



GOBIERNO DEL
PARAGUAY

MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA Y
BIENESTAR SOCIAL

Guía Nacional de Normas y Procedimientos

Para la Vigilancia, Prevención y Control
de la Rabia



V Versión | Paraguay 2024

Autoridades Nacionales

Dra. MARÍA TERESA BARÁN WASILCHUK

Ministra de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. JOSÉ ORTELLADO

Viceministro de Rectoría y Vigilancia de la Salud

Dr. MIGUEL OLMEDO

Viceministro de Atención Integral a la Salud y Bienestar Social

Dra. MARÍA ÁGUEDA CABELLO SARUBBI

Directora General de Vigilancia de la Salud

Dra. VIVIANA MARÍA DE EGEA

Directora de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles

Dra. LORENA JARA OROA

Directora del Programa Nacional de Control de Zoonosis y
Centro Antirrábico Nacional

“Este documento se basa en los lineamientos de la Consulta de Expertos de la OMS sobre rabia del año 2018, WHO Technical Report Series, No. 1012”

Revisores

Prof. Dra. María Cristina San Miguel

Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

Dra. Lorena Jara Oroa

Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

Dr. Aurelio Fiori

Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

Lic. Edgar Lorenzo Sanabria

Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

Lic. Leticia Salinas

Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

Dr. Edgar Galeano

Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

Dra. Viviana María de Egea

Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles

Lic. Patricia Galeano

Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles

Dra. Marta Von Horoch

Programa Ampliado de Inmunizaciones

Dra. Claudia Zárate

Instituto de Medicina Tropical

Dr. Fernando Galeano

Instituto de Medicina Tropical

Dr. Augusto Portillo

Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles

Dr. Marco Vigilato

Centro Panamericano de Fiebre Aftosa y Salud Pública Veterinaria

Dr. Romeo Montoya

Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS

Dr. Miguel Cardozo

Instituto de Medicina Tropical

Dr. Nicolas González

Instituto de Medicina Tropical

Dr. Gustavo Benítez

Instituto de Medicina Tropical

Dra. Cristina Vicenti

Instituto de Medicina Tropical

Dr. Silvio Apodaca

Instituto de Medicina Tropical

Dra. Celia Martínez

Instituto de Medicina Tropical

Dra. Dolores Lovera

Instituto de Medicina Tropical

Dr. Aldo Ruíz Díaz

Instituto de Medicina Tropical

Dra. Soraya Araya

Programa Ampliado de Inmunizaciones

Dra. Maria Laura Ruiz Zarate

Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico
Nacional

Editores

Jorge Ibarra

Ernesto Irrazábal

1. INDICE	
2. ACRONIMOS	10
3. INTRODUCCION	11
4. MARCO LEGAL	13
5. OBJETIVO GENERAL	15
6. SITUACION EPIDEMIOLÓGICA DE LA RABIA EN PARAGUAY	15
6.1. Rabia humana.....	15
6.2. Rabia animal.....	16
7. RABIA ENFERMEDAD – AGENTE ETIOLÓGICO	17
7.1. Clasificación y Características de los Lyssavirus.....	17
7.2. Patogenia y cuadro clínico de Rabia humana.....	20
7.3. Mecanismo de Transmisión de la Rabia.....	21
7.4. Periodo de Transmisibilidad.....	22
7.5. Reservorios.....	22
7.6. Diagnóstico de Rabia en el Humano.....	22
7.6.1. Diagnóstico Clínico.....	22
7.6.2. Diagnóstico de Laboratorio.....	22
7.6.3. Diagnóstico diferencial.....	24
7.7. Manejo Clínico de Pacientes con Rabia, Familiares y Personal de Salud.....	24
7.8. Diagnóstico de Rabia en el Animal.....	25
8. PREVENCIÓN DE LA RABIA EN HUMANOS y ANIMALES	26
8.1. <u>En Humanos</u>	26
8.1.1. Procedimiento a seguir frente a un Accidente Potencialmente Rábico (APR).....	26
8.1.2. Categorías y clasificación de la exposición.....	27
8.1.3. Vacunas antirrábicas de uso humano.....	29
8.1.4. Inmunoglobulinas antirrábicas.....	29
8.1.5. Esquema de vacunación Pre-exposición.....	31
8.1.6. Esquema de vacunación Post-exposición.....	31
8.1.7. Esquema de Re-Vacunación.....	32

8.1.8. Esquema de vacunación en pacientes Inmunocomprometidos.....	33
8.1.9. Cuidados de la herida.....	33
8.1.10. Conducta a seguir con viajeros a países afectados de rabia.....	34
8.1.11. Conducta a seguir con el animal agresor.....	35
8.2. <u>En Animales</u>	36
8.2.1. Prevención de la Rabia Animal.....	36
9. MEDIDAS DE VIGILANCIA Y CONTROL DE LA RABIA	36
9.1. Vigilancia Epidemiológica. Definición de casos en Humanos y Animales.....	36
9.2. Definición de Casos y Actividad de Vigilancia.....	38
9.3. Control de foco.....	40
10. ANEXOS	41
10.1. Ficha de Notificación Post-Exposición.....	41
10.2. Fichas de Notificación Pre-Exposición.....	42
10.3. Indicaciones entregadas al Paciente en Consulta.....	43
10.4. Carnet de Vacunación Antirrábica Humana.....	44
10.5. Atención Inicial en todos los casos.....	44
10.6. Algoritmo según categoría I en consulta.....	45
10.7. Algoritmo según categoría de Exposición II ocasionada por perros y/o gatos.....	45
10.8. Algoritmo según categoría de Exposición III ocasionada por murciélagos o animales silvestres.....	46
10.9. Algoritmo en exposiciones por Animales de producción	46
10.10. Toma de muestra para diagnóstico post mortem en seres humanos y animales.....	47
10.11. Transporte de Especímenes.....	47
10.12. Titulación de anticuerpos rábicos.....	47
10.13. Control de focos.....	48

GRÁFICOS

1. Casos de Rabia humana según año de ocurrencia	
1990-2004.....	15
2. Rabia en Caninos según año de ocurrencia.....	16
3. Número de Casos por Rabia en Animales de Producción.....	17

FIGURAS

1. Estructura del virus rábico.....	18
2. Clasificación Mundial, de acuerdo al riesgo de rabia por Países.....	35

TABLAS

1. Virus Rábico. Variantes Antigénicas.....	20
2. Exámenes de diagnósticos estándar para Rabia en humanos.....	23
3. Exámenes de diagnósticos estándar para Rabia en animales.....	25
4. Clasificación de la exposición para animales domésticos (perros y/o gatos).....	28
5. Clasificación de la exposición para animales silvestres murciélagos, zorros o monos.....	29
6. Esquema de vacunación Pre-exposición.....	31
7. Esquema de vacunación Post- exposición.....	31
8. Profilaxis con antecedentes de vacunación antirrábica.....	33
9. Modalidad de vigilancia de los eventos de notificación obligatoria.....	37
10. Flujograma de notificación.....	37
11. Definición de casos de Rabia humana y actividades de vigilancia.....	38
12. Definición de casos de Rabia animal y actividades de vigilancia.....	39
11. CITAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

2. Acrónimos

MSP y BS - Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

DIVET - Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles

DGVS - Dirección General de Vigilancia de la Salud

CEDIVEP - Centro de Diagnóstico Veterinario Privado

PNCZ y CAN - Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

SENACSA - Servicio Nacional de Calidad y Salud Animal

PANAFTOSA - Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

OMSA - Organización Mundial de Sanidad Animal

OMS - Organización Mundial de la Salud

OPS - Organización Panamericana de la Salud

IFD - Inmunofluorescencia Directa

CVS - Challenge Virus Standard

SNC - Sistema Nervioso Central

LCSP - Laboratorio Central de Salud Pública

3. Introducción

La rabia es una enfermedad infecciosa viral, que afecta al Sistema Nervioso Central y con un desenlace fatal cuando se instalan las manifestaciones clínicas específicas. La enfermedad afecta a animales tanto domésticos como silvestres y se propaga a las personas normalmente por la saliva a través de mordeduras o arañazos ⁽¹⁾.

La rabia es una de las enfermedades infecciosas desatendidas (EID) que afecta principalmente a poblaciones vulnerables, de bajo nivel socioeconómico y con difícil acceso a los Servicios de Salud ⁽¹⁾.

