TIPO DE BIOLÓGICOS ANTIRRÁBICOS HUMANOS Y CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE SU APLICACIÓN	
Vacuna antirrábica para uso en el humano	39
Inmunoglobulina antirrábica para uso en el humano	41
X. REGISTRO DE LA ATENCIÓN MÉDICA ANTIRRÁBICA A LA PERSONA EXPUESTA AL VIRUS RÁBICO.....	44
XI. ANEXOS	
Anexo A. ALGORITMO: TRATAMIENTO MÉDICO Y PROFILAXIS ANTIRRÁBICA HUMANA EN LOS TRES NIVELES DE ATENCIÓN, A PERSONAS AGREDIDAS POR ANIMALES DE CUALQUIER ESPECIE SOSPECHOSA DE PADECER RABIA.	47
Anexo B. FICHA INDIVIDUAL DE PROFILAXIS ANTIRRÁBICA HUMANA	48
Anexo C. CARTILLA DE PROFILAXIS ANTIRRÁBICA HUMANA	49
ANEXO D. AVANCES EN LA ATENCIÓN MÉDICA DE LA RABIA HUMAN	50
XII. GLOSARIO	51
XIII. BIBLIOGRAFÍA	52

PRESENTACIÓN

Anualmente a nivel mundial la Organización Mundial de la Salud reporta 59 mil muertes humanas por rabia transmitida por perro, con una pérdida asociada de 3,7 millones de año de vida ajustados por discapacidad (AVAD) debido a muerte prematura (> 99%) y a eventos adversos después de la administración de vacuna de tejido nervioso (0.8%). La mayoría de las muertes ocurrieron en Asia (59.6%) y África (36.4%).

En contraste, los países de América Latina han disminuido el número de casos de rabia humana y canina significativamente como resultado del control sostenido. En este contexto, México como país miembro ha logrado eliminar la transmisión del virus rábico del perro al humano desde el año 2006, además de reducir de manera gradual y significativa la rabia canina focalizando solo en algunos estado; tan solo en 2016 de los cuatro casos reportado en canino solo 3 correspondieron a la variante V1, mientras que en 2017 los tres casos registrados el virus causante de la enfermedad en caninos correspondió a especies silvestres.

Este hecho marca un hito en la salud pública nacional ya que después de muchos años de mantener la transmisión, México hace tangible la posibilidad de declararlo como país libre de transmisión de rabia humana transmitida por perro como problema de salud pública por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (http://panaftosa.org/redipra16/dmdocuments/SEMINARIO_Redipra16_Veronica_Mexico.pdf).

Tal éxito resulta de las estrategias de control de la rabia implementadas, entre ellas la atención médica antirrábica de personas expuestas al virus rábico que es el tema central del presente documento el cual documenta las recientes actualizaciones en los esquemas de inmunización antirrábica y las estrategias establecidas para contribuir a evitar que la población en México muera de rabia.

Dr. Jesús Felipe González Roldán
Director General del Centro Nacional de
Programas Preventivos y Control de Enfermedades

I. OBJETIVO DE LA GUÍA

La Guía para la Atención Médica y Antirrábica de la Persona Expuesta al Virus de la Rabia, tiene como objetivo establecer los criterios para estandarizar y orientar las acciones del personal de salud para la atención adecuada y oportuna de la persona que acude a la unidad de salud en el primer nivel de atención para solicitar la profilaxis antirrábica por haber estado en supuesto contacto con el virus rábico, ya sea por exposición ocupacional o por la interacción con algún animal potencialmente transmisor de rabia, disminuyendo el riesgo de que enferme de rabia.

Estos criterios de atención a nivel nacional están orientados a:

- La identificación del riesgo de exposición al virus rábico.
- La atención médica inmediata de la herida en los tres niveles de atención.
- Decidir el esquema profiláctico de inmunización antirrábica adecuado para aplicación al paciente expuesto al virus de la rabia en el primer nivel de atención.
- Tipo y uso de los biológicos antirrábicos para uso humano.

Lo cual contribuirá a brindar una atención médica efectiva y eficiente del paciente expuesto que disminuya el riesgo de fallecer por esta enfermedad, al mismo tiempo mantener al país sin casos de rabia humana, así como fortalecer la optimización en el uso de los biológicos antirrábicos humanos.

Estandarizar y orientar las acciones del personal de salud

II. ANTECEDENTES DE LA RABIA

Desde la antigüedad ha existido un vínculo estrecho del hombre con los animales ya sea para obtener algún beneficio o utilidad de ellos, o por la relación de coexistencia en nichos ecológicos en donde ambos habitan, lo cual ha favorecido el riesgo de exposición a animales enfermos potencialmente transmisores de la rabia lo que se ha potencializado recientemente debido a la tendencia de mantener en los hogares animales silvestres como mascota.

La relación del hombre con el perro, data de más de 12 mil años cuando fue domesticado, generando un estrecho vínculo social y emocional, junto con ello una mayor exposición a enfermedades zoonóticas, ya sea por contacto o por circunstancias de agresión, lo cual lo ha empoderado como el principal transmisor de rabia al humano en todo el mundo.

En 1709, se registra la primera epizootia de rabia en perros callejeros de la ciudad de México y ciudades vecinas afectando al ganado y a los humanos. Desde entonces la rabia transmitida por perro se mantuvo en México convirtiéndose en un grave problema de salud pública, con casos año tras año en humanos y animales (<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/rabia.pdf>).

Tras diversas estrategias instrumentadas por México para lograr su control, como fue la primera campaña de vacunación antirrábica canina masiva en 1968, hoy en día los resultados obtenidos marcan una caída sin precedentes en la incidencia de casos tanto humanos como caninos, lo que permite colocarlo como candidato a alcanzar el reconocimiento como país libre de rabia humana transmitida por el perro como problema de salud pública ante la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud ([http://panaftosa.org/redipra16/dmdocuments/SEMINARIO Redipra16 Veronica Mexico.pdf](http://panaftosa.org/redipra16/dmdocuments/SEMINARIO_Redipra16_Veronica_Mexico.pdf)).

Para alcanzar este reconocimiento es fundamental garantizar y homologar la atención médica y antirrábica del paciente expuesto al virus de la rabia por cualquier especie capaz de transmitirla, considerando las últimas recomendaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud, con el propósito de garantizar la protección del paciente expuesto y limitar la incidencia de casos, sobre todo aquellos de origen silvestres que en los últimos 11 años han sido causantes de las defunciones registradas en México.

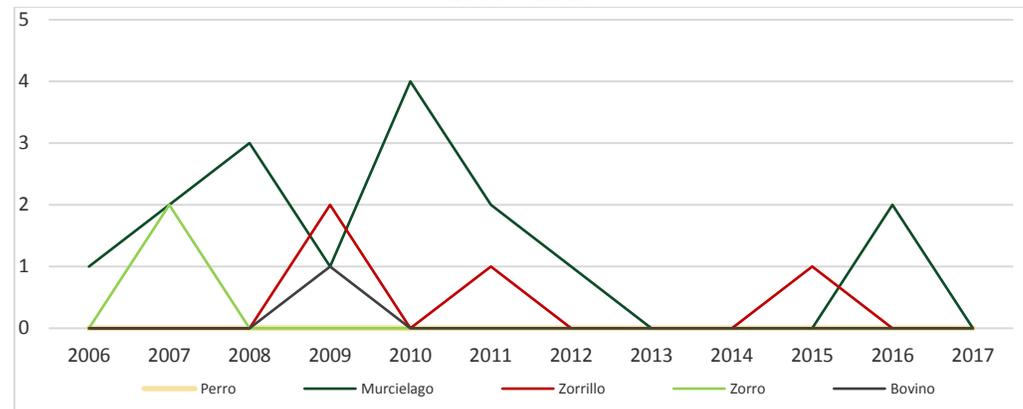
En 1709 se registra en México la primera epizootia de rabia en perros, hoy es postulado a alcanzar el reconocimiento de la OMS como país libre de rabia humana transmitida por el perro debido a los resultados obtenidos en su control

III. SITUACIÓN ACTUAL DE LA RABIA EN MÉXICO

La rabia humana transmitida por perro permaneció durante años en el país, sin embargo, los últimos dos casos fueron reportados en el Estado de México en 2005, antecedidos por uno en el estado de Chiapas en 2003, desde el año 2006 ya no se registraron casos en humanos por esta especie.

En contraste, a partir del 2006 a la fecha se acumulan 23 casos de rabia humana transmitidos por fauna silvestre, principalmente murciélago (16), zorrillo (4), zorro (2) y uno más atípico por contacto con bovino, ocurrido en el estado de Jalisco en 2009 (Gráfica 1).

Gráfica 1. Incidencia de Rabia Humana por especie transmisora. 2006 – 2017



Fuente: Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información.

Desde el año 2006 no se registran casos de rabia humana transmitida por perro en México

Los Estados más afectados fueron Michoacán, Nayarit y Chihuahua (Cuadro 1). Anterior a estos casos, otras especies como gato, puma y coatí han sido registradas como responsables de la enfermedad en la población.

Cuadro 1. Estados que reportan casos de rabia humana transmitida por fauna silvestre 2006 – 2017

Estado/Especie	Quiróptero	Zorrillo	Zorro	TOTAL
Michoacán	5	0	0	5
Nayarit	5	0	0	5
Jalisco	1	0	0	1
Guerrero	3	0	0	3
Veracruz	1	0	1	2
Tamaulipas	1	0	0	1
Chihuahua	0	4	0	4
Oaxaca	0	0	1	1
TOTAL	16	4	2	22

Fuente: Estadísticas de la Subdirección de Zoonosis del CENAPRECE.

Es importante destacar que en algunos casos de rabia humana existe el antecedente de que el animal agresor y transmisor (gato y bovino), no estaban vacunados y el virus caracterizado fue de origen silvestre.

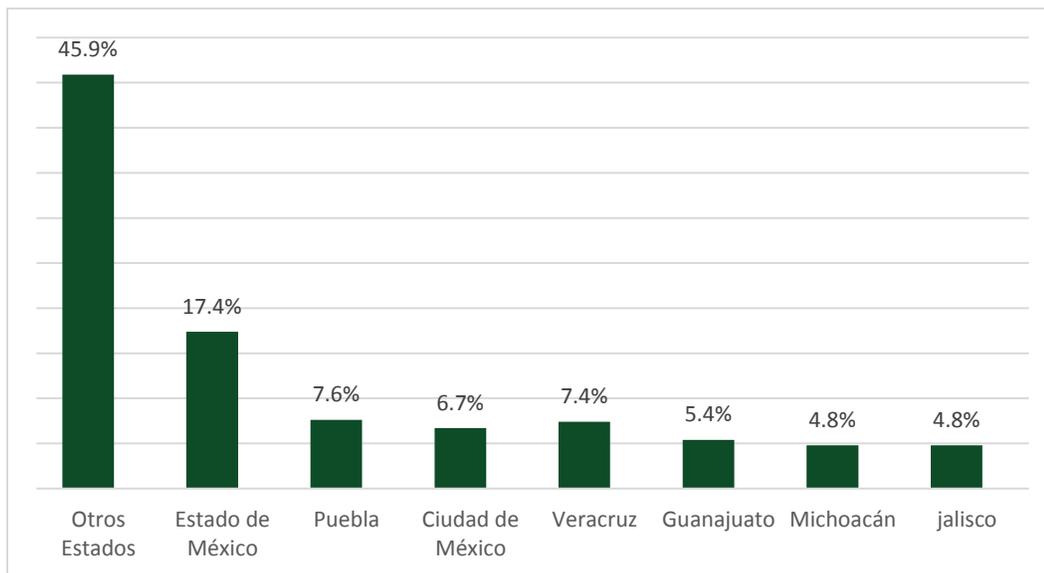
Durante el 2017 se reportaron en los estados de Chiapas, Yucatán y Sinaloa 3 casos de rabia en caninos que no contaban con antecedente vacunal, 2 de ellos fueron de origen murciélago (hematófago) y uno de zorrillo; no obstante la incidencia de rabia en perros continúa en descenso, con una disminución del 93.3%, en comparación con los 45 casos registrados en el 2004 en 10 entidades.

Es por eso que la ausencia de rabia humana transmitida por perro se atribuye a la interrupción de la transmisión perro a perro y perro al humano, debido al incremento sostenido del número de dosis de vacuna antirrábica canina y felina aplicadas, iniciando con 7.1 millones en 1990 y alcanzando 18.2 millones en 2017, acumulándose en la última década 195.8 millones de dosis en perros y gatos.