La OMS/OPS apoyan y promueven el enfoque colaborativo de “Una salud”, que a escala nacional significa brindar apoyo sostenible y sólido a la prevención coordinada de la enfermedad que tiene repercusiones sobre la salud pública y animal en la interfaz humano y animal ⁽²⁾.

El número de muertes humanas a nivel mundial debido a la rabia mediada por perros se estima en 59 000 anuales ⁽³⁾. La rabia mediada por perros ha sido eliminada de Europa occidental, Canadá, los Estados Unidos de América (EE. UU.), Japón y algunos países de América Latina. Australia y muchas naciones insulares del Pacífico siempre han estado libres de rabia mediada por perros. Dichos países pueden informar casos importados ⁽⁴⁾ e incurrir en gastos para mantenerse libre de la enfermedad, y garantizar la vigilancia de la transmisión endémica en la vida silvestre y / o murciélagos y, para la profilaxis pre y pos exposición para personas que viven o viajan a áreas endémicas de rabia mediada por perros ⁽⁵⁾.

En América Latina y el Caribe el número de casos de rabia humana y canina ha disminuido significativamente como resultado del control sostenido ⁽⁶⁾. En los últimos 5 años, la rabia humana transmitida por perros se informó en Bolivia, República Dominicana, y Haití ⁽⁷⁾. El resto de los Países que presentaron Rabia humana fue por transmisión por otras especies: murciélagos hematófagos y no hematófagos, mangosta, zorros.

La OPS en febrero del año 2019 reconoce en Paraguay, la ausencia de Rabia Humana transmitida por perros desde el año 2004 y el reporte de los últimos casos de rabia canina en el año 2020 y 2023. Situación lograda por las acciones desarrolladas por parte del Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Un país se define como libre de rabia humana cuando:

- No se ha confirmado muerte humana por rabia transmitida por perros durante al menos 24 meses
- Mantiene una vigilancia adecuada de la rabia y
- Demuestra un programa efectivo de control de la rabia en poblaciones humanas y animales ⁽⁸⁾.

Paraguay presenta las condiciones óptimas para alcanzar la calificación de "País libre de rabia humana transmitida por perros", por dos grandes hitos ⁽¹⁾:

- I. Notificación de cero casos confirmados de rabia humana transmitida por perros (variante RABV) en humanos, perros, gatos o cualquier otra especie animal en los últimos 24 meses; y
- II. La confirmación que todo caso positivo autóctono de rabia transmitida por perros, en los últimos años fueron en realidad producto de la transmisión del medio silvestre al medio doméstico productivo, a través de caracterización molecular e investigación epidemiológica.

4. Marco Legal

El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS), como órgano competente para la prestación, regulación y supervisión de los servicios de salud del territorio nacional se rige por un marco jurídico que regula y protege los derechos, facultades y atribuciones de cada sector para garantizar la prestación eficiente de los servicios existentes y los que se incorporen en el futuro. Además de las leyes financieras del Estado, el marco jurídico en que se desenvuelve actualmente el MSPyBS se encuentra enmarcado en la Ley N° 836/80 del Código Sanitario, sus decretos reglamentarios y resoluciones. La reglamentación sobre la Vigilancia Epidemiológica y la obligatoriedad en la notificación en el país cuenta con un historial importante que se remite a la segunda década del Siglo XX con la declaración de la Ley N° 153 del 15 de septiembre de 1915 donde se estableció la “Declaración obligatoria de enfermedades”. Luego de una serie de modificaciones a través de decretos y resoluciones, en el año 1980 se derogó e instauró la nueva Ley N° 836 del Código Sanitario estableciendo las disposiciones legales sobre la notificación de estas enfermedades. En el año 1985 se reglamentó el artículo 28° referente a la obligatoriedad de la notificación y el artículo 37° relacionado con el listado de enfermedades transmisibles. En el año 2005, se cambió la denominación de enfermedad por evento de notificación obligatoria, y se incorporó al sistema la vigilancia de eventos no transmisibles.

- Decreto N° 21376/98, se estableció la Nueva Organización Funcional del MSP y BS. En ella, la Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS) depende en forma directa del Viceministerio.

- Resolución Ministerial S.G. N° 613/99, de fecha 12 de noviembre de 1999, por la cual se establece la Estructura Interna de la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, en su Artículo 1° dice cuanto sigue: Establecer la estructura interna de la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social con las siguientes dependencias 2.5 Programa de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional.

- Resolución del SENACSA N° 2219/15: Que aprueba el “Programa Nacional de Control de la Rabia en Animales Susceptibles”.
- Resolución S.G. N° 399/2022, por la cual se aprueba la Guía Nacional de Vigilancia y Control de los Eventos de Notificación obligatoria de la República del Paraguay, se dispone su implementación y aplicación en todo el territorio nacional, y se abroga la Resolución S.G. N° 026, de fecha 19 de enero de 2016.
- Resolución S.G. N° 057/2023, por la cual se actualiza el listado de evento de notificación obligatoria para la Dirección General de Vigilancia de la Salud y se abroga la Resolución S.G. N° 190 de fecha 15 de marzo de 2013.

5. Objetivo General

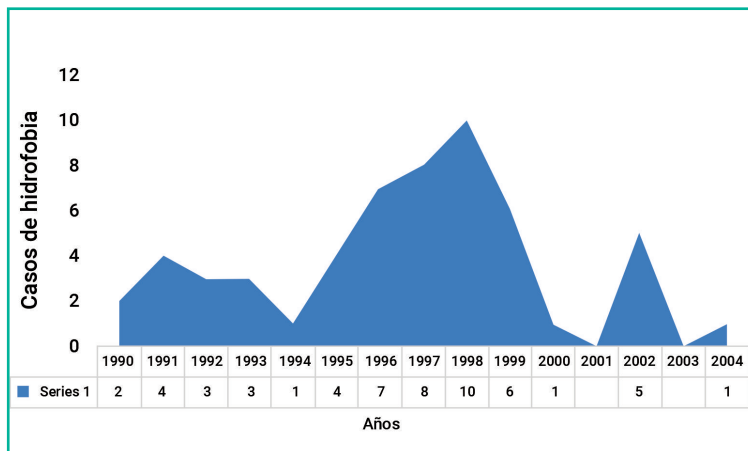
- Proporcionar los lineamientos clínicos y epidemiológicos para la Vigilancia de la Rabia Humana, que permita las intervenciones sanitarias.

6. Situación Epidemiológica de la Rabia en Paraguay

6.1. Rabia Humana

Desde 1990 hasta el año 2004 se han registrado 55 casos de Rabia Humana. A partir de ese año en Paraguay no se han registrado casos de Rabia humana. (Gráfico N°1)

Gráfico N° 1: Casos de Rabia Humana según año de ocurrencia. Paraguay 1990-2004. N=55

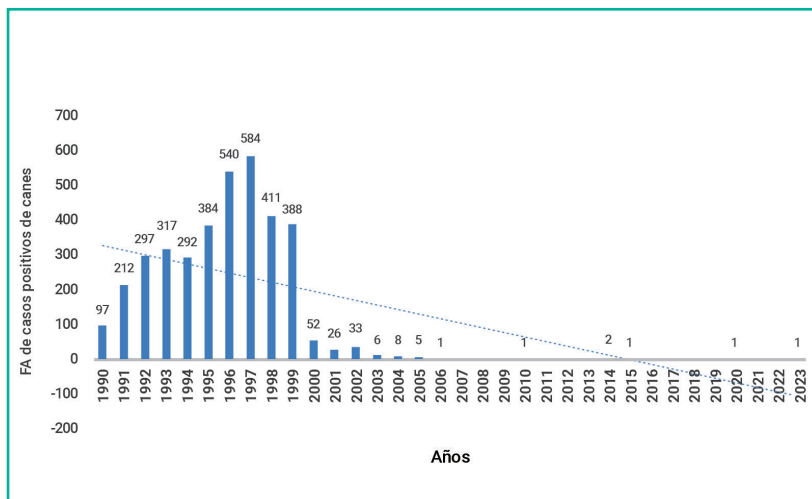


Fuente: PNCZ/CAN

6.2. Rabia Animal

En el decenio de 1990 los casos de rabia canina oscilaron entre 97 a 584 casos por año. A partir del año 2000 hasta el año 2005 entre 52 y 5 casos. Desde allí se presentaron casos esporádicos. En el año 2011 en el Departamento de Caaguazú un caso de rabia canina, variante antigénica: 3 (quiróptero hematófago). Entre los años 2014 y 2015 se registraron tres focos de rabia canina en el Departamento de Boquerón (Chaco Central), que correspondió a la variante antigénica: 2 (cánido silvestre), tipificación genética catalogada como virus autóctono del Paraguay, y transmitido por la variante antigénica: 7 (zorro). En el año 2020 se registró un caso de rabia canina en la ciudad de Mariano Roque Alonso (Departamento Central). Y en el año 2023 un caso de caso de rabia canina en la ciudad de Filadelfia (Departamento de Boquerón), variante antigénica : 2 – cánido silvestre.

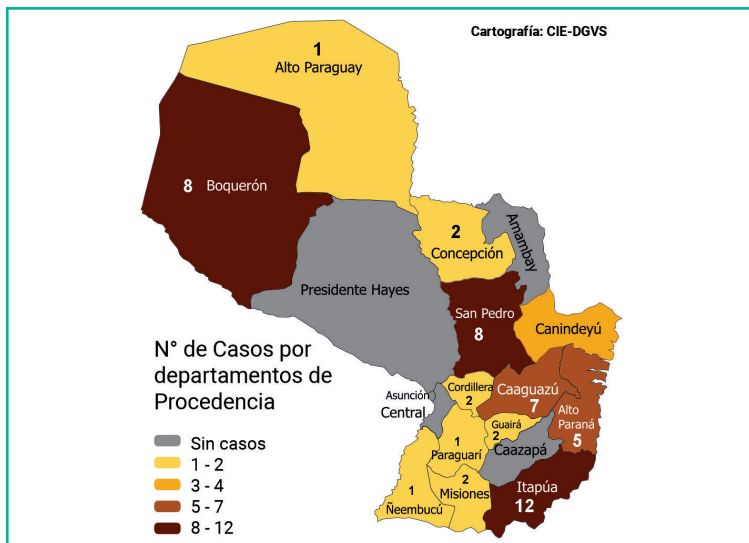
Gráfico N° 2: Rabia en Caninos según año de ocurrencia. Paraguay 1990 - Julio 2023. N=2444



Fuente: PNCZ/CAN

La rabia paralítica bovina se presenta en todos los Departamentos del País, siendo la región oriental de mayor incidencia en los últimos años. (Gráfico N°3)

Gráfico N° 3: Número de Casos de Rabia en Animales de Producción. Paraguay - 2022. N= 55



Fuente: PNCZ/CAN

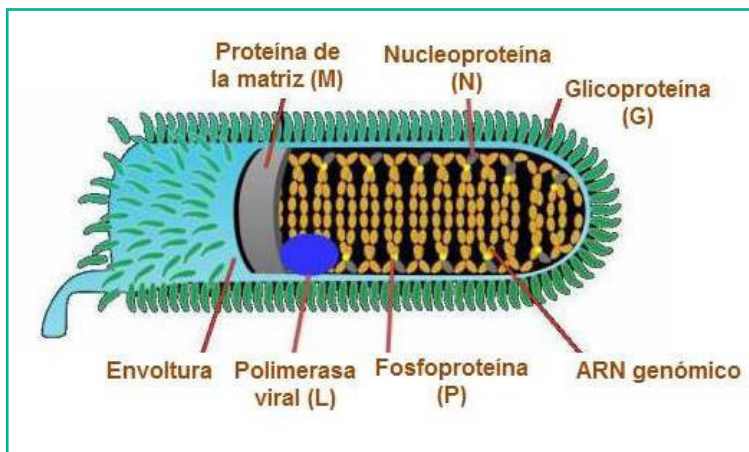
7. Rabia Enfermedad – Agente Etiológico

7.1. Clasificación y características de los *Lyssavirus*

La **rabia humana** es una enfermedad viral caracterizada por una encefalomielitis aguda debido a la infección por el Género *Lyssavirus*. Perteneció al Orden *Mononegavirales*, Familia *Rhabdoviridae* y Genero *Lyssavirus*. El nombre del Género proviene de la mitología griega: *Lyssa* (Aucma) que significa diosa con espíritu de la rabia, la furia, la locura furiosa y el frenesí ⁽⁹⁻¹³⁾.

Es un virus ARN monocatenario no segmentado, de sentido negativo, que codifica las cinco proteínas constituyentes del virión: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), polimerasa (L), proteína de matriz (M) y glicoproteína (G). Ésta última es la que ocasiona la patogenicidad viral y es el antígeno que induce la producción de una respuesta inmune protectora en el individuo vacunado. ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Figura N° 1: Estructura del virus rábico.



Fuente: Adaptado de Chapter 20: Virology. Microbiology and Immunology On-line. Edited by Richard Hunt. University of South Carolina School of Medicine

Hasta la década de 1950, el virus de la rabia fue considerado único. A partir de este año con poca casuística se fueron presentando una creciente variedad de virus “relacionados con la rabia”. El Género *Lyssavirus* se creó bajo los auspicios del Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (CITV). El Género *Lyssavirus* incluye el: Virus de la rabia (genotipo I) y los “virus relacionados con la rabia”, que son los siguientes.⁽²⁰⁾

- » *Virus Del murciélago Nigeria-Lagos (genotipo II)* ⁽¹⁹⁾
- » *Virus Mokola de una musaraña* ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ (genotipo III).
- » *Virus Duvenhage, (genotipo IV) Los virus aislados a partir de murciélagos en Europa desde la década de 1950 estaban relacionados serológicamente al virus Duvenhage* ^(21,22).

El CITV reconoce 12 especies de *Lyssavirus*, basándose en las diferencias genéticas y en la reactividad serológica cruzada, presentando dos filogrupos:

- El filogrupo I comprende las especies del virus de la rabia,

lyssavirus del murciélago europeo tipo 1 y tipo 2, virus Duvenhage, lyssavirus del murciélago australiano, virus Aravan, virus Khujand y virus Irkut.

- El filogrupo II comprende el virus del murciélago de *Lagos*, el virus *Mokola* y el virus del murciélago *Shimoni*.

El virus del murciélago caucásico del oeste, no puede incluirse en los filogrupos anteriores y se sugiere que debe considerarse representativo de un filogrupo independiente III.

Un lyssavirus nuevo del murciélago Bokeloh, aislado recientemente de un murciélago insectívoro (*Myotis nattereri*) en Francia y Alemania, está relacionado filogenéticamente con el *lyssavirus* de tipo 2 del murciélago europeo y con el *virus de Khujand* ^(12,13,23,24).

Los murciélagos son los reservorios y vectores de 12 de las 14 especies reconocidas de *lyssavirus*, mientras que los reservorios del *virus Mokola* y del *lyssavirus de Ikoma* aún no se han determinado.

Las cepas de vacunas disponibles, pertenecen a las especies de virus de la rabia del filogrupo I, son ineficaces contra la infección con *lyssavirus* del filogrupo II ⁽²⁵⁾.

Dentro del mismo Virus de la rabia clásico existen diferencias estructurales en su proteína N (nucleoproteína), que al ser detectadas por anticuerpos monoclonales permiten establecer distintas variantes antigénicas, cada una adaptada a determinados reservorios.

En la tabla N° 1 se presentan las diferentes variantes antigénicas, sus reservorios naturales y el ciclo al que pertenecen. Se debe tener en cuenta que cualquiera de las variantes virales tiene capacidad potencial para infectar a cualquier especie de mamífero.

Tabla N° 1: Virus Rábico. Variantes Antigénicas

Principales Hospederos	Variantes del Virus Rábico
<i>Perro/ mangosta</i>	<i>Variante 1</i>
<i>Cánido silvestre</i>	<i>Variante 2</i>
<i>Vampiro</i>	<i>Variante 3</i>
<i>Tadarida brasilienses</i>	<i>Variante 4</i>
<i>Vampiro</i>	<i>Variante 5</i>
<i>Murciélago <i>Lacurus cinereus</i></i>	<i>Variante 6</i>
<i>Zorro de Arizona</i>	<i>Variante 7</i>
<i>Zorrillo</i>	<i>Variante 8</i>
<i>T. bras. mexicana</i>	<i>Variante 9</i>
<i>Zorrillo baja California</i>	<i>Variante 10</i>
<i>Vampiro</i>	<i>Variante 11</i>

7.2. Patogenia y Cuadro Clínico de Rabia Humana

La Puerta de Entrada del virus rábico es a través de heridas o por contacto directo con las superficies mucosas; no atraviesa piel intacta. El virus tiene la primera replicación en los músculos del sitio de entrada; y avanza a través de los nervios periféricos en forma centrípeta hacia el SNC ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Progresá por transporte axoplásmico retrogrado hacia los ganglios raquídeos dorsales y la médula espinal ⁽²⁵⁻³⁰⁾. En algunas variantes III y IV (murciélago), puede ocurrir propagación viral a través de los nervios sensoriales ^(27, 31, 32).