El 54.2% de las dosis aplicadas en el país se concentran en siete Entidades de la República

http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/zoonosis/vacunacion_antirrabica_canina_felina.html

Gráfica 2. Proporción de dosis de vacuna antirrábica canina y felina aplicadas por Entidad Federativa en 2017.



Fuente: Sistema de Información en Salud 2017.

La incidencia de casos de rabia canina disminuyó 93.3% de 2004 a 2017

El número de personas agredidas en el período 2007-2017 acumularon 876 mil, observando una tendencia descendente, ya que en el año 2007 fueron 90.4 mil y para el 2017 se registraron 75 mil.

Similar situación se observó en el porcentaje de profilaxis antirrábicas humanas iniciadas con un 33.1 % (30 mil) en 2007, reduciéndose hasta 20% correspondiente a 13 mil inicios de profilaxis al cierre del 2017.

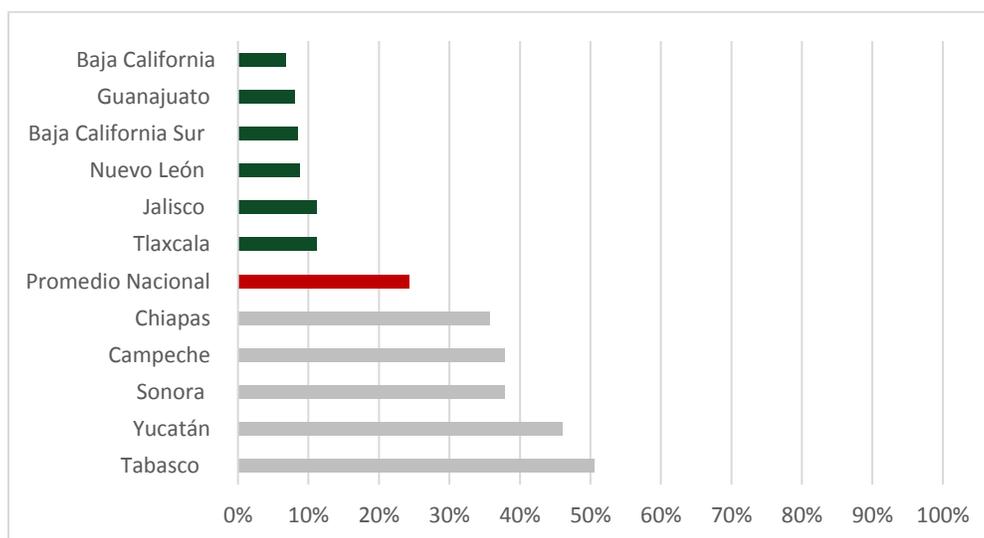
El porcentaje promedio nacional de las personas agredidas que inician la profilaxis antirrábica de 2007 al 2017 es de 24.24%, lo que permite comparar aquellas entidades que en 2017 se encuentran por arriba de ese valor y que corresponde a 18, de éstas las que registraron valores más altos son: Tabasco (50.6%), Yucatán (46.1%), Sonora (37.9%), Campeche (37.8%) y Chiapas (35.7%).

En contraste, 14 entidades están por debajo de ese valor promedio nacional, destacándose por lo mínimo que registran: Tlaxcala (11.2%), Jalisco (11.2%), Nuevo León (8.8%), Baja California Sur (8.5%), Guanajuato (8%) y Baja California (6.8%).

Durante la última década:

- Se aplicaron 195.8 millones de dosis de vacuna a perros y gatos
- Se brindó atención médica a 875.5 mil personas agredidas
- El promedio de inicio de profilaxis antirrábica humana fue de 24.24%

Gráfica 3. Porcentaje de personas agredidas que iniciaron profilaxis antirrábica, durante 2007-2017.



Fuente: Sistema de Información en Salud 2007 al 2017.

De los valores más altos que se registran, conviene destacar que el estado de Chiapas y Yucatán presentan casos activos mientras que el resto no registra circulación del virus rábico en perros.

IV. GENERALIDADES SOBRE LA RABIA

La rabia es una enfermedad zoonótica mortal después del inicio de síntomas clínicos, se presenta como una encefalomielitis de curso agudo, se transmite con alta eficiencia a cualquier mamífero de reservorios infectados, principalmente carnívoros y murciélagos. Se han documentado varias vías de infección, sin embargo, las vías transcutánea y epidérmica son las únicas relacionadas con el mantenimiento enzoótico de la enfermedad, en tanto que las otras como son trasplante de tejidos y órganos infectados e inhalación de aerosoles son extremadamente raras.

La transmisión natural al humano ocurre principalmente por la saliva de animales infectados (mordedura, arañazo con colmillos, lamedura sobre piel o mucosas con solución de continuidad). En contextos urbanos, la transmisión se lleva a cabo habitualmente a través de perros o gatos, mientras que en ambientes rurales se debe principalmente a murciélagos, zorrillos, zorros, coyotes y mapaches infectados entre otros. Es muy frecuente que murciélagos hematófagos causen la enfermedad en especies domésticas de interés económico, bovinos principalmente, causando la rabia parálitica bovina, por lo que el contacto con la saliva y despojos de estos animales pueden generar también la enfermedad en el humano.

En perros la eliminación del virus por saliva inicia en promedio de 3 a 10 días antes de que se manifiesten los primeros signos clínicos, esto es importante ya que el animal está asintomático pero ya es infectivo.

Cuando la lesión ocurre en la cara, la probabilidad de desarrollar la enfermedad es del 60%, pero se reduce al 15 a 40 % cuando es en las manos o brazos, y solo es de 3 a 10 %, si es en las piernas. Esto está en función de la cercanía de la lesión con el Sistema Nervioso Central y del tamaño del inóculo.

Los roedores, no son infectantes debido a la condición parálitica que les causa la enfermedad, no obstante, cualquier especie de mamífero no acuático es susceptible de enfermar y transmitir la enfermedad, los quirópteros (murciélagos hematófagos, insectívoros, frugívoros) y carnívoros son los principales transmisores, mientras que los artiodáctilos (animales con pezuñas), hipomorfos (équidos) y primates son reservorios accidentales.

La rabia es una enfermedad mortal después del inicio de síntomas clínicos, se transmite principalmente por el contacto con la saliva de animales infectados

El virus rábico entra en el cuerpo a través de las heridas o por contacto directo con las superficies mucosas. No puede atravesar la piel intacta. Se replica en el músculo o tejido lesionado y obtiene acceso a la placa motora terminal y a los axones motores para alcanzar el sistema nervioso central. Los virus también pueden entrar directamente en los axones motores en los nervios periféricos debido a una lesión penetrante.

En algunas variantes procedentes de murciélago, la propagación también puede ocurrir a través de nervios sensoriales debido a tropismo por la piel. El período de incubación de la mayoría de los casos es de 1 a 3 meses aunque se han documentado periodos mayores de 1 año, en México varía de 6 a 249 días, con un promedio de 69, mostrando una variación entre el origen de la especie como se muestra en el cuadro 2. La velocidad con que se manifiestan los signos y síntomas depende de las características biológicas de la cepa del virus que infecta, de la concentración de receptores para el virus en las células nerviosas del músculo esquelético, de la magnitud del inóculo, de la inervación nerviosa en el sitio de entrada y de la proximidad de la lesión al Sistema Nervioso Central.

Cuadro 2. Promedios de días de incubación por especie documentados en México del 2000 al 2016.

Especie	Días Promedio
Quiróptero	28
Zorrillo	50
Zorro	54
Perro	50
Coatí	249
Puma	28
Bovino	22
PROMEDIO GENERAL	69

El virus entra al cuerpo a través de las heridas o contacto con mucosas “No atraviesa piel intacta”

Fuente: Estadísticas de la Subdirección de Zoonosis del CENAPRECE.

La velocidad de migración del virus depende de si se mueve por transporte axonal retrógrado centrípeto o propagación centrífuga. En el primero la migración es rápida, con velocidades de 5-100 mm/día o incluso más rápidas. Por el contrario, la propagación centrífuga es lenta, probablemente mediada por difusión pasiva en lugar de por transporte activo.

En la vía de entrada transcutánea o epidérmica, el virus se localiza en el sitio de inoculación durante un tiempo variable. En ese lapso puede suceder una primera replicación en las células nerviosas de la placa neuromuscular más cercana a la herida.

Las células donde se multiplica el virus, inicialmente son parte de los nervios sensores y motores que inervan el sitio de infección. Esto resulta en un aumento significativo de la carga viral, con respecto a la que fue inoculada. El camino que sigue el virus del Sistema Nervioso Periférico al Central se denomina diseminación centripeta.

El primer síntoma clínico específico es el dolor neuropático en el sitio de la mordedura a causa de la replicación del virus en los ganglios de la raíz dorsal y la inflamación inducida por la inmunidad celular. La rabia humana puede manifestarse en su forma furiosa o paralítica, ninguna puede correlacionarse con una localización anatómica específica del virus de la rabia en el Sistema Nervioso Central.

Una vez que el virus alcanza el Sistema Nervioso Central se presentan los primeros síntomas y la infección adquiere el carácter de irreversible, conduciendo casi siempre a la muerte al individuo dentro de los 7 a 10 días después de la primera señal.

En esta fase la enfermedad evoluciona en horas hasta manifestarse los signos de afección del sistema nervioso que incluyen hiperactividad, desorientación, delirio, alucinaciones, convulsiones y rigidez en la nuca y progresan hasta que se presenta parálisis irregular de los músculos respiratorios lo que conduce al estado de coma que puede durar horas o días.

Durante el período de transición entre la fase neurológica y el coma se presentan lapsos de lucidez y locura, respiración rápida e irregular y posteriormente una parálisis generalizada, particularmente en las zonas inervadas por los nervios craneales y en el músculo cardíaco, se paralizan los músculos respiratorios y sobreviene la muerte.

https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_docman&view=download&slug=consulta-expertos-oms-sobre-rabia-espanol-0&Itemid=518

<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/rabia.html>

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

Una vez que el virus alcanza el Sistema Nervioso Central la infección es irreversible, se presentan los primeros síntomas y en los próximos 7 a 10 días sobreviene la muerte

**V. ¿CUÁNDO SE DEBE SOSPECHAR DE UNA
EXPOSICIÓN AL VIRUS RÁBICO?**

EXPOSICIÓN AL VIRUS RÁBICO

El mecanismo más común de exposición al virus rábico es mediante la mordedura y la saliva que contiene el virus de un huésped infectado. Sin embargo, rara vez se ha documentado transmisión mediante otras rutas, como son trasplante de tejidos y órganos infectados e inhalación de aerosoles en laboratorios en los que se manipulan materiales que contienen virus rábicos vivos altamente concentrados o en cuevas con una alta densidad de murciélagos infectados por la rabia. La transmisión de rabia de persona a persona debe considerarse como una ruta teórica de riesgo aunque no se ha confirmado, excepto en el caso de trasplantes y un caso único de transmisión perinatal probable.

La exposición a especies de carnívoros silvestres y murciélagos (Carnívora y Chiroptera) presentan un mayor riesgo de transmisión de rabia que otras especies silvestres por ser reservorios del virus al igual que el perro.

Fundamentado en lo anterior, la exposición al virus rábico ocurre cuando una persona, por su profesión u ocupación, maneja material biológico que contiene el virus y sufre un accidente en el que alguna parte de su cuerpo entra en contacto con este (exposición ocupacional), o de manera más frecuente cuando existe una interacción entre el humano y la saliva de una especie animal en la que se ha confirmado la enfermedad.

A excepción del personal ocupacionalmente expuesto, no siempre es posible contar con la confirmación de la exposición al virus de la rabia en el momento en el que el paciente se presenta a solicitar atención médica derivada de una agresión o contacto con un animal reservorio, por lo que la primer acción a realizar es la atención médica inmediata de la herida o del sitio anatómico de contacto de acuerdo a lo establecido en el apartado VI de esta Guía.