El periodo de incubación típico es de aproximadamente 40 a 50 días, fueron notificados casos extremos de mayor tiempo. Este Periodo depende de:

- La concentración del virus en el inóculo.
- Las heridas ocasionadas en lugares muy inervados.
- Las heridas muy próximas al encéfalo ⁽²⁷⁻²⁹⁾.

En el Cuadro clínico se describen 3 Fases de la enfermedad: ^(30, 32, 33)

- » **Fase prodrómica:** varía de 3 a 6 días. Puede presentar fiebre persistente que no cede con antipiréticos, alteraciones sensoriales patognomónicas (hormigueos o parestesias) o dolor relacionado con el lugar de la mordedura, malestar general, dolor retro ocular, anorexia, insomnio, cefalea, sensación de angustia, intranquilidad e irritabilidad ^(34,35).
- » **Fase de excitación o nerviosa:** con signos y síntomas neurológicos, duración de 3 a 5 días, continúa la fiebre, se presenta hiperestesia y sialorrea (salivación abundante), posteriormente hay espasmos de los músculos faríngeo y laríngeo, contracciones musculares dolorosas ante la presencia de agua (hidrofobia), a corrientes de aire (aerofobia) y a la luz (fotofobia). Puede presentar agresividad (poco probable), dificultad para la deglución, delirio, alucinaciones y convulsiones. Al examen físico: aumento de reflejos osteo-musculares, de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y salivación, dilatación de la pupila y lagrimeo, con periodos alternados de lucidez.
- » **Fase paralítica o de coma:** Duración de 1 a 2 días, continúa la fiebre, aparecen hemiparesias, parálisis flácida, coma y muerte.

7.3. Mecanismo de transmisión de la rabia ^(33,34)

- » Mordedura y/o arañazo de un animal infectado (con virus en saliva).
- » Contacto de saliva infectada en heridas, rasguños o lesiones pre-existentes de la piel.
- » Contacto de secreciones de animales con rabia en mucosa ocular, nasal o bucal.
- » Aérea (aerosoles), en laboratorios de Rabia, o cavernas de quirópteros. Poco frecuente.

- » Interhumana: a través de trasplante de órganos (córnea). Poco frecuente.

7.4. Periodo de transmisibilidad ^(33,34)

El Periodo de transmisibilidad en perros y gatos, es el periodo de excreción del virus por saliva. Este inicia 2 a 5 días antes de la aparición de los síntomas clínicos y persiste hasta la muerte del animal. Se debe realizar la observación del animal agresor durante 10 días posterior a la exposición.

7.5. Reservorios ^(33,34)

Son las especies involucradas en la cadena epidemiológica: mamíferos de sangre caliente. Perros, gatos, murciélagos, zorros, mapaches, comadrijas, monos, mangosta, suricato, coati, etc.

7.6. Diagnóstico de Rabia en el Humano ^(33,34)

7.6.1. Diagnóstico clínico

Los síntomas específicos de hidrofobia o aerofobia en seres humanos con el antecedente de exposición a un animal probable o confirmado rabioso, proporcionan una sospecha sólida de rabia ⁽³⁶⁻⁴⁰⁾

En ausencia del antecedente de exposición, es poco fiable el diagnóstico clínico. Algunos pacientes pueden presentar un síndrome atípico de parálisis o de tipo Guillain-Barré ⁽⁴¹⁾. La rabia atípica o no clásica se reconoce cada vez más y puede ser responsable de la sub notificación de casos. Estos casos relacionados particularmente con exposición a murciélagos u otros animales silvestres ^(42,43).

7.6.2. Diagnóstico de Laboratorio (Tabla N°2)

a.) *Intra vitam o en vida del paciente*⁽⁴⁴⁾ La sensibilidad de cada técnica para el diagnóstico de la rabia puede ser muy variable dependiendo de la etapa de la enfermedad, el estado inmunológico, la excreción viral intermitente y la formación del personal técnico. Aunque un resultado positivo validado es indicativo de la rabia, un

resultado negativo no necesariamente descarta la infección⁽⁴⁴⁾. Se menciona:

- » Detección de antígeno vírico por Inmunofluorescencia Directa en Impronta de córnea, folículo piloso, saliva, y /o biopsia de piel^(45,46).
- » Detección de Anticuerpos víricos: conversión serológica de anticuerpos en suero sanguíneo eventualmente en LCR (Líquido cefalorraquídeo), ya que pueden aumentar en la fase final de la enfermedad. No es muy frecuente hallarlos.^(11, 28, 30)

b.) Post mortem o después de la muerte⁽⁴⁷⁾

- » Detección de antígeno vírico por Inmunofluorescencia Directa⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ en frotis de tejido cerebral, principalmente asta de Amón, corteza cerebral, cerebelo y bulbo raquídeo.
- » Aislamiento del virus en cultivos de células, y/o inoculación en ratones.

Tabla N° 2: Exámenes de diagnóstico estándar para rabia en humanos.

Momento de la Prueba	Detección de Antígeno		Detección de ARN		Aislamiento del virus		Detección de Anticuerpos	
	Muestra	Prueba	Muestra	Prueba	Muestra	Prueba	Muestra	Prueba
Ante mortem	Folículo de piel o pelo	IFD	Folículo de piel o pelo Saliva Lagrimas LCR	RT-PCR (reacción en cadena de transcriptasa inversa polimerasa)	Saliva Lagrimas LCR	*Inoculación viral en cultivos celulares *Inoculación en ratones	Suero LCR	Neutralización del virus por Ac fluorescentes IFI ELISA
Post mortem	Cerebro Folículo de piel o pelo	IFD	Cerebro Folículo de piel o pelo	RT-PCR	Cerebro	*Inoculación viral en cultivos celulares *Inoculación en ratones	No aplicable	No aplicable

Fuente: WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. 2018.

Paraguay cuenta con Laboratorios que procesan: IFD, Inoculación en ratones, Y neutralización del virus para dosaje de Anticuerpos.

7.6.3. Diagnóstico Diferencial

- » Encefalitis de otras etiologías
- » Epilepsia
- » Mielitis Transversa
- » Poliomielitis
- » Psicosis
- » Síndrome de Guillain - Barré
- » Tétanos

7.7. Manejo Clínico de Pacientes con Rabia, Familiares y Personal de Salud

Los pacientes permanecen conscientes y como tal se dan cuenta de la naturaleza de su enfermedad, suelen estar agitados. Está indicada la sedación e internación preferiblemente en una habitación privada, tranquila sin corrientes de aire, con adecuado apoyo emocional y físico. Las dosis intravenosas repetidas de morfina o benzodiacepinas son eficaces para aliviar la grave agitación, la ansiedad y los espasmos fóbicos. Deben evitarse los procedimientos invasivos.⁽¹⁾

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

El virus rábico está presente en muchos tejidos en las etapas terminales de la enfermedad. Se debe **tener precaución antes de trasplantes de órganos** de personas que han muerto con síntomas y signos neurológicos.⁽⁴⁷⁾

El personal médico y de enfermería, deberá tener las precauciones de rutina, sobre todo durante la intubación y la succión de secreciones. La rabia humana no representa más riesgo que la mayoría de las infecciones bacterianas o virales. Al personal de salud que se considere en situación de riesgo, considerar la administración de vacunación pre-exposición y/ o exposición de acuerdo al caso.⁽⁵¹⁻⁵²⁾

El manejo de los cuerpos de pacientes fallecidos por rabia, a pesar que el riesgo es mínimo, el cuerpo de un paciente muerto por rabia debe ser etiquetado como infeccioso. Aunque la sangre no contiene el virus, este está presente en tejidos y fluidos, tales como los del sistema nervioso central y las glándulas salivales.

El embalsamamiento, autopsia, y la eliminación de tejidos y fluidos corporales deberán eliminarse de la misma forma que se hace para otras enfermedades infecciosas.⁽⁵³⁾

7.8. Diagnóstico de Rabia en el Animal (Tabla N° 3)

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

- » Aumento de salivación. Problemas para deglutir
- » Parálisis
- » Apatía
- » Agresión anormal no provocada (por ejemplo, morder a dos o más personas o animales u objetos inanimados)
- » La **confirmación del laboratorio** deberá realizarse con la prueba de diagnóstico estándar definida por la OMS o la OMSA fundada como OIE.