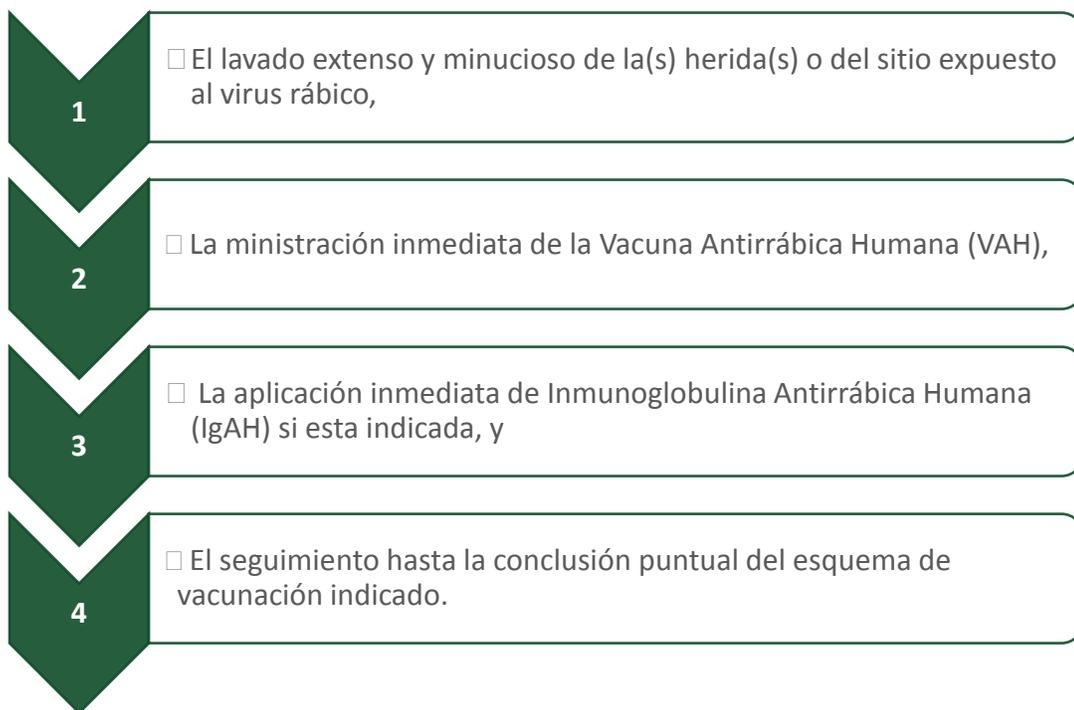
La sospecha de una exposición al virus rábico se debe considerar cuando el paciente haya sido agredido o haya estado en contacto con una especie animal potencialmente capaz de transmitir la rabia identificada como reservorio:

- **Doméstico:** Perro o gato.
- **Doméstico de Interés económico:** Especies ganaderas como bovino, caprino, ovino, equino y porcino.
- **Silvestre:** Especie que se desarrolla libremente en hábitats naturales o proviene de ellos como murciélagos, zorrillos, zorros, pumas, coatí, coyotes, mapaches y otros carnívoros.

Para descartar o confirmar la exposición al virus rábico el personal de salud del primer nivel de atención, en coordinación con la autoridad local, realizará investigación epidemiológica de campo de acuerdo a lo establecido en la Guía Técnica para la Atención de Foco Rábico.

Posteriormente el médico del primer nivel de atención determinará el inicio o no de una profilaxis antirrábica posexposición considerando los resultados de la investigación epidemiológica de campo y los factores de riesgo descritos en el apartado VII de esta Guía.

Una vez confirmada la exposición de riesgo leve o grave al virus rábico, se debe instaurar un programa de inmunización a la persona expuesta como una intervención preventiva eficaz que evitará que aparezcan los síntomas de la enfermedad y muera de rabia, este programa debe contemplar las siguientes condiciones para garantizar su eficacia:



El lavado minucioso de la herida inmediatamente después de la exposición reduce el inóculo viral en el sitio de la herida, la vacuna induce la producción de anticuerpos (inmunidad activa) reduciendo el riesgo de que el virus rábico se introduzca en los nervios periféricos y se alcance un nivel protector óptimo para eliminar el virus rábico inoculado, la administración oportuna de la IgAH estimula la inmunidad pasiva que neutraliza al virus en el sitio de la herida en cuestión de horas.

VI. ATENCIÓN MÉDICA INMEDIATA DE LA HERIDA O DEL SITIO ANATÓMICO DE CONTACTO

El médico tratante deberá considerar que la persona que solicita la atención sospecha que el animal con el que tuvo contacto o agresión puede padecer rabia, por lo que en ocasiones se siente angustiada con malestar general e inclusive, refiere tener algunos síntomas sugestivos de la enfermedad. Es por ello que el médico deberá tranquilizarla, crear un ambiente de confianza y cordialidad, lo cual le permitirá conocer información valiosa de su paciente para establecer un diagnóstico inicial adecuado.

La limpieza a fondo de la zona expuesta es la primera medida preventiva que deberá realizar tan pronto sea posible después de la exposición, ya que cuando se proporciona un lavado minucioso y adecuado de las heridas, seguida de la administración inmediata de biológicos antirrábicos humanos, garantizan en un 99% la sobrevivencia de las personas agredidas incluso con una exposición de riesgo grave <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf?ua=1>. La exposición puede ocurrir bajo las siguientes circunstancias:

Exposición por contacto

Se considera cuando existe relación física entre una persona y un animal potencialmente capaz de transmitir la rabia, en la que sin generar lesión hay contacto con la saliva o secreciones de este último, por lo que el paciente ha tenido la posibilidad de contraer la infección.

En esta circunstancia la atención al sitio anatómico de contacto se debe apegar a lo siguiente:

- a. Únicamente se realizará lavado de la región afectada con jabón y agua a chorro durante 15 minutos y la desinfección con solución antiséptica como detergente, alcohol al 70%, yodo (tintura o en solución acuosa) u otras sustancias con actividad viricida.
- b. Para la atención de mucosas: ocular, nasal, bucal, anal o genital; lavar por instilación profusa con solución fisiológica estéril, durante 5 minutos, si está indicado, agregar IgAH, en una proporción de 2 o 3 veces en la solución conforme a lo establecido en el apartado VII de esta Guía.

El lavado de la región afectada con abundante agua y jabón por 15 minutos es la primera medida preventiva que se debe realizar en la atención médica antirrábica tan pronto sea posible después de la exposición

Exposición por agresión

Ocurre cuando una persona es atacada y lesionada por un animal potencialmente capaz de transmitir la rabia, de forma espontánea o provocada, causando un daño a su integridad.

La atención de la herida para este tipo de exposición se debe otorgar inmediatamente o tan pronto sea posible en los establecimientos de los tres niveles de atención como sigue:

- a. Tranquilizar al paciente y/o su familiar o acompañante y explicarles el o los procedimientos que deberán realizarse.
- b. Lavar a fondo todas las heridas y arañazos con solución antiséptica o jabón y enjuagar con agua a chorro durante 15 minutos frotando con firmeza pero cuidando de no producir un mayor traumatismo en los tejidos, asegurándose de eliminar los residuos.
- c. Para la atención de las mucosas: ocular, nasal, bucal, anal o genital, lavar por irrigación profusa con solución fisiológica, durante 5 minutos.
- d. Desinfectar empleando antisépticos viricidas como los previamente citados o alcohol al 70%, povidona, o solución de yodopovidona al 5% o cloruro de benzalconio al 1% o bien, agua oxigenada.
- e. De ser necesario, desbridar los bordes necrosados para favorecer el proceso de cicatrización.
- f. Valorar el cierre quirúrgico, afrontando los bordes con puntos de sutura mismos que deben quedar justos, sin impedir la salida de tejido serohemático, considerando la necesidad un cierre primario.
- g. El sangrado en cualquier parte de la herida indica una exposición potencialmente grave y se debe infiltrar Inmunoglobulina Antirrábica Humana (IgAH) en y alrededor de la herida y/o arañazos de colmillo por pequeño que este sea evitando el Síndrome Compartimental, no obstante se deberá evaluar previamente el riesgo y considerar las recomendaciones de su aplicación de acuerdo a lo establecido en los apartados VII, VIII y IX de esta Guía.
- h. La sutura de heridas se debe retrasar por lo menos una hora después de la infiltración de IgAH si esta se encuentra indicada; si es inevitable, las suturas deben estar flojas para permitir su difusión óptima.
<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf>

El sangrado en la herida indica una potencial exposición grave que requiere infiltración de IgAH, sin embargo, previamente se requiere la adecuada valoración del riesgo

- i. De acuerdo a las características de la herida y el tiempo de evolución del incidente, aplicar toxoide tetánico, analgésicos y valorar la aplicación de antibióticos sistémicos o en heridas por estar potencialmente contaminadas (con más de seis horas de evolución).
- j. Secar y cubrir con gasas estériles.
- k. En caso de pacientes politraumatizados con heridas de avulsión y/o urgencia calificada se debe evaluar si el manejo médico ambulatorio del paciente puede darse y continuarse en esa unidad médica, o bien brindar la atención de la urgencia y valorar su referencia a un segundo o tercer nivel de atención, lo cual estará determinado principalmente por:
 - La existencia de una herida que ponga en peligro la integridad, funcionalidad o la vida de la persona expuesta,
 - La posibilidad de daños estéticos,
 - Cuando el paciente tiene antecedentes de inmunodeficiencia por una enfermedad previa o esté bajo tratamiento con corticoesteroides u oncológicos.

**En pacientes
politraumatizados con
urgencia calificada, brindar
la atención de urgencia y
valorar su referencia**

En estos casos el paciente politraumatizado deberá ser referido al segundo o tercer nivel de atención para recibir una valoración integral que incluya al personal médico de cirugía, fisiatría y rehabilitación así como de psicología o psiquiatría independientemente de la atención antirrábica; dando seguimiento al paciente mediante el sistema de referencia y contra referencia.

**VII. VALORACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO
PARA DECIDIR EL INICIO DE UNA PROFILÁXIS
ANTIRRÁBICA**

FACTORES DE RIESGO

Una vez otorgada la atención médica inmediata de la herida en cualquiera de los tres niveles de atención en salud, el médico del primer nivel es el responsable de valorar el riesgo de exposición, en coordinación con el médico tratante del 2º o 3º nivel de atención si fuera el caso, considerando los resultados obtenidos de la investigación epidemiológica de campo por el personal de salud también del primer nivel de atención e indicar el inicio de la inmunización profiláctica con biológicos antirrábicos humanos; para ello se deberá precisar lo siguiente:

- Si el paciente fue atendido en el 2º o 3º nivel de atención, el médico tratante o epidemiólogo hospitalario deberá establecer comunicación, dentro de las 24 horas posteriores a la exposición, con el epidemiólogo estatal o jurisdiccional de los servicios de salud para notificar la posible exposición del paciente al virus rábico y la necesidad de valorar el inicio de la profilaxis antirrábica.
- El Epidemiólogo en coordinación con el Responsable de zoonosis, ambos del ámbito estatal o jurisdiccional, notificarán y darán seguimiento al médico del primer nivel de atención ubicado en la zona geográfica más cercana al lugar en que ocurrió el incidente del paciente para iniciar la investigación epidemiológica de campo y determinar los factores de riesgo.
- De los elementos recabados en la investigación epidemiológica de campo y del interrogatorio al paciente o a sus tutores, el médico del primer nivel de atención contará con elementos para decidir el inicio o no de la profilaxis antirrábica.

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumenta su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. En materia de rabia los factores de riesgo a considerar se describen a continuación.

Factores de riesgo atribuibles al paciente

En cuanto a las características y sitio anatómico del contacto o lesión del paciente, debe considerarse, además del riesgo ocupacional y estado de salud de la persona agredida, los siguientes factores:

Cuadro 2. Categorías de la Exposición.

Categoría de la Exposición	Tipo de Contacto o Agresión que sufrió el paciente
Sin Riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Contacto con un animal reservorio de rabia sin lesión, • Sin contacto directo con la saliva del animal o lamedura o contacto con secreciones o excreciones de personas o animales con rabia en la piel intacta y sin lesión.
Riesgo Leve	<ul style="list-style-type: none"> • Comprende dos posibles situaciones: <ol style="list-style-type: none"> 1. Lamedura en piel erosionada o en herida reciente. 2. Mordedura superficial, que incluye epidermis, dermis y tejido subcutáneo, en la región del tronco, específicamente tórax y abdomen o en miembros inferiores (muslo, pierna, pie).
Riesgo Grave	<ul style="list-style-type: none"> • Lameduras en mucosas: ocular, nasal, oral, anal o genital. • Mordeduras superficiales y/o profundas en cabeza, cuello, miembros superiores o genitales. • Mordeduras múltiples en cualquier parte del cuerpo. <p>Se consideran los siguientes siete posibles incidentes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Agresiones por reservorio silvestre o rabioso confirmado. 2. Contacto de la saliva de un caso positivo a rabia en piel con solución de continuidad. 3. Contaminación directa con saliva en mucosas: ojo, nariz, boca, ano o genitales. 4. Mordedura o arañazo con colmillos, transdérmico, simple o múltiple (2 o más) en cualquier parte del cuerpo. 5. Mordedura(s) en cabeza, cara, cuello o en miembros superiores y genitales. 6. Si el reservorio agresor no es localizado y hubo contacto de saliva en piel con solución de continuidad o en mucosas. 7. Paciente agredido o en contacto con padecimientos inmunodepresores sin estabilidad inmunológica.