Tabla N° 3: Exámenes de diagnóstico estándar para rabia en animales.

Momento de la prueba	Detección de Antígeno		Detección de ARN		Aislamiento del virus	
	Muestra	Prueba	Muestra	Prueba	Muestra	Prueba
Post mortem	Cerebro Folículo de piel o pelo	IFD Inmuno histoquímica rápida	Cerebro Folículo de piel o pelo	RT-PCR	Cerebro	*Inoculación viral en cultivos celulares *Inoculación en ratones

Fuente: WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. 2018
Paraguay cuenta con Laboratorios que procesan: IFD, Inoculación en ratones, e inmunohistoquímica.

8. Prevención de la Rabia en Humanos y Animales

8.1. En Humanos

8.1.1. Procedimiento a seguir frente a un Accidente Potencialmente Rábico (APR)

Toda lesión por agresión o contacto a un humano, con un animal potencialmente transmisor de rabia, deberá ser valorada exhaustivamente por un profesional de salud para determinar si hubo exposición al virus de la rabia. (Tabla N° 4 y 5). El Profesional de salud debe comunicar el evento de acuerdo a las normativas vigentes (ver Tabla N° 8, 9, 10, 11 y 12 del Capítulo de Vigilancia) y Ficha de Notificación (Anexo N°1)

- Ante la ocurrencia de un APR, lo primero que se debe verificar es la especie de animal agresor. Y realizar la atención inicial en todos los casos. (Anexo N°5)
- Si el animal es doméstico de compañía (perro, gato) y se encuentra disponible y ubicable, ES OBLIGATORIA la observación clínica del animal, durante un período 10 días a partir de la fecha de la agresión. La observación debe efectuarse cualquiera sea el estado de vacunación del animal y, si no presenta signos o síntomas compatibles con rabia, no hace falta aplicar la vacuna antirrábica al paciente. El paciente deberá concurrir a las consultas solicitadas por el profesional, con la información del estado clínico del animal. (Tabla N°4. Anexo N° 6 y 7). En caso de que el animal presente sintomatología compatible con rabia durante el período de observación, pasa a ser SOSPECHOSO DE RABIA y se deben iniciar el tratamiento al agredido y las actividades de control de foco (Tabla N°4).
- Si es un animal doméstico de compañía con sintomatología compatible con rabia al momento de la agresión, fallecido o es un animal silvestre, pasa directamente a ser SOSPECHOSO DE RABIA, debe iniciar el tratamiento al agredido y las actividades

de control de foco (Tabla N°5. Anexo N°8).

- Si el animal no está disponible, es desaparecido o está muerto, o no se puede analizar en laboratorio por estar el cerebro en malas condiciones, se debe iniciar el tratamiento al agredido y las actividades de control de foco (Tabla N°5).

En caso de muerte del animal, se debe remitir la cabeza del mismo o cuerpo entero (si es un quiróptero o mamífero pequeño) al laboratorio de Diagnóstico de Rabia (PNCZCAN),, donde se tomará la muestra de tejido encefálico para su diagnóstico.

El envío de la muestra debe ser efectuada por el Laboratorio o el veterinario privado, de acuerdo al procedimiento indicado en los Anexos N° 10 y 11. Con el resultado del Laboratorio, se puede CONFIRMAR el caso de rabia animal, concluyendo todas las actividades de control de foco o se DESCARTA el caso.

8.1.2. Categorías y Clasificación de la exposición

En todas las categorías I, II y III (ver tabla N° 4 y 5) es de suma importancia el tratamiento localizado y minucioso de la herida. En la Categoría II el Tratamiento pos exposición dependerá si el animal (perro o gato), es pasible de observación. En categoría III, siempre

Tabla N° 4: Clasificación de la Exposición para animales domésticos: perros y gatos.

Categoría	Características del contacto	Situación del animal	Riesgo de exposición	Medidas profilácticas post-exposición
Categoría I	Tocar o alimentar animales, lamida sobre piel intacta	Indiferente	no exposición	Ninguna
Categoría II	Mordisco, arañazo o erosión leve en piel expuesta, sin sangrado.	Animal pasible de observación SIN signos clínicos sospechosos de rabia*	bajo	Tratamiento local de la herida. Observación del animal por 10 días.
		Animal que no se puede observar (perdido, desaparecido).	moderado	Tratamiento local de la herida. Antibioticoterapia en caso de necesidad Vacuna Antirrábica: 0, 3, 7, 14.
Categoría III	Mordeduras o arañazos transdérmicos o en mucosas. Lameduras en piel lesionada. Contaminación de mucosas con saliva por lamida.	Animal pasible de observación SIN signos clínicos sospechosos de rabia*	moderado	Tratamiento local de la herida. Observación del animal por 10 días. Vacuna Antirrábica: 0 y 3 (lesión en manos, cuello, cabeza, genitales y mucosas). Continuar esquema 7 y 14 según la observación del animal. Inmunoglobulina: NO
		Animal pasible de observación CON signos clínicos sospechosos de rabia. Animal que no se puede observar (perdido, desaparecido).	alto	Tratamiento local de la herida. Antibioticoterapia en caso de necesidad Vacuna Antirrábica: 0, 3, 7, 14. Inmunoglobulina: (lesión en manos, cuello, cabeza, genitales y mucosas)

*Si presenta signos sospechosos de rabia: Considerar de riesgo ALTO.

Tabla N° 5: Clasificación de la Exposición para animales silvestres: murciélagos, zorros, monos.

Categoría	Características del contacto	Situación del animal	Riesgo de exposición	Medidas profilácticas post-exposición
Categoría IV	Mordeduras o arañazos transdérmicos o en mucosas. Lameduras en piel lesionada. Contaminación de mucosas con saliva por lamida.	Indiferente	ALTO	Tratamiento local de la herida. Antibioticoterapia si fuere necesario. Vacuna Antirrábica: 0, 3, 7, 14. Inmunoglobulina

8.1.3. Vacunas Antirrábicas de uso Humano:

En Paraguay, el MSP y BS, a través del Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles y Programa Ampliado de Inmunizaciones (PNEI y PAI), es el ente encargado de la adquisición de las vacunas antirrábicas de uso humano. Son vacunas cultivadas en células VERO inactivadas y con una potencia superior a 2.5 UI por dosis.

Se presenta en frasco de mono dosis de 0.5 ml o 1 ml (lío filizado + solvente)

La administración intramuscular (I.M) en la región deltoides alternando los brazos. En niños menores de 3 (tres) años el sitio de aplicación indicado es la región antero lateral del muslo. No debe ser administrada en la región glútea. Se utiliza un frasco completo independientemente de la edad, sexo y peso del paciente.

Se debe conservar entre 2 a 8 °C, no debe ser congelada.

8.1.4. Inmunoglobulinas Antirrábicas:

* Inmunoglobulinas Homóloga (Ig)

Actualmente Paraguay cuenta con Inmunoglobulina antirrábica homóloga

Se presenta en frasco ampolla de 2 ml con concentración de 150 UI por ml. Total por frasco 300 UI.

Su administración el paso fundamental consiste en: Infiltrar el mayor contenido posible, dentro y alrededor de la herida. Cuando las heridas son extensas, la fracción de Inmunoglobulina a aplicar en la herida puede diluirse con solución fisiológica estéril. La dosis recomendada de inmunoglobulina antirrábica es de 20 UI por kilo peso. Si existiese antecedentes de vacunación no hace falta la aplicación de Inmunoglobulina.

Indicaciones: En exposiciones graves (Ver tabla N° 4 y 5). Aplicar la Inmunoglobulina el día 0 y en el brazo la primera dosis de vacuna; de no disponer en el momento de consulta puede administrarse hasta 7 (siete) días después de la primera dosis de vacuna.

Aunque los efectos secundarios son raros, puede ocasionar:

- a. manifestaciones locales: edema, eritema, induración en el lugar de aplicación,
- b. manifestaciones sistémicas: cefalea, náuseas y/o fiebre. Es importante la observación del paciente como mínimo 1 hora tras la aplicación.

Consideraciones Especiales: No se espera que ocurran efectos dañinos en el transcurso del embarazo para el feto o recién nacido, tampoco en pacientes inmunocomprometidos.