Factores de riesgo atribuibles al reservorio

En la investigación epidemiológica de campo se deben identificar los siguientes factores de riesgo:

Cuadro 3. Características para evaluar la condición de salud del animal.

- 1** Especie de animal involucrado. En el medio urbano y suburbano es más común el perro y el gato y en el medio rural, los quirópteros y el zorrillo.
- 2** Circulación del virus rábico en la zona o región geográfica donde ocurrió la agresión, contacto o de donde proviene el animal agresor.
- 3** Condiciones en que se presentó el contacto o la agresión (provocada o espontánea).
- 4** Antecedentes inmunológicos antirrábicos comprobatorios, si la agresión o contacto fue por perro o gato. Se considera vigente si no excede un año al momento de la agresión ni es menor de un mes. Si ocurrió por vacunadores no autorizados se considera como no vacunado.
- 5** Localización del perro o gato para la observación clínica durante 10 días por un médico veterinario con cédula profesional en los establecimientos municipales para ello, quienes deberán informar el estado clínico al personal de salud durante ese período o bien por personal de salud afín. Cuando se trate de agresores vacunados podrán ser observados por sus propietarios en su domicilio (muere o concluye sano el período de observación clínica).
- 6** Estado clínico del perro o gato agresor antes de la agresión, en la agresión y durante el período de observación (presencia de signología de rabia. Cuadro 4)
- 7** Resultados de laboratorio del animal agresor en caso de fallecer durante la observación o del animal que presenta signología neurológica sugestiva a la enfermedad.

Recordar que en las agresiones o contacto con perro o gato domiciliado o en situación de calle el principal factor de riesgo a considerar para el reservorio es la ausencia de protección vacunal contra la rabia ya que está estrechamente asociada al desarrollo de la enfermedad en éstas especies, por lo que la exposición del humano a estas, se debe evaluar como sigue considerando la probabilidad de que exista una exposición al virus rábico:

Cuadro 4. Evaluación de la condición del animal (perros y gatos)

Factor de Riesgo/Enfermedad	Sin signología de rabia	Con signología de rabia
Vacunación vigente	<u>No inmunizar al paciente</u> Observar por 10 días al animal agresor*	<u>No inmunizar al paciente</u> Esperar resultado de laboratorio del animal agresor
Sin vacunación vigente	<u>No inmunizar al paciente</u> Observar por 10 días al animal agresor *	<u>Iniciar profilaxis en el paciente**</u> Esperar resultado de laboratorio del animal agresor

*Si muere, realizar estudio de laboratorio si es negativo descartar caso en el reservorio de igual manera si continúa vivo al concluir el periodo de observación.

**La inmunización aplica de acuerdo a lo establecido en el apartado VIII de esta Guía y en el Cuadro 6. Si el resultado es negativo suspender profilaxis y descartar el caso en el reservorio.

Cuando se confirma el caso en el reservorio o no es posible identificarlo porque se encuentra desaparecido se deben realizar las actividades de control de foco rábico conforme a la Guía Técnica respectiva y realizar la búsqueda de contactos y personas que estuvieron expuestas al caso confirmado bajo las siguientes circunstancias:

- Convivencia regular,
- Convivencia eventual,
- Incidente espontáneo o provocado
- Por motivos de trabajo: manejo médico, zootécnico o de sus órganos.

Otros factores de riesgo

Los factores de riesgo no deben ser estimados por si solos como concluyentes para iniciar una profilaxis antirrábica, también se deberá tener presente lo siguiente:

EN CASOS DE RABIA HUMANA

- La transmisión de persona a persona de la rabia no se ha confirmado, excepto en el caso de trasplantes y un caso único de transmisión perinatal probable. Sin embargo, la exposición a una personas con rabia se debe considerar como una ruta teórica de riesgo si la exposición a saliva, lágrimas o tejidos nervioso de la persona con rabia ocurrió durante el período de liberación del virus y si el tipo de contacto o agresión que sufrió la persona sana se categoriza como exposición de riesgo leve o grave de acuerdo a lo establecido en el cuadro 2. Esta evaluación de exposición se debe realizar en los profesionales médicos y personas que pudieron haber tenido un contacto cercano con el caso. Los ejemplos de rutas potenciales de exposición de persona a persona incluyen mordeduras y exposición de la mucosa a materiales

infecciosos durante procedimientos médicos, besos o contacto íntimo.
http://www.who.int/rabies/resources/who_trs_1012/en/

EN PERROS Y GATOS

- Las personas agredidas por perro o gato, en las que no esté comprometida su vida, y que después de transcurridas 72hrs no sea posible identificar y resguardar al animal mediante la búsqueda exhaustiva y documentada en campo, se considerará como desaparecido, por lo que la persona agredida tendrá que iniciar el esquema profiláctico posexposición de acuerdo a lo señalado en los factores de riesgo y dar comienzo a las actividades de control de foco rábico con barrido casa a casa, establecidos en la Guía Técnica respectiva.

EN RESERVORIOS SILVESTRES

- Las personas afectadas por el contacto o agresión por especies silvestres, frecuentemente ignoran el riesgo de enfermar de rabia debido a que carecen de información de cuáles son los reservorios por lo que la difusión del riesgo debe ser una prioridad en las zonas donde estén presentes estos animales ya que la exposición a ellos es considerado de riesgo grave.

MURCIÉLAGOS

- En regiones con presencia de murciélago hematófago la exploración clínica de los pacientes debe procurar siempre la identificación de pequeñas lesiones puntiformes con sangre fresca o coagulada en pabellones auriculares, punta de la nariz, frente, yema de los dedos de manos y pies, así como en tobillos, resultado de una probable agresión que no debe pasar desapercibida ni ser subestimadas, ya que es la causa más frecuente de rabia humana transmitida por esta especie.
- Los murciélagos no hematófagos también son importantes reservorios en la transmisión de la rabia a otros animales y al humano, ya que han sido identificados junto con los hematófagos, como hospederos primarios y vectores para casi todas las especies del virus por lo que ante el contacto o la agresión por estas especies se debe considerar exposición de riesgo grave.

EN RESERVORIOS DE INTERÉS ECONÓMICO

- Los animales doméstico de interés económico no vacunados contra la rabia pueden enfermar de rabia parálitica, comúnmente llamado derriengue, al agredirlos los murciélagos hematófagos, por ello cuando el animal muere, se debe confirmar por el laboratorio respectivo.
- El contacto con el humano lo propicia el desconocimiento de que esos animales padecen la rabia y pueden transmitirla de manera accidental aunado al ignorar los signos de la enfermedad, lo cual puede ocurrir en las siguientes circunstancias:
 - Manipulación del hocico del animal enfermo con mano, antebrazo y/o brazo, lo que facilita el contacto con el virus de la rabia mediante la saliva, incrementando el riesgo al carecer de equipo de protección considerando la posibilidad de la existencia de lesiones con solución de continuidad.

- Manipulación de los despojos del animal fallecido (cabeza, médula espinal, vísceras, secreciones), si existen laceraciones, heridas o solución de continuidad en manos y brazos, o se salpican secreciones en mucosas de la persona que la realiza.
- En estas circunstancias se considera exposición de riesgo grave, por lo que se debe brindar de inmediato la profilaxis antirrábica a las personas afectadas.
- El consumo de carne o leche de un animal rabioso debe evitarse, pero si ocurre, no se indica profilaxis posexposición.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

Se debe tener presente que las personas que han participado en esas situaciones, por lo general no acuden a solicitar atención médica, por lo que para identificarlas será necesario contar con la denuncia y participación de la comunidad y de las organizaciones ganaderas y/o de fomento agropecuario, quienes ante la sospecha de rabia en el animal, deberá notificar de inmediato a la unidad médica más cercana y coordinarse con el personal de salud para la identificación, búsqueda y atención de las personas en contacto.

EN PEQUEÑOS ROEDORES

- Es común recibir en la consulta pacientes que refieren agresiones o contactos fortuitos o involuntarios con pequeños roedores como son: conejos, ardillas, ratas, ratones, hámster, cuyos, etcétera, sin embargo, estudios de laboratorio han demostrado que el virus de la rabia no se transmite en condiciones naturales por estas especies, lo que indica que estos animales no son ni hospederos primarios ni tienen un papel en la epidemiología y la transmisión de la enfermedad por lo que NO requiere iniciar profilaxis antirrábica a la persona agredida.

Estos criterios se esquematizan en el diagrama de flujo: “Atención médica y profilaxis antirrábica humana en los tres niveles de atención, a personas agredidas por animales de cualquier especie sospechosa de padecer rabia”, que se muestra en el **Anexo A**.

VIII. PROFILAXIS ANTIRRÁBICA HUMANA

ESQUEMAS DE INMUNIZACIÓN

Después de brindar la atención médica inmediata de la zona expuesta y valorar cuidadosamente los factores de riesgo para determinar la aplicación de biológicos antirrábicos humanos por el médico del primer nivel de atención, la aplicación de un esquema de inmunización adecuado, eficaz y oportuno inmediatamente después de la exposición, es determinante para evitar la aparición de los síntomas y por tanto la muerte.

La profilaxis antirrábica a humanos deberá administrarse de manera gratuita por cada una de las Instituciones Públicas del Sistema Nacional de Salud a sus derechohabientes, mientras que la corroboración del nivel de protección alcanzado, deberá ser solicitado a la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública de acuerdo a lo establecido en los Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de la Rabia, vigentes, emitidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

ESQUEMA PROFILÁCTICO PREXPOSICIÓN (PrEP)

Se indica a toda persona que tenga un riesgo constante, frecuente o aumentado de exposición al virus de la rabia como consecuencia de su ocupación en los términos que establece la Ley Federal del Trabajo; se especifica de manera especial para personas que laboran en:

- Laboratorios de Salud Pública que manipulan el virus rábico con fines de diagnóstico,
- Laboratorios de investigación o desarrollo que trabajan y están en contacto con el virus rábico,
- Manejo directo de fauna silvestre, incluyendo murciélagos.
- Establecimientos municipales que manejan o tienen contacto directo con perros y gatos o con material biológico para diagnóstico.

Esquema Profiláctico Prexposición, PrEP

- Consiste en administrar por vía intramuscular en la zona deltoides del brazo, solo dos dosis de vacuna antirrábica humana, una dosis los días 0 y 7. Ver Cuadro 5.

Fuente: WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (2017). <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf?ua=1>
WHO. Rabies vaccines: WHO position paper (2018) <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

Cuadro 5. Ejemplo de calendario de inmunización bajo el esquema profiláctico preexposición.

Días del mes en los que se aplicará la vacuna antirrábica humana						
Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
1 "Día 0"	2	3	4	5	6	7
8 "Día 7"	9	10	11	12	13	14

CONSIDERACIONES

Se deberá aplicar PrEP los días 0 y 7 si el personal ocupacionalmente expuesto no tiene antecedentes de protección vacunal previa.

Si el personal ocupacionalmente expuesto sufrió una exposición al virus y no cuenta aún con PrEP o sólo ha recibido una dosis, deberá iniciar la profilaxis antirrábica posexposición de 4 dosis de inmediato como se establece en el Cuadro 6 e incluir IgAH si la exposición es de riesgo grave.

Si el personal sufrió una exposición al virus y cuenta con PrEP previa (2 dosis) se deberá determinar la titulación de anticuerpos para decidir la aplicación de VAH, la IgAH no está indicada en este supuesto.

Aquellos que han recibido PrEP solo el día 0 deben recibir la segunda dosis lo antes posible y dentro de 1 año.

El PrEP no requiere refuerzos anuales después de la aplicación por primera vez del esquema profiláctico preexposición de 2 dosis (0 y 7) o si recibieron del esquema profiláctico posexposición de 4 dosis (0,3,7 y 14).

Fuente: WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (2017).

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf?ua=1>

WHO. Rabies vaccines: WHO position paper (2018) <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

El seguimiento que se debe dar al personal ocupacionalmente expuesto al virus rábico que recibe una PrEP, es el siguiente:

1. Transcurridas dos semanas de la última dosis aplicada al trabajador en riesgo, se deberá realizar la titulación de anticuerpos neutralizantes al virus rábico, mediante una muestra de suero, en la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública de acuerdo a lo establecido en los Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de la Rabia, vigentes, emitidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209372/lineamientos_para_la_vigilancia_de_rabia.pdf.
2. Si el resultado de la titulación de anticuerpos neutralizantes al virus rábico está por debajo de 0.5 UI/ml, se recomienda aplicarle una dosis de refuerzo y repetir la titulación de anticuerpos a las dos semanas siguientes.
3. En caso de continuar registrando títulos por debajo de 0.5 UI/ml, este trabajador en riesgo ya no deberá estar expuesto al virus rábico.
4. Se deberá realizar con periodicidad la evaluación de la titulación de anticuerpos neutralizantes al virus rábico en personas que trabajan con el virus vivo como sigue:
 - a. Personal que trabajan con el virus rábico en laboratorio: Cada seis meses.
 - b. Personal operativo que trabaja diariamente con animales en campo: Cada año.
 - c. Personal que manipula animales de manera ocasional: Cada 2 años.

En todos los casos se deberá aplicar el mismo criterio establecido en el punto dos y tres evitando la aplicación de vacuna antirrábica humana.

http://www.who.int/rabies/PEP_Prophylaxis_guideline_15_11_2013.pdf?ua=1&ua=1&ua=1.

ESQUEMA PROFILÁCTICO POSEXPOSICIÓN (PEP)

La indicación de este esquema será responsabilidad del médico del primer nivel de atención cuando se ha confirmado la exposición al virus rábico resultado de la interacción humano-animal considerando los factores de riesgo mostrados en el apartado VII de esta Guía, así como la categoría de la exposición y los antecedentes bien documentados de inmunización antirrábica previa del paciente, estos últimos resultan de especial relevancia ya que determinan la modalidad de la ministración de la profilaxis.

La importancia radica en que los biológicos empleados en la profilaxis antirrábica humana son altamente efectivos en la prevención de esta enfermedad y cumplen una función específica de protección durante el proceso de entrada del virus al cuerpo y diseminación al sistema nervioso central, de ahí la precisión en su indicación y tiempo de ministración.

Por una parte, la IgAH simultánea a la aplicación de la primer dosis de vacuna e inmediatamente después de la exposición neutraliza el virus rábico en el sitio de la herida en cuestión de horas, lo cual genera protección en los primeros 7 días después del incidente, dando oportunidad de que se generen anticuerpos neutralizantes estimulados por la VAH cuando no hay antecedentes previos de inmunización.

Así mismo, la VAH después de los 7 días de su aplicación en pacientes que la reciben por primera vez, inicia la respuesta neutralizante inducida por los anticuerpos vacunales que junto con las dosis que integran el esquema profiláctico puede persistir por toda la vida (memoria celular) lo cual se corrobora con la titulación de anticuerpos.

Es fundamental documentar en la “Ficha individual de profilaxis antirrábica humana” (**Anexo B**) la aplicación de los biológicos antirrábicos al paciente expuesto para su resguardo en la unidad de salud y por otro lado sensibilizarlo sobre la importancia de conservar la “Cartilla de profilaxis antirrábica humana” para contar con la evidencia de su aplicación en exposiciones futuras.

En virtud de ello, se consideran dos esquemas de profilaxis antirrábica posexposición, uno para pacientes sin antecedentes previos de inmunización y el otro con ellos; Cuadro 6.

ESQUEMA EN PERSONAS SIN ANTECEDENTES DE PROFILAXIS ANTIRRÁBICA PREVIA

Si el paciente en el que se confirma la exposición al virus rábico nunca ha recibido inmunización con vacuna antirrábica previamente, no es posible demostrar alguna evidencia de la inmunización previa y no se puede determinar la titulación de anticuerpos vacunales, o ha recibido menos de 2 dosis, aplica el siguiente esquema:

Esquema Profiláctico Posexposición, PEP "Essen"

- Consiste en administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides, solo **cuatro** dosis de vacuna antirrábica humana los días 0, 3, 7 y 14; conocido como “Esquema Essen”.
- Se aplica con o sin inmunoglobulina de acuerdo a la categoría de exposición (Cuadro 6).

Fuente: WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (2017). <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf?ua=1>
WHO. Rabies vaccines: WHO position paper (2018) <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

ESQUEMA EN PERSONAS CON ANTECEDENTES DE PROFILAXIS ANTIRRÁBICA PREVIA

Si se documenta que el paciente en el que se confirma la exposición al virus rábico ha recibido inmunización con vacuna antirrábica previamente, ya sea profilaxis antirrábica preexposición previa o al menos 2 ministraciones de la vacuna en una profilaxis antirrábica posexposición, debe ministrarse el siguiente esquema (Cuadro 6):

Esquema Profiláctico Posexposición, PEP

"Pacientes con
antecedentes de
inmunización"

- Consiste en administrar por vía intramuscular en el musculo deltoides, unicamente dos dosis de vacuna antirrábica humana los días 0 y 3.
- La inmunoglobulina No esta indicada.

Fuente: WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (2017).

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf?ua=1> WHO. Rabies vaccines: WHO position paper (2018)

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

OBSERVACIONES

Si un individuo tiene una exposición repetida, por misma especie animal u otra, menor a 3 meses después de la exposición anterior, y ha recibido ya una PEP completa, sólo se requiere el tratamiento de la herida; ni la VAH ni la IgAH son necesarias.

Para las exposiciones repetidas, por misma especie animal u otra, que ocurren 3 meses después de la PEP pasada y de por vida, se debe aplicar la PEP programada para individuos previamente inmunizados (2 dosis de refuerzo los días 0 y 3, Cuadro 6); IgAH no se indica.

Importante: Se debe privilegiar la evaluación serológica en los pacientes que refieren antecedentes previos de inmunización atirrábica pero que no muestran eviencia de ello antes de decidir la aplicación de VAH. Si el título de anticuerpos neutralizantes es igual o mayor a 0.5 UI / ml, deberá ser considerado como un paciente con el antecedente vacunal referido y se le aplicará el esquema profiláctico de 2 dosis a fin de potenciar el nivel protector de anticuerpos para la reciente exposición. Si el resultado es menor a 0.5 UI / ml se deberá uniciar el esquema de 4 dosis.

Se deberá aplicar la profilaxis completa con 4 dosis a las siguientes personas:

- A las que hayan recibido profilaxis pre o postexposición con vacunas cuya potencia no se ha comprobado;
- Cuando no se puede garantizar la memoria inmunológica como resultado del VIH u otras causas de inmunosupresión.
- Cuando no exista evidencia documentada de la aplicación previa de VAH y no es posible realizar la titulación de anticuerpos en el paciente.

<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf>

CONSIDERACIONES VAH

La primera dosis debe administrarse lo antes posible después de la exposición

Nunca se debe postergar la aplicación de VAH este o no disponible la IgAH

Se debe suspender PEP cuando se ha documentado que el animal sospechoso es negativo a rabia por laboratorio.

CONSIDERACIONES IgAH

La IgAH se indica solo en pacientes con exposiciones de "RIEGO GRAVE" que no han sido vacunados previamente contra la rabia.

Se administra por **única vez en la vida** al iniciar PEP de riesgo grave o antes del día 7 de iniciada la PEP.

Su aplicación debe ser por infiltración en y alrededor de las heridas y/o arañazos de colmillo por pequeños que estos sean, el sobrante se aplicará por vía IM de acuerdo al apartado IX de esta Guía.

En pacientes con padecimientos inmunodepresores que no cumplen los criterios mínimos de conteo de células CD4, aplicar siempre IgAH tanto en riesgo grave como en el leve y si existe o no antecedentes de inmunización antirrábica.

La aplicación adecuada y oportuna de PEP es eficaz en la prevención de la rabia. Sin embargo, el retraso de su inicio, la atención incorrecta de la herida, heridas inadvertidas y la falta del cumplimiento del programa de inmunización indicado, amenazan su nivel de protección.

Por ello, el médico tratante y el personal de salud del primer nivel de atención deben revisar cuidadosamente la adecuada atención de todas las heridas y arañazos, así como sensibilizar al paciente sobre la importancia de asistir puntualmente a la unidad de salud para recibir el esquema indicado y dar seguimiento a su cumplimiento en las fechas programadas, siguiendo el ejemplo citado en el cuadro 7, mediante la "Ficha individual de profilaxis antirrábica humana" (**Anexo B**); así mismo proporcionará a la persona la "Cartilla de profilaxis antirrábica humana" para registrar la ministración de los biológicos (**Anexo C**).

Cuadro 6. Categoría de exposición y profilaxis antirrábica posexposición recomendada en pacientes de todas las edades **SIN** y **CON** inmunización antirrábica previa.

Categoría de Exposición	Profilaxis Recomendada "SIN inmunización previa"	Profilaxis Recomendada "CON inmunización previa*"	Vía de Administración
Sin Riesgo	- Lavado de la superficie de la piel expuesta, no requiere PEP.	- Lavado de la superficie de la piel expuesta, no requiere PEP.	N/A
Riesgo Leve	- Atención de la herida de acuerdo al apartado VI de esta Guía.	- Atención de la herida de acuerdo al apartado VI de esta Guía.	VAH: IM de acuerdo al apartado IX de esta Guía
	- Inmunización inmediata: <ul style="list-style-type: none"> • Esquema Essen: 4 dosis de vacuna antirrábica humana (VAH) únicamente, distribuidas los días 0, 3, 7 y 14. • <u>La IgAH No está indicada</u> 	- Inmunización inmediata**: <ul style="list-style-type: none"> • 2 dosis de vacuna antirrábica humana (VAH) únicamente, distribuidas los días 0 y 3. • <u>La IgAH No está indicada</u> 	
Riesgo Grave	- Atención de la herida de acuerdo al apartado VI de esta Guía.	- Atención de la herida de acuerdo al apartado VI de esta Guía.	VAH: IM y de acuerdo al apartado IX de esta Guía IgAH: Infiltrar en y alrededor de la herida y/o arañazo de colmillo de acuerdo al apartado IX de esta Guía.
	- Inmunización inmediata: <ul style="list-style-type: none"> • Esquema Essen: 4 dosis de vacuna antirrábica humana, (VAH), distribuidas los días 0, 3, 7 y 14. • Inmunoglobulina Antirrábica Humana (IgAH), 20 UI por Kg de peso, el mismo día que se aplica la primera dosis de vacuna (día 0). 	- Inmunización inmediata**: <ul style="list-style-type: none"> • 2 dosis de vacuna antirrábica humana (VAH) únicamente, distribuidas los días 0 y 3. • <u>La IgAH No está indicada</u> 	

*Con evidencias de PrEP previo o al menos 2 dosis de VAH posexposición PEP, en estos casos IgAH no está indicada.

**La inmunización no está indicada si el paciente recibió PEP completo dentro de los 3 meses previos, solo requiere atención de la herida. Si el tiempo transcurrido es mayor de 3 meses (por todo el tiempo que viva el paciente) se aplica el esquema que se muestra.

Los esquemas que se presentan aplican también en inicios tardíos de la profilaxis antirrábica (≥15 días después de la exposición pero antes del inicio de síntomas).

Fuente: WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (2017). <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf?ua=1> WHO. Rabies vaccines: WHO position paper (2018). <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

Cuadro 7. Ejemplo de calendario a seguir para aplicar esquema Essen de 4 dosis de vacuna antirrábica humana.