*** Inmunoglobulina (Ig) Heteróloga o Sueros antirrábico heterólogo.**

Las inmunoglobulinas antirrábicas heterólogas para uso humano se obtienen de equinos inmunizados con virus rábico fijo.

Se presenta en frasco ampolla de 10 ml con concentración de 200 UI por ml. Total por frasco 1000UI (es importante verificar la concentración ya que puede variar de acuerdo al Laboratorio productor).

Su administración es de la misma forma que la Ig Homóloga. La dosis recomendada de inmunoglobulina antirrábica heteróloga es de 40 UI por kilo peso. Si existiese antecedentes de vacunación no hace falta la aplicación de Inmunoglobulina.

8.1.5. Esquemas de Vacunación Pre-Exposición

Se indica a personas que, debido al tipo de trabajo, están expuestas a un riesgo alto de exposición al virus rábico. Estos grupos de personas son: veterinarios, biólogos, estudiantes de veterinaria, personal de laboratorio, personal de zoológico, personas que viajan a países endémicos de rabia.

Tabla N° 6: Esquema de Vacunación Pre Exposición.

1ª Dosis	2ª Dosis	Refuerzo
Día 0	Día 7	Una dosis de refuerzo al año de haber completado la vacunación inicial y luego una dosis cada 5 años.

(Ver Anexo N° 2 Ficha de Notificación Pre exposición)

8.1.6. Esquema de Vacunación Post-Exposición

Esquema de vacunación utilizado en aquellas personas con antecedente de exposición tipo II, III y IV (tabla N° 7).

Tabla N° 7: Esquema de Vacunación Post Exposición.

Tratamiento Completo: 4 dosis			
1ra Dosis	2da Dosis	3ra Dosis	4ta Dosis
Día 0	Día 3	Día 7	Día 14

Aunque los **efectos secundarios son raros**, puede ocasionar:

- Manifestaciones locales: dolor, prurito, edema, eritema o induración en el lugar de aplicación,
- Manifestaciones sistémicas: cefalea, náuseas, dolores articulares y/o fiebre. Están descriptas en raras ocasiones eventos adversos graves: alérgicos o neurales.

Si el riesgo lo justifica no hay contraindicaciones para la profilaxis post exposición en lactantes, mujeres embarazadas o personas inmunodeprimidas, incluidos los niños con VIH/SIDA. (Ver Anexo N° 1 Ficha de Notificación Pos exposición)

8.1.7. Esquema de Re-Vacunación

Se considera re-exposición a un nuevo riesgo de exposición según categorías expuestas más arriba, y que tengan el antecedente de haber recibido profilaxis con vacuna antirrábica. **En este caso se indicará una prescripción médica ajustada a sus antecedentes.**

Si se cuenta con un laboratorio especializado en dosajes de anticuerpos para Rabia, no deberá realizarse la aplicación de vacunación a aquellos individuos con un nivel de anticuerpos superior a 0,5UI/ml. El inicio de la vacunación no debe esperar si el dosaje de anticuerpos demorará más de 12 horas.

Tener en cuenta los siguientes conceptos (ver Tabla N°8):

- **No vacunados:** los individuos que no recibieron vacuna anteriormente o que no se conoce el antecedente de aplicación post-exposición.
- **Vacunación incompleta:** esquema con menos de 2 dosis de vacuna.
- **Previamente vacunado:** esquema con por lo menos 3 dosis de vacuna.
- **Vacunación completa:** esquema con 4 dosis (0, 3, 7 y 14) ó Inmunoglobulina + vacuna (0, 3, 7 y 14)

Tabla N° 8: Profilaxis con antecedentes de vacunación antirrábica.

Periodo transcurrido desde el episodio anterior	Vacunación anterior	Manejo
Menos de 15 días	Completa	No indicar vacuna.
	Incompleta	Indicar dosis faltantes.
De 15 a 90 días	Completa	No indicar vacuna.
	Incompleta	Indicar esquema completo de vacuna.
Más de 90 días	Completa	Indicar 2 dosis de vacuna.
	Incompleta	Indicar esquema completo de vacuna.

8.1.8. Esquema de Vacunación en Pacientes Inmunocomprometidos

Se considera como paciente inmunocomprometido a:

- Paciente durante el tratamiento oncológico o recientemente finalizado.
- Paciente trasplantado.
- Paciente bajo tratamiento con corticoides en altas dosis por más de 14 días.
- Paciente con infección por VIH/SIDA que presente un valor bajo de linfocitos CD4.

Cuando sea factible, la respuesta de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia debe determinarse 2 a 4 semanas después de la vacunación para evaluar si se requiere una dosis adicional de vacuna, si el riesgo es considerado grave. (Anexo 12)

8.1.9. Cuidados de la herida

El tratamiento local oportuno de todas las heridas por mordeduras y arañazos es un paso importante en la prevención de rabia. Los procedimientos de primeros auxilios recomendados incluyen el lavado inmediato y completo de todas las heridas con agua y jabón

y la aplicación de povidona yodada. Los ojos y la mucosa deben enjuagarse a fondo con agua.

La sutura secundaria puede realizarse cuando sea necesario. Si no se puede evitar la sutura realizar previamente y minuciosamente la limpieza de la herida. En casos graves infiltrar la(s) herida(s) con Inmunoglobulina, con cuidado de presión excesiva, para evitar un síndrome de compresión⁽²³⁾. Otros tratamientos, como la administración de antibióticos y profilaxis del tétanos, deben administrarse según sea apropiado para heridas potencialmente contaminadas. (Anexo 5)

8.1.10. Conducta a seguir con viajeros a países afectados de rabia

Los viajeros a países y zonas afectados por la rabia deben ser conscientes del riesgo de rabia y de la necesidad de buscar el tratamiento pre exposición antes de concurrir y /o pos exposición si estuvieron expuestos.

Recomendaciones generales:

- Evitar el contacto con animales callejeros o sin dueño, especialmente perros y gatos, y con animales silvestres en libertad o en cautiverio.
- No manipular murciélagos, éstos no deben ser manipulados.
- Los países se clasifican de acuerdo al riesgo de la zona: en bajo, moderado o grave según:⁽⁵⁴⁾

Categoría 1: Sin riesgo: países o zonas sin circulación de virus

Categoría 2: Bajo riesgo, países o zonas donde haya circulación de virus exclusivamente en murciélagos y / o animales silvestres.

Categoría 3: Riesgo moderado, países o zonas donde haya circulación de virus en murciélagos no hematófagos y/o animales silvestres

Categoría 4: Alto riesgo: países o zonas, con virus de la rabia en perros y/o murciélagos hematófagos.

8.2. En Animales

El método más eficiente de evitar la rabia en los humanos es la prevención de la enfermedad en los principales transmisores para el hombre (perros y gatos) mediante la vacunación. Esta medida debe ser complementada con la regulación sobre tenencia de mascotas, control de animales callejeros, educación, comunicación oportuna a la comunidad y legislación para la importación de animales. Recomendar no manipular animales silvestres mantenidos o no en cautiverio.

8.2.1 Prevención de la Rabia Animal

La vacunación antirrábica es de carácter OBLIGATORIO en perros y gatos e incluye el siguiente protocolo:

1ra Dosis	2da Dosis	3ra Dosis	Refuerzo
3 meses de edad	Día 30 de la 1°	A los 7 meses de la 1ra dosis	Revacunaciones anuales

El certificado de vacunación antirrábica extendido y firmado por un profesional veterinario privado habilitado o perteneciente a centros de vacunación públicos oficiales constituye el comprobante del cumplimiento de esta obligación. La vacunación es gratuita en todos los centros oficiales.

9. Medidas de Vigilancia y Control de la Rabia

Las Medidas de vigilancia permiten implementar rápida y oportuna la Prevención y el Control. Las medidas de control permiten limitar los riesgos de transmisión frente a la detección de un caso.

9.1. Vigilancia Epidemiológica. Definición de casos en Humanos y Animales

Dentro de los eventos bajo Vigilancia de la “Guía Nacional de Vigilancia y Control de las enfermedades” del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: Rabia corresponde a Eventos transmisibles Zoonóticos, de Notificación Obligatoria ⁽⁸⁾.