Días del mes en los que se aplicará la vacuna antirrábica humana						
Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
1 "Día 0" Dosis 1	2	3	4 "Día 3" Dosis 2	5	6	7
8 "Día 7" Dosis 3	9	10	11	12	13	14
15 "Día 14" Dosis 4	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28 Hasta el "Día 20"
29	30	31	2	3	4	5

- **Día 0.** Corresponde a la primera dosis que se aplica, que preferentemente deberá coincidir con el día en que la persona sufrió el contacto o fue agredida.
- **Día 3.** Sería el miércoles 4, corresponde a la segunda dosis.
- **Día 7.** El domingo 8, corresponde a la tercera dosis de la profilaxis.
- **Día 14.** Es la cuarta y última dosis, según el ejemplo debe aplicarse el domingo 15. no obstante debido a las múltiples circunstancias que puede enfrentar tanto el paciente como el personal de salud en cuanto a la aplicación puntual y oportuna de este esquema se podrá realizar la aplicación de esta 4ª dosis durante el periodo del día 14 hasta el Día 20 como fecha límite, que de acuerdo al ejemplo correspondería al domingo 29

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf?ua=1>.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA APLICACIÓN DEL ESQUEMA PROFILÁCTICO POSEXPOSICIÓN

Esquema en pacientes con VIH y otros padecimientos inmunodepresores

Previo al inicio del esquema, es necesario se consulte y participe el médico especialista en enfermedades infecciosas o un inmunólogo que atienda a esta persona en su enfermedad subyacente para que junto con el médico del primer nivel decidan la aplicación de los biológicos antirrábicos humanos que el paciente necesita recibir de acuerdo a la categoría de exposición, al igual que la medicación para atender su enfermedad subyacente. Para su atención antirrábica se recomienda considerar la estabilidad inmunológica del paciente como sigue:

- En el caso de pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral y se encuentran clínicamente bien e inmunológicamente estables con un porcentaje normal de CD4 > 25% para niños de 5 años de edad, o conteo de células CD4 ≥ 200 células/mm³ si tienen ≥ 5 años de edad, no se consideran inmunocomprometidos por lo que pueden recibir la vacuna contra la rabia como se indica

en el Cuadro 6, ya que se ha demostrado que responden normalmente <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

- Para los individuos inmunocomprometidos como las personas infectadas por el VIH que están recibiendo o no tratamiento antirretroviral, pero no cumplen los criterios mínimos de conteo de células CD4, con categoría de exposición de Riesgo Leve y Riesgo Grave, aplica lo siguiente:
 - Lavado a fondo de la herida de acuerdo al apartado VI de esta Guía.
 - Administración de un esquema Essen completo de vacuna antirrábica, más aplicación de IgAH en todos los casos, incluso si está inmunizado previamente. En este último caso, aplicar un esquema profiláctico de 3 dosis los días 0, 7 y 21 o esquema de 2 dosis los días 0 y 7, con monitoreo de titulación de anticuerpos 2 a 4 semanas después de la primera dosis, para que los médicos tratantes evalúen el nivel de protección alcanzado y determinen el alta sanitaria, la administración adicional de vacuna o la conducta a seguir <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>.

ESQUEMA EN PERSONAS QUE DESVIAN SU CALENDARIO DE INMUNIZACIÓN ANTIRRÁBICA

Cuando se inicia un esquema profiláctico antirrábico posexposición, se ha ratificado previamente la exposición al virus rábico y se ha establecido el esquema que evitará que este paciente desarrolle la enfermedad sensibilizándolo sobre la importancia de dar puntual cumplimiento a las dosis programadas para evitar el fracaso de la profilaxis y por tanto que muera de rabia.

Si el paciente no acude a recibir su esquema en las fechas programadas, se deberá realizar la visita domiciliaria correspondiente para exhortar la continuación puntual de su esquema; si a pesar de ello no es posible continuar el calendario programado, cuando el paciente se presente, se debe ajustar sus calendario de vacunación tomando en cuenta que el esquema recomendado de 4 dosis se debe administrar en el periodo de 14 a 20 días a partir del inicio del esquema como sigue:

- **En el caso de que el paciente falte para la segunda dosis y no ha pasado más de 4 días** de la fecha programada de la aplicación de la segunda dosis, **continuar el esquema** y aplicar el día en que se presente el paciente programando la 3a dosis con un intervalo mínimo de 2 días entre la fecha de aplicación de la segunda dosis y la fecha de programación de la tercera; para programar la aplicación de la 4a dosis deberá considerar un intervalo mínimo de 7 días entre la fecha de aplicación de la tercera dosis y la programación de la 4a.
- **Si el paciente falta para la segunda dosis y han pasado más de 4 días** de la fecha programada de aplicación de la dosis, **reinicia el esquema** y aplicar nuevamente la primera dosis el día en que se presente y programar las siguientes dosis como indica el esquema de 4 dosis (los días 0, 3, 7 y 14).
- **En el caso de que el paciente falte para la tercera dosis, continuar el esquema** y aplicar la dosis faltante el día en que se presente y programar la 4ª dosis con un intervalo mínimo de 7 días entre la fecha de aplicación de la tercera dosis y la programación de la 4a.

- En el caso de que el paciente falte para la 4a dosis, continuar el esquema y aplicar la dosis faltante el día en que se presente.

Las dosis de vacunas programadas, en el caso de no asistencia, deben reanudarse, no reiniciarse y deberán aplicarse siempre en fechas posteriores a las programadas, nunca adelantadas (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1> y [http://portalarchivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/04/Nota-Informativa-N-26 SEI 2017 CGPNI DEVIT SVS MS.pdf](http://portalarchivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/04/Nota-Informativa-N-26_SEI_2017_CGPNI_DEVIT_SVS_MS.pdf)), según el siguiente ejemplo:

Esquema profiláctico posexposición en personas que desvían su calendario de inmunización
Ejemplo de Calendario

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Días para completar el esquema profiláctico posexposición de 4 dosis.	
1			2				3							4								"Cumplimiento recomendado"
1							2		3							4						El paciente falta a su segunda dosis y no han pasado más de 4 días de la fecha programada.
1			2							3								4				El paciente falta a su tercera dosis.
1			2				3														4	El paciente falta a su cuarta dosis.

 Dosis de vacuna antirrábica humana.

**IX. TIPO DE BIOLÓGICOS ANTIRRÁBICOS HUMANOS
Y CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE SU
APLICACIÓN**

Vacuna antirrábica para uso en el humano

Indicaciones: Inmunización activa contra el virus de la rabia.

CLAVE	DESCRIPCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS
020.000.3817.00	<p>SOLUCION INYECTABLE Vacuna derivada de cultivo celular. Cada dosis de 1 ml de vacuna reconstituida contiene: Liofilizado de virus de la rabia inactivado (cepa FLURY LEPC25) con potencia > 2.5 UI cultivados en células embrionarias de pollo. Frasco ampula con liofilizado para una dosis y jeringa prellenada con 1 ml de diluyente.</p>	<p>Intramuscular Por personal médico o de enfermería bajo supervisión del médico.</p> <p>Las vacunas no se deben inyectar en la región glútea.</p> <p>Si se administran 2 o más dosis el mismo día, se deben aplicar en distintos sitios y extremidades.</p> <p>Adultos y niños de ≥ 2 años: En músculo deltoides</p>
020.000.3817.01	<p>SUSPENSION INYECTABLE Vacuna derivada de cultivo celular. Cada dosis de 0.5 ml de vacuna reconstituida contiene: Liofilizado de virus inactivados de la rabia (cepa Wistar PM/WI 38-1503-3M) con potencia > 2.5 UI, cultivado en células VERO. Frasco ampula con liofilizado para una dosis y jeringa prellenada con 0.5 ml de diluyente.</p>	<p>Niños menores de 2 años: En la región anterolateral externa del muslo</p> <p>Dosis en adultos y niños: Profilaxis antirrábica posexposición: 4 dosis de 1 ml o de 0.5 ml según la presentación del producto. La primera dosis tan pronto como sea posible después de la exposición y las siguientes dosis al 3o., 7o., 14o. al 28o. día.</p> <p>Profilaxis antirrábica preexposición a personal en riesgo: 2 dosis de 1 ml o de 0.5 ml, según la presentación del producto los días 0 y 7.</p>
020.000.3818.00	<p>SOLUCIÓN INYECTABLE Vacuna derivada de cultivo celular. Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Preparado en células diploides humanas cepa Wistar PM/W1- 38-1503-3M, con potencia igual o mayor a 2.5 UI. Envase con un frasco ampula y jeringa de 1 ml con diluyente. (1 dosis = 1 ml)</p>	<p>Profilaxis antirrábica preexposición a personal en riesgo: 2 dosis de 1 ml o de 0.5 ml, según la presentación del producto los días 0 y 7.</p>

EFICACIA:

La aplicación de una profilaxis de esta vacuna induce una rápida y alta respuesta neutralizante de la proteína G del virus generando, entre el día 7 y 14 de iniciada la profilaxis, la aparición de anticuerpos vacunales en el suero a concentraciones ≥ 0.5 UI/ml en casi todas las personas sanas, con o sin la administración simultánea de IgAH.

En un estudio citado por la OMS se encontró que en 80% de pacientes vacunados mostraban títulos detectables de anticuerpos vacunales después de 9 años de la vacunación primaria. No se mostraron diferencias significativas asociadas al número de dosis recibidas ni al tiempo transcurrido después de la vacunación primaria.

La memoria inmunológica de las células B inducida por la vacunación parece persistir por toda la vida, así mismo, se ha documentado el eficaz recordatorio de respuesta inmune a las dosis adicionales incluso décadas después de la primera aplicación.

EVENTOS ADVERSOS E INOCUIDAD:

Son inocuas y eficaces, no está contraindicada en niños, ni en mujeres en el periodo de lactancia ni en ninguna etapa del embarazo ya que no es embriotóxica ni teratógena, tampoco en personas inmunocomprometidas o que reciben cloroquina o hidroxiclороquina. Si es posible, en el caso de la profilaxis preexposición, se debe concluir la profilaxis indicada antes de iniciar tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina.

En un 35% a 45% de los vacunados puede haber eritema leve, dolor o tumefacción pasajeros en el sitio de la inyección. Además, en un 5% a un 15% de los vacunados se observan reacciones sistémicas leves (fiebre, cefalea, mareo, adenomegalias, taquicardia, bradicardia, hipertensión, disnea y síntomas del tubo digestivo, todos ellos pasajeros). Raras ocasiones se producen eventos adversos graves, principalmente alérgicos o neurales en los que se incluye el síndrome de Guillén-Barré.

Las verdaderas fallas de la vacuna son extremadamente raras cuando se usan vacunas de cultivo celular de alta calidad junto con una atención pronta y adecuada de la herida, la adherencia a la cadena de frío y el cumplimiento de los calendarios de vacunación. Se informaron fallas en el tratamiento y muerte después del uso de vacunas que no han sido prevaluadas por la OMS y que no cuentan con evidencia de su eficacia.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

No hay contraindicaciones para PEP. La PEP puede administrarse con seguridad a bebés, mujeres embarazadas e individuos inmunodeprimidos, incluidos niños con VIH / SIDA. Se debe administrar según lo indicado por la naturaleza de la exposición en un entorno en el que el personal esté adecuadamente capacitado en su administración y en el manejo de posibles reacciones adversas, como en cualquier otra vacuna. Al igual que en todas las vacunas, los pacientes deben mantenerse bajo supervisión médica durante al menos 15-20 minutos después de su aplicación. Los antecedentes de una reacción severa previa a cualquier componente de una vacuna contra la rabia es una contraindicación para el uso de la misma en PrEP o PEP y el producto de la vacuna debe cambiarse.

Coadministración: Las vacunas contra la rabia se pueden administrar conjuntamente con otras vacunas vivas e inactivadas utilizando jeringas separadas y diferentes sitios de inyección.

http://www.who.int/immunization/documents/Rabies_PP_2010_presentation_ES.pdf
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf?ua=1>
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

INMUNOGLOBULINA ANTIRRÁBICA PARA USO EN EL HUMANO

Indicaciones: Inmunización pasiva contra el virus de la rabia.

CLAVE	DESCRIPCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS*
020.000.3833.00	<p>SOLUCIÓN INYECTABLE</p> <p>Cada frasco ampula o ampolleta contiene:</p> <p>Inmunoglobulina humana hiperinmune antirrábica 300 UI.</p> <p>Envase con un frasco ampula con 2 ml (150 UI/ml).</p>	<p>Infiltración en tejidos blandos o intramuscular</p> <p>Por personal médico o de enfermería bajo supervisión del médico.</p> <p>Las inmunoglobulinas antirrábicas se deben administrar por infiltración en y alrededor de la herida para neutralizar el virus rábico “todavía presente en el mismo” evitando la aplicación vascular y eventos compresivos circulatorios.</p> <p>http://www.who.int/rabies/resources/who_trs_1012/en/</p> <p>En caso de remanente aplicar por vía IM tan cerca como anatómicamente sea posible al sitio de la herida en grupos musculares de las regiones linfáticas.</p>
020.000.3833.01	<p>Envase con una ampolleta con 2 ml (150 UI/ml).</p>	<p>No debe ser aplicada por vía IM a distancia de la herida a menos de que se trate de una exposición ocupacional a través de aerosoles sustentada en la evaluación del riesgo.</p>
020.000.3833.02	<p>Envase con una jeringa prellenada con 2 ml (150 UI/ml).</p>	<p>No se debe exceder la dosis total recomendada.</p> <p>Adultos y niños:</p> <p>Dosis única: 20 UI/Kg de peso corporal.</p> <p>Aplicar simultáneamente el esquema de inmunización activa con VAH.</p>

*Más sobre vía de administración y dosis:

La dosificación de inmunoglobulina se calculará como sigue:

En una persona con 70 Kilogramos de peso se multiplica su peso, 70 por 20 (Unidades Internacionales) = dosis para ese paciente 1,400 Unidades Internacionales. Si la jeringa prellenada contiene 2 ml, cada uno con 150 Unidades Internacionales, es decir 300 por jeringa prellenada, se requieren 5 jeringas prellenadas.

Infiltrar la totalidad de la dosis en y alrededor de la(s) herida(s) si ésta(s) lo permite considerando lo siguiente:

HERIDAS PEQUEÑAS:

Aplicar la cantidad máxima que es anatómicamente factible, evitando el síndrome compartimental, sobre todo en zonas pequeñas del cuerpo con tejido limitado.

HERIDAS GRANDES Y MÚLTIPLES:

Se puede diluir 2 o 3 veces si es necesario con solución salina fisiológica estéril para asegurar la infiltración de todas las heridas.

HERIDAS CERRADAS EN ATENCIONES TARDIAS:

Dividir la dosis de IgAH y aplicar en varios grupos musculares de las regiones linfáticas de ambos lados del plano sagital y transversal, lo más cercanas al sitio en el que se encontraba la herida, es decir, músculos deltoides, parte interna de los muslos y como última opción en los glúteos.

MORDEDURAS Y ARAÑAZOS POR MURCIÉLAGO:

Se debe infiltrar en y alrededor del sitio de la exposición al grado anatómicamente factible.

MUCOSAS SIN HERIDAS:

Enjuagar o instilar con IgAH diluida 2 o 3 veces en solución salina estéril.

- La sutura de heridas se debe retrasar por lo menos 1 hora después de la infiltración de IgAH si esta se encuentra indicada, si es inevitable, las suturas deben estar flojas para permitir su difusión óptima.
- En caso de remanente, aplicar por vía IM tan cerca como anatómicamente sea posible al sitio de exposición en grupos musculares de las regiones linfáticas superior y/o inferior, es decir, músculos deltoides, parte interna de los muslos y como última opción en la región glútea superior.
- La aplicación de la IgAH será siempre en un sitio distinto a donde fue aplicada la VAH ya que puede neutralizar sus efectos hasta en un 15%.

EFICACIA:

La IgAH es una solución concentrada y purificada de anticuerpos, la cual se obtiene a partir de hemoderivados de individuos inmunizados con antígeno rábico. Proporciona inmunidad pasiva neutralizando, con anticuerpos de origen humano, al virus en el sitio de la herida antes de que el sistema inmune pueda responder a la vacuna con la producción de anticuerpos vacunales neutralizantes, por lo que la recomendación de su aplicación es por infiltración en y alrededor de la herida.

La aplicación de la Inmunoglobulina antirrábica humana se hará por única vez en la persona que lo requiera, preferiblemente a la mayor brevedad posible después del inicio de la vacunación “posterior a la exposición” http://www.who.int/rabies/resources/who_trs_1012/en/.

En los casos en que “se conoce tardíamente la necesidad del uso de la IgAH”, o cuando no existe disponibilidad, aplicar la dosis recomendada a no más de 7 días después de la aplicación de la 1ra dosis de vacuna de cultivo celular, o sea, antes de la aplicación de la tercera dosis de la vacuna. “Después de este plazo, la IgAH ya no es

necesaria” porque los anticuerpos vacunales neutralizantes empiezan a aparecer en la circulación <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf> y [http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/04/Nota-Informativa-N-26 SEI 2017 CGPNI DEVIT SVS MS.pdf](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/04/Nota-Informativa-N-26_SEI_2017_CGPNI_DEVIT_SVS_MS.pdf)

En exposiciones subsiguientes ya no se requiere aplicarla salvo que el paciente este inmunosuprimido, ya que al contar con antecedentes de aplicación de VAH (por lo menos 2 dosis) se ha generado memoria inmunológica, por tanto una rápida y eficaz respuesta del sistema inmune alcanzando niveles protectores de anticuerpos vacunales inmediatamente después de la aplicación de dosis adicionales de la vacuna, haciendo innecesaria su aplicación <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1> y http://www.who.int/rabies/resources/who_tr_s_1012/en/.

EVENTOS ADVERSOS E INOCUIDAD:

De los eventos supuestamente asociados a la inmunización con IgAH (ESAVI) se han identificado de manera local dolor y rigidez en el músculo donde fue el sitio de aplicación, esto puede presentarse durante varias horas después de la inyección.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

De la experiencia clínica durante años con el empleo de inmunoglobulinas en el embarazo, no se han derivado síntomas de efecto nocivo sobre el desarrollo embrional y/o fetal por lo que no está contraindicada.

La administración de inmunoglobulina durante el período de lactancia carece de consecuencias negativas para el lactante. Si pueden existir casos en inmunodeprimidos, pero tampoco hay contraindicación, la referencia al especialista es para mantenerlo en observación. No obstante la incorrecta aplicación puede generar reacciones anafilácticas de diversa intensidad.

Interacciones: Los corticoesteroides e inmunosupresores interfieren en la respuesta inmunológica.

X. REGISTRO DE LA ATENCIÓN MÉDICA ANTIRRÁBICA A LA PERSONA EXPUESTA AL VIRUS RÁBICO

La información derivada de la atención médica y antirrábica deberá ser registrada en el SUIVE y los Sistemas de Información Institucionales.

Los casos de rabia humana deben ser registrados por el área de epidemiología en las unidades médicas y notificarlos oportunamente al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, conforme al Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en Humano (http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/27_Manual_Rabiaen_Humano.pdf).

El registro de las muestras positivas a rabia en perros y gatos, se lleva a cabo por los Servicios Estatales de Salud a través del Sistema Nacional de Información en Salud.

Todas las Instituciones Públicas del Sistema Nacional de Salud deben llevar un registro de las personas agredidas. El formato de registro debe especificar la especie agresora, si la agresión ocurrió dentro o fuera del domicilio, la categoría de la exposición, la fecha de inicio de la profilaxis, si fue preexposición o posexposición, si el programa de la profilaxis se aplicó completo o incompleto y el tipo de biológico suministrado.

De igual manera se deberá integrar al expediente clínico de la persona expuesta al virus de la rabia lo siguiente:

Toda atención médica antirrábica debe ser registrada en SUIVE y en los Sistemas de Información en Salud por todas las Instituciones Públicas del Sistema Nacional de Salud

Caso sospechoso en humano	Persona Agredida
<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia y Evolución Clínica, 2. Estudios de laboratorio, 3. Estudio y atención profiláctica de contactos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia clínica y/o nota de evolución 2. Ficha individual de profilaxis antirrábica humana 3. Cartilla de profilaxis antirrábica humana 3. Epi-Rab 4. Paquete Garantizado de Línea de Vida Atención Antirrábica 5. Hoja de lesiones, accidente o violencia 6. Visitas domiciliarias o de seguimiento epidemiológico.

En el caso de pacientes que estuvieron expuestos al virus rábico o que se encuentren bajo el régimen de inmunización antirrábica y que viajan a otra unidad médica, ya sea de otra Entidad Federativa o Jurisdicción, para solicitar la atención médica antirrábica o la administración de una dosis para complementar un esquema previamente iniciado, deberán generarse mecanismos de coordinación entre los prestadores del servicio a fin de:

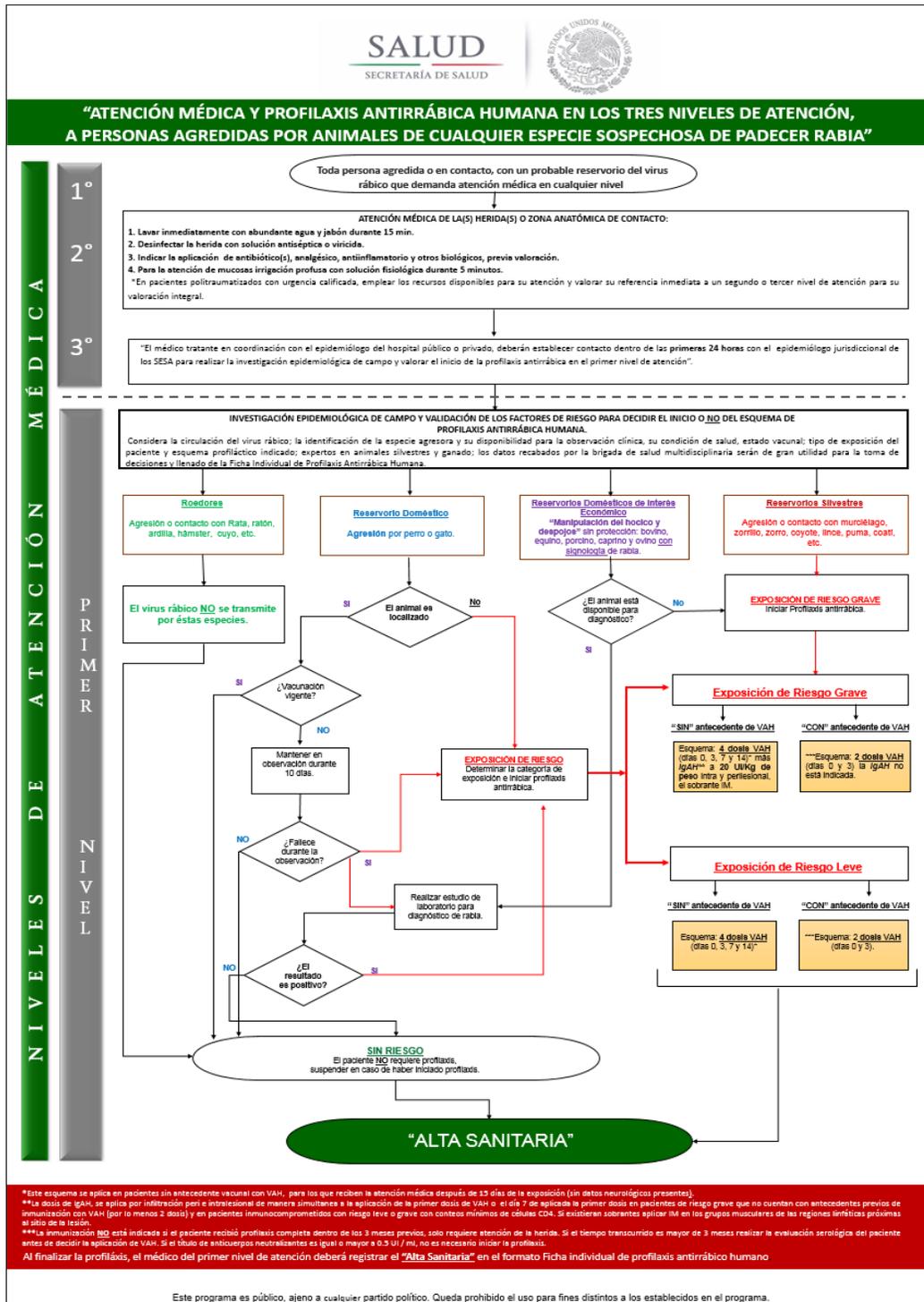
- Realiza la investigación de campo, de tal manera que la unidad responsable de indicar la profilaxis cuente con la información necesaria para evaluar el riesgo, clasificar la exposición y por tanto decidir el tipo de esquema profiláctico que recibirá el paciente. Para evitar la duplicidad del registro de la información solo la unidad que concluya la inmunización deberá efectuar el registro de la persona agredida y de su tratamiento.
- Efectuar la reposición del biológico a quien lo aplica, por parte de la unidad que concluya el esquema indicado, que es quien realizará el registro oficial del paciente.

Recordar:

Solo la unidad que concluya el esquema profiláctico registrará en el Sistema Nacional de Información en Salud al paciente y la atención que le fue brindada

XI. ANEXOS

Anexo A. ALGORITMO: TRATAMIENTO MÉDICO Y PROFILAXIS ANTIRRÁBICA HUMANA EN LOS TRES NIVELES DE ATENCIÓN, A PERSONAS AGREDIDAS POR ANIMALES DE CUALQUIER ESPECIE SOSPECHOSA DE PADECER RABIA.