El modo de notificación es individual con ficha epidemiológica específica y de forma inmediata (Anexo N°1)

Tabla N° 9: Modalidad de vigilancia de los Eventos de Notificación Obligatoria -ENO-

Modalidad de Vigilancia			
Modalidad de vigilancia	Humanos		Animales
	Exposición al virus	Enfermedad	
Tipo de Vigilancia	Universal		
Estrategia de Vigilancia	Factores de riesgo	Clínica y Laboratorio	Factores de riesgo para el humano, y clínica y de Laboratorio para animales
Modo, periodicidad, e Instrumentos de Notificación	Individual e Inmediata en Ficha de notificación (Anexo N° 1)	Individual e Inmediata en Ficha epidemiológica	Individual e inmediata en ficha Especifica para casos confirmados, e individual y semanal en planillas de laboratorio para todas las muestras.

Fuente: Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Paraguay, 2022.

Tabla N° 10: Flujograma de Notificación.

Flujograma de Notificación			
Modalidad de vigilancia	Humanos		Animales
	Exposición al virus	Enfermedad	
Flujo de Notificación	De los Servicios de Salud a la UER. La UER notifica a VENOCD de la DGVS y al Programa Nacional de Zoonosis (PNZ).	De los Servicios de Salud a la UER. La UER notifica a CNE de la DGVS y al Programa Nacional de Zoonosis (PNZ). Desde el Laboratorio de Referencia a la DGVS, al PNZ, a la UER y a SENACSA	Se notifica al CNE, al PNCZ y al SENACSA.

Fuente: Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Paraguay, 2022

9.2. Definición de Casos y Actividad de Vigilancia

(Tabla N° 11)

Tabla N° 11: Definición de Casos De Rabia Humana y Actividad de Vigilancia.

Caso	Definición	Actividad de vigilancia
Expuesto al virus rábico	Toda persona con mordedura o lamedura de mucosa o herida producida por un animal silvestre, perros o gatos imposibles de observar, o sospechosos de rabia.	<ul style="list-style-type: none"> • Notificar al Nivel inmediato superior
Sospechoso	Toda persona con sintomatología compatible con rabia humana (excitabilidad, espasmos musculares generalizados, hidrofobia por espasmo de faringe, fotofobia, convulsiones, alteraciones sensoriales e hiperestesia), con antecedente desconocido de exposición a virus rábico.	<ul style="list-style-type: none"> • Notificar al Nivel inmediato superior. • Recolectar muestras del paciente. • Realizar autopsia verbal para caracterización posterior.
Confirmado	Caso sospechoso, en que se demuestre infección por virus rábico a través del estudio por laboratorio o caso sospechoso con antecedentes de exposición a animal rabioso confirmado por laboratorio.	Registrar sistemáticamente el diagnóstico de laboratorio y enlace con información de autopsia verbal. Notificar al nivel inmediato superior sobre un caso confirmado de rabia humana.
Confirmado por Criterio Clínico epidemiológico	Caso sospechoso sin posibilidad de confirmación laboratorial, con antecedente de exposición al virus rábico, en una zona comprobada de circulación viral	Notificar al nivel inmediato superior sobre un caso confirmado de rabia humana.

Fuente: Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Paraguay, 2022.

Tabla N° 12: Definición de casos en Animales y Actividad de Vigilancia.

Caso	Definición	Actividad de vigilancia
Sospechoso	Es todo animal con signos clínicos de rabia: hipersalivación, parálisis, letargo, que agrede sin provocación, que muerde objetos inanimados, vocalización anormal, y actividades diurnas de especies nocturnas.	<ul style="list-style-type: none"> • Notificar al Nivel inmediato superior • Recopilar el historial primario: propietario, estado vacunal, exposición previa, fecha de inicio de los signos. • Recolectar muestras del SNC si fuera posible para el diagnóstico laboratorial.
Probable	Caso sospechoso más un historial de: <ul style="list-style-type: none"> • contacto con animal sospechoso, probable o confirmado de Rabia • animal que muere o desaparece dentro de los 10 días de observación 	Registrar sistemáticamente la información secundaria y enlace a la historia primaria. Notificar al nivel inmediato superior.
Confirmado	Un caso animal sospechoso o probable confirmado en laboratorio <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de antígenos virales en las muestras de tejido cerebral y realización de Inmunofluorescencia directa • Aislamiento de virus en las muestras de tejido cerebral en cultivo celular o en animales de laboratorio. 	Notificar al nivel inmediato superior y búsqueda activa de cualquier exposición humana o animal.
Descartado	Un caso sospechoso o probable que se descarta mediante pruebas de laboratorio o caso sospechoso vivo que superó el periodo de observación de los 10 días.	Cerrar el caso.

Fuente: Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Paraguay, 2022.

9.3. Control de foco

Se entiende por “foco de rabia” al escenario urbano o silvestre con presencia de uno o más casos sospechosos o confirmados de rabia. El “control de foco” se inicia como consecuencia de la notificación de alguno de los casos mencionados; comprende todas las actividades que deben realizarse en el área expuesta a la circulación del virus de la rabia y tiene por objetivo prevenir la aparición de nuevos casos, tanto en humanos como en animales. Si ocurriese un caso de rabia en humanos, perro o gato, se notifica al nivel inmediato superior. Y de allí al Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional donde se definen las acciones inmediatas de manera a intervenir el foco de rabia. Los focos de rabia en otros animales son trabajados conjuntamente con las Unidades Zonales del SENACSA y las Regiones Sanitarias realizando las intervenciones, considerando las personas en riesgo, los caninos y felinos susceptibles del área, y la verificación y tratamiento si fuera necesario de los abrigos de murciélagos existentes en las áreas de focos. (Anexo N°13).

10. Anexos

Anexo 10.1. Ficha de Notificación Post-Exposición

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL		DGVS		MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL	
FICHA DE NOTIFICACIÓN E INVESTIGACIÓN RABIA HUMANA Y EXPOSICIÓN A VIRUS RÁBICO Correo: vigzoocan@gmail.com					
Caso sospechoso por exposición a virus rábico: persona con mordedura o lamedura de mucosa o herida producida por un animal silvestre, perros o gatos imposibles de observar, o sospechosos de rabia. Caso sospechoso de rabia: toda persona expuesta al virus rábico que presente un cuadro clínico neurológico.					
DATOS DEL NOTIFICANTE					
Nombres y Apellidos _____				Fecha de notificación ____/____/____	
Establecimiento _____					
Municipio _____				Dpto. _____	
DATOS GENERALES DEL PACIENTE					
Nombres y Apellidos: _____				Fecha Consulta ____/____/____	
Edad: ____ Años ____ Meses ____ Días Sexo <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M C.I. N° _____					
Fecha de Nacimiento: _____ Dirección: _____					
Dpto. _____				Distrito _____ Barrio _____	
Zona: Urbana <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> País _____				Tel. _____	
Ocupación _____				Etnia: _____	
ANTECEDENTES DE RIESGO Y EXPOSICIÓN AL VIRUS RABICO					
Fecha Exposición ____/____/____ Dpto. _____ Municipio: _____ Barrio: _____					
Lugar de ocurrencia del evento: Calle <input type="checkbox"/> Trabajo <input type="checkbox"/> Hogar <input type="checkbox"/> Otros: _____					
Tipo de Exposición Mordedura <input type="checkbox"/> Arañazo o rasguño <input type="checkbox"/> Lamida <input type="checkbox"/> Otro: _____					
Agresión provocada? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
Tipo de lesión		Profundidad		Localización/es anatómica	
<input type="checkbox"/> Unica <input type="checkbox"/> Multiple		<input type="checkbox"/> Superficial <input type="checkbox"/> Profunda		<input type="checkbox"/> Cabeza, cara, cuello <input type="checkbox"/> Tronco <input type="checkbox"/> Manos, dedos <input type="checkbox"/> Miembros Superiores <input type="checkbox"/> Miembros inferiores <input type="checkbox"/> Lemnias Externos <input type="checkbox"/> Pies, dedos	
La lesión fue a través de la ropa: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
Animal sospechoso Perro <input type="checkbox"/> Gato <input type="checkbox"/> Murciélago <input type="checkbox"/> Ovino <input type="checkbox"/>					
Bovino <input type="checkbox"/> Equino <input type="checkbox"/> Porcino <input type="checkbox"/> Caprino <input type="checkbox"/> Silvestre (Especificar) _____					
Estado del animal Vivo <input type="checkbox"/> Observado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Con signos de rabia <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
Animal vacunado Fecha ____/____/____ Carné <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
Estado del animal Muerto espontáneo <input type="checkbox"/> Sacrificado <input type="checkbox"/>					
Estudio laboratorial IFD N° _____ Resultado: _____					
Inoculación animal N° _____ Resultado _____					
ANTECEDENTES CLINICOS					
Tratamiento de la herida <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Antibióticos <input type="checkbox"/> Cuál? _____ Fecha de inicio toma _____					
Tipo de vacuna _____ Reacción adversa <input type="checkbox"/> Cuál? _____					
Antecedentes vacunal <input type="checkbox"/> SI Fecha ____/____/____ <input type="checkbox"/> NO					
Tratamiento antirrábico					
Vacuna antirrábica humana					
Fecha indicada por Médico		1a. Dosis	2a. Dosis	3a. Dosis	4a. Dosis
Fecha en que se vacunó					
Inmunoglobulina					
Cantidad administrada		Fecha			
Infiltración local		Peso del Pct			
Intramuscular		Lote			
2da. Consulta: Animal vivo <input type="checkbox"/>		Animal sano <input type="checkbox"/>	Animal huido <input type="checkbox"/>	Animal Muerto <input type="checkbox"/>	Alta del animal <input type="checkbox"/>
3ra. Consulta: Animal vivo <input type="checkbox"/>		Animal sano <input type="checkbox"/>	Animal huido <input type="checkbox"/>	Animal Muerto <input type="checkbox"/>	Alta del animal <input type="checkbox"/>
Fecha de alta: ____/____/____					
RABIA HUMANA Y EXPOSICIÓN A VIRUS RÁBICO					
Continuar completando ante sintomatología compatible a un cuadro de RABIA HUMANA					
Fecha inicio síntomas ____/____/____		Fecha 1ª consulta ____/____/____		Lugar _____	
Fecha de hospitalización ____/____/____					
Signos clínicos					
Excitación <input type="checkbox"/>		Cefalea <input type="checkbox"/>	Coma <input type="checkbox"/>	Parálisis simétrica <input type="checkbox"/>	
Angustia <input type="checkbox"/>		Fotofobia <input type="checkbox"/>	Hipersalivación <input type="checkbox"/>	Parálisis ascendente <input type="checkbox"/>	
Hiperestesia <input type="checkbox"/>		Mediastis <input type="checkbox"/>	Parálisis músculos respiratorios <input type="checkbox"/>	Otros: _____	
DATOS DE LABORATORIO RABIA HUMANA					
Fecha toma de muestra ____/____/____					
Detección de antígenos		Resultado		Tipo de muestra	
Serología		Resultado		Cerebro <input type="checkbox"/> Suero <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/>	
				Método <input type="checkbox"/>	
CIERRE DE CASO					
Fecha de egreso ____/____/____		Fallecido <input type="checkbox"/>		Traslado <input type="checkbox"/> Sin informe <input type="checkbox"/>	
Establecimiento de transferencia _____					
Firma del paciente _____			Firma / Registro del médico _____		