*Este esquema se aplica en pacientes sin antecedente vacunal con VAH, para los que reciben la atención médica después de 15 días de la exposición (sin datos neurológicos presentes).

**La dosis de IgAH, se aplica por intratecal y/o intravenosa de manera simultánea a la aplicación de la primera dosis de VAH o el día 7 de aplicada la primera dosis en pacientes de riesgo grave que no cuentan con antecedentes previos de inmunización con VAH (por lo menos 2 dosis) y en pacientes inmunocomprometidos con riesgo leve o grave con conteos mínimos de células CD4. Si existieran sobranes aplicar IM en los grupos musculares de las regiones ilíacas próximas al sitio de la lesión.

***La inmunización IgG está indicada si el paciente recibió profilaxis completa dentro de los 3 meses previos, solo requiere atención de la herida. Si el tiempo transcurrido es mayor de 3 meses realizar la evaluación serológica del paciente antes de decidir la aplicación de VAH. Si el título de anticuerpos neutralizantes es igual o mayor a 0.3 UI/ml, no es necesario iniciar la profilaxis.

Al finalizar la profilaxis, el médico del primer nivel de atención deberá registrar el "Alta Sanitaria" en el formato Ficha individual de profilaxis antirrábica humana

Anexo C. CARTILLA DE PROFILAXIS ANTIRRÁBICA HUMANA



CARTILLA DE PROFILAXIS ANTIRRÁBICA HUMANA

EDO: _____		FECHA: _____	
MPIO: _____			
LOCALIDAD: _____		COL./RANCHERÍA _____	
NOMBRE COMPLETO: _____			
CURP: _____			
EDAD: _____			
EN CASO DE SER MENOR DE EDAD, NOMBRE DEL TUTOR: _____			
PESO: _____ Kg		TALLA: _____ cm	
CS: _____		CLUES: _____	
FECHA DE ATENCIÓN MÉDICA: _____			
HORA: _____			
ATENDIDO POR (NOMBRE Y CARGO): _____			
ESPECIE AGRESORA: _____			
TIPO DE INCIDENTE: _____			
SE INDICÓ VACUNACIÓN?		SI	NO
POR QUÉ?			

ENFERMEDADES	DOSIS/FRASCOS	TIPO DE BIOLÓGICO(S)	FECHA DE APLICACIÓN
RABIA (ESQUEMA POSEXPOSICIÓN ESSEN)	DIA 0	IgAH	
	DIA 0	VAH	
	DIA 3	VAH	
	DIA 7	VAH	
	DIA 14 - DIA 28	VAH	
	FECHA DE ALTA SANITARIA:		
RABIA (PREXPOSICIÓN/SO LO VAH)	DIA 0		
	DIA 7		
	FECHA DE ALTA SANITARIA:		
RABIA (EXPOSICIÓN REPETIDA CON INMUNIZACIÓN PREVIA, >3 MESES)	Día 0		
	Día 3		
	FECHA DE ALTA SANITARIA:		

OBSERVACIONES:

Importante: Este documento deberá anexarse, por el personal de salud, a la Cartilla Nacional de Salud del paciente.

ANEXO D. AVANCES EN LA ATENCIÓN MÉDICA DE LA RABIA HUMANA

SOBREVIVIENTES DE LA RABIA Y PROTOCOLOS VIGENTES DE ATENCIÓN

Actualmente los protocolos de atención del paciente expuesto al virus de la rabia están enfocados a brindar una atención preventiva adecuada y oportuna para evitar que las personas enfermen y mueran de rabia, no obstante el mayor reto en el control de esta enfermedad es evitar la muerte de las personas que han carecido de esta atención preventiva y han desarrollado la enfermedad.

Sin embargo, aun hoy en día se debe tener en cuenta que una vez que el paciente ha presentado el cuadro clínico neurológico de la enfermedad, ya no es útil la aplicación de los biológicos antirrábicos y debe ser referido al segundo o tercer nivel de atención para su manejo por el médico especialista quien le proveerá de cuidados y tratamientos que eviten complicaciones y disminuyan el sufrimiento hasta que suceda la muerte.

Si bien se ha documentado la supervivencia en los últimos decenios, particularmente en casos relacionados con las variantes de murciélagos; tras el tratamiento exitoso en el año del 2004 de un adolescente en los EE.UU., con el protocolo de Milwaukee, se ha intentado, aún que con poco éxito, tratar a los pacientes de la rabia tanto en los EE.UU. como en algunos países de América del Sur.

La sobrevivencia de la rabia clínica es extremadamente rara; ha estado bien documentado en 15 casos, aunque con secuelas severas en la mayor parte de esos casos. Sin el apoyo médico intensivo, la muerte ocurre generalmente en el plazo de 2-3 días después de la hospitalización. Por lo que las unidades hospitalarias que atienden el caso clínico deben considerar los cuidados paliativos de los pacientes para disminuir el sufrimiento. Es por ello que aun hoy en día, la profilaxis adecuada y oportuna con biológicos antirrábicos de uso humano, sigue siendo el único método capaz de prevenir de manera efectiva, la muerte por rabia en humanos.

Las investigaciones más recientes dirigidas a la atención médica de paciente expuesto al virus rábico están enfocadas a cumplir el objetivo 3 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de cero muertes humanas por rabia para 2030 en todo el mundo para poner fin a la epidemia de enfermedades transmisibles. Las prioridades incluyen:

- Las recientes actualizaciones sobre la administración de los esquemas PrEP, PEP e IgAH, que se integran a la presente Guía, las cuales tienen como propósito el uso más eficiente, prudente y equitativo de los productos biológicos contra la rabia humana reduciendo los costos de la atención médica antirrábica, las dosis de los biológicos y el tiempo destinado a la atención del paciente, garantizando en todo momento la seguridad y eficacia de la inmunización.
- Las recomendaciones específicas para la inmunización de individuos con exposición repetida, espaciamiento óptimo de PEP y el número de refuerzos a lo largo de la vida, lo cual también se incluye en esta Guía. Además, también se contempla de manera general: el desarrollo de nuevas herramientas para la administración de biológicos, desarrollo de otros biológicos y evaluación de niveles de protección, nuevas vías de administración, desarrollo y validación de esquemas profilácticos posexposición y terapia antiviral para el tratamiento de pacientes con rabia clínica bajo protocolos éticamente aceptados; además de investigaciones sobre la interrupción de la transmisión de la rabia y el control de la rabia silvestre.

https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_docman&view=download&slug=consulta-expertos-oms-sobre-rabia-espanol-0&Itemid=518

XII. GLOSARIO

ALTA SANITARIA: Se denomina a la conclusión de un episodio atendido por personal de salud que incluye la investigación de campo y seguimiento de la profilaxis antirrábica posexposición de un caso sospechoso de rabia humana atendido en el primer nivel de atención, considerado un riesgo para la salud pública.

DESPOJO: Son aquellas partes comestibles que se obtienen de animales de abasto y que no forman parte de la canal.

DUDOSA PROCEDENCIA: Aquello de que procede de un origen desconocido o que pone en duda su origen lícito.

HERIDA DE AVULSIÓN: Herida abierta en el cual además del daño a la superficie externa de la piel, existe un desprendimiento considerable del tejido, quedando por lo general en un tejido colgante o colgajo. Uno de los ejemplos más frecuente en los servicios de urgencias sería el scalp o desprendimiento del cuero cabelludo.

IgAH: Inmunoglobulina Antirrábica Humana.

PROFILAXIS: Se refiere a la aplicación de biológicos antirrábicos humanos para prevenir enfermar de la rabia en las personas que estuvieron expuestas al virus rábico.

SÍNDROME COMPARTIMENTAL: Se produce cuando se acumula líquido a alta presión dentro de un espacio cerrado por fascias (compartimiento muscular), disminuyendo la perfusión capilar por debajo del nivel necesario para la viabilidad de los tejidos. Este aumento de presión compromete la perfusión capilar de los tejidos, pudiendo causar anoxia celular e isquemia muscular, liberándose mioglobina de las células musculares lesionadas.

URGENCIA CALIFICADA: Problema de salud, habitualmente de presentación súbita, que pone en riesgo la vida, órgano o función del paciente y que, por lo tanto, requiere de una atención médica inmediata.

VACUNADOR AUTORIZADO: Persona que cuenta con la autorización oficial para aplicar la vacuna antirrábica canina y felina, ya sea por pertenecer los servicios estatales de salud o por participar como voluntario en las campañas oficiales, masivas y gratuitas de vacunación antirrábica canina y felina de la Secretaría de Salud.

VAH: Vacuna Antirrábica Humana.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez Lucas CH, Vargas Pino F, Baer G, Kuri Morales P, Gutiérrez Cedillo V, Llanas Blanco MA, Hernández Ávila M. Rabies Control in México. Dev Biol Basel 2008; 131:167- 175.
- Broom DM. Welfare, stress and the evolution of feelings, Adv. Anim behav 1998; 27: 371- 403.
- Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Edición 2016. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2016/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf
- Consulta de Expertos de la OMS sobre Rabia. Serie de Informes Técnicos de la OMS. No. 982. https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_docman&view=download&slug=consulta-expertos-oms-sobre-rabia-espanol-0&Itemid=518
- Costa-Orvay JA, Pou I-Fernández J, Mordedura de Perro. Pediatría Rural y Extrahospitalaria. 34 (319): 35 – 39. 2004.
- Documento de posición actualizado de la OMS sobre las vacunas antirrábicas Ginebra, Suiza Agosto de 2010
http://www.who.int/immunization/documents/Rabies_PP_2010_presentation_ES.pdf
- Geretti AM. Rabies. In: Immunization Guidelines for HIV-infected Adults. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, Heyderman D, MacMahon E, et al. British HIV Association Immunization Subcommittee. First edition April 2006.
- Griffin Dr. Animal consciousness, Neurosci Biobehav. Rev. 1985; 9: 615-622.
- Infecciones del Sistema Nervioso: Rabia. Andrés Velasco Villa. UNAM 2011.
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/rabia.html>.
- Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de la Rabia. Rabia-IndRE. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”. Primera Edición. Abril 2017
[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209372/lineamientos para la vigilancia de rabia.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209372/lineamientos_para_la_vigilancia_de_rabia.pdf)
- Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlerttdacha B, Guerra M, et al cols. Human Rabies Prevention – United States, 2008. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity and Mortality Weekly Report (RR-1). 57:1-28. 2008.
- Manteca X. Etología Clínica Veterinaria del Perro y del Gato. 2ª ed., Multimédica: Barcelona, 2002.
- Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en Humano. Dirección General de Epidemiología. Septiembre 2012.
http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/27_Manual_RabiaenHumano.pdf
- McMillan FD. Development of a mental wellness program for animals, JAVMA 2002; 220: 965-975.
- Ministerio da Saude da Brasilia, 2017. Alteração no esquema de profilaxia da raiva humana. Nota Informativa http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/04/Nota-Informativa-N-26_SEI_2017_CGPNI_DEVIT_SVS_MS.pdf
- Ministerio da Saude da Brasilia, 2014. Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf>
- Morton DB. Self consciousness and animal suffering, Biologist, 2000; 47 (2): 77-80.
- Programa de Acción: Rabia 2001 – 2006 <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/rabia.pdf>
- OMS, 2017. Rabia. Nota descriptiva.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/es/>
- Spinelli JS, Enviromental encichmen for laboratory animals, Markuwitz H: JAVMA 1987; 191: 1216-18.

- Use of a Reduced (4-Dose) Vaccine Schedule for Postexposure Prophylaxis to Prevent Human Rabies. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2010, 59:1204. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5902.pdf>
- WHO. Expert Consultation on Rabies: WHO TRS N°1012. Third report http://www.who.int/rabies/resources/who_trs_1012/en/
- WHO. Guide for Rabies Pre and Post Exposure Prophylaxis in Humans. Updated 2013. http://www.who.int/rabies/PEP_Prophylaxis_guideline_15_11_2013.pdf?ua=1&ua=1&ua=1
- WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2017—conclusions and recommendations. In Weekly epidemiological record. 1ST DECEMBER 2017, 92th YEAR, No 48, 2017, 92, 729–748. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf?ua=1>
- WHO. Rabies vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record. 20 APRIL 2018, 93th YEAR No 16, 2018, 93, 201–219 <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>

SALUD

SECRETARÍA DE SALUD