Anexo 10.2. Fichas de Notificación Pre-Exposición



Ministerio de
**SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL**



**GOBIERNO
NACIONAL**

*Paraguay
de la gente*



Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional

FICHA DE NOTIFICACION E INVESTIGACION

TRATAMIENTO ANTIRRABICO DE PRE-EXPOSICION

FICHA N° **FECHA:**

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDO:

EDAD: **SEXO:** **C.I.N°:**

DIRECCION:.....

DISTRITO: **BARRIO:** **TELEFONO:**

OCUPACION:

ANTECEDENTE DE TRATAMIENTO ANTIRRABICO PREVIO:

.....

.....

.....

ESQUEMA DE VACUNACION


TIPO DE VACUNA:

	DIA 0	DIA 07
FECHA INDICADA		
FECHA DE APLICACION		

FIRMA DEL PACIENTE

FIRMA DEL MEDICO

Anexo 10.4. Carnet de Vacunación Antirrábica Humana

<p style="text-align: center;">RECOMENDACIONES A SEGUIR</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No abandonar el tratamiento. 2. No realizar deporte o cualquier actividad que demande esfuerzo físico. 3. Evitar la ingestión de alimentos muy condimentados, ají, bebidas alcohólicas o fumar. 4. No someterse a cambios bruscos de temperatura (del frío al calor o viceversa). 5. Si se presenta algún malestar consulte de inmediato al Médico de Servicio. 6. No ingerir "CORTICOIDES". <p>NOTA: Seguir las recomendaciones hasta 48 hs. Después de la última vacuna. En caso de nueva mordedura presentar esta tarjeta.</p>	 <p>Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional</p> <p>CARNET DE VACUNACIÓN ANTIRRÁBICA HUMANA</p> <p>Nombre: _____</p> <p>Edad: _____</p> <p>Dirección: _____</p> <p>Servicio de Salud: _____</p> <p>Región: _____</p> <p>NO ABANDONES EL TRATAMIENTO PORQUE PONES EN PELIGRO TU VIDA</p>																								
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">CONTROL DE TRATAMIENTO ANTIRRÁBICO</div>																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">DOSIS</th> <th style="width: 35%;">FECHA</th> <th style="width: 50%;">FIRMA Y SELLO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>02</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>03</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>04</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SUERO</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DT</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>OTROS</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		DOSIS	FECHA	FIRMA Y SELLO	01			02			03			04			SUERO			DT			OTROS		
DOSIS	FECHA	FIRMA Y SELLO																							
01																									
02																									
03																									
04																									
SUERO																									
DT																									
OTROS																									

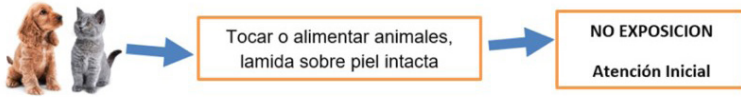
Anexo 10.5. Atención Inicial en todos los casos

ATENCIÓN INICIAL EN TODOS LOS CASOS

- » Lavar la herida con agua y jabón.
- » Si hiciere falta se puede suturar.
- » Considerar el uso de toxoide tetánico y antibióticos.
- » Diligenciar la ficha de notificación y avisar a Epidemiología.

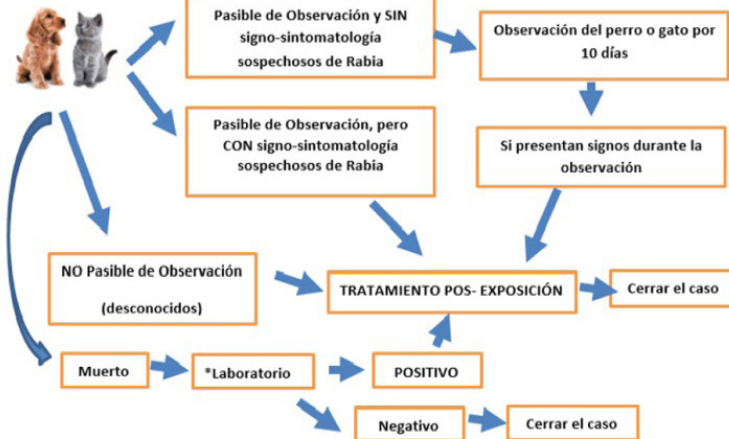
Anexo 10.6. Algoritmo según categoría I en consulta

Algoritmos Segun categoría de Exposición I por Perro y/o Gato (tabla N° 4)



Anexo 10.7. Algoritmo según categoría de Exposición II ocasionada por perros y/o gatos

Algoritmos Segun categoría de Exposición II por Perro y/o Gato (Tabla N° 4)



* Si el animal no está disponible en forma inmediata en laboratorio, iniciar el tratamiento al aerecido hasta su resultado.

Anexo 10.8. Algoritmo según categoría de Exposición III ocasionada por murciélagos o animales silvestres

Algoritmos Segun categoría de Exposición III por Murciélago y/o animales silvestres (mono, zorros, zorrinos) Estos animales **NO SE OBSERVAN**



IMMUNOGLOBULINA + TRATAMIENTO POS- EXPOSICIÓN

- Si es factible el animal se envía al Laboratorio para su confirmación por IFD y aislamiento en animales de Laboratorio.

Anexo 10.9. Algoritmo en exposiciones por Animales de producción

Algoritmos si la exposición es por animales de Producción



Animales de Producción

Se debe realizar una evaluación y anamnesis completa
En caso de contactos directos deberá realizar tratamiento pos exposición

Anexo 10.10. Toma de muestra para diagnóstico post-mortem en seres humanos y animales

El tejido cerebral es la muestra ideal para el diagnóstico post-mortem en los seres humanos y en animales^(49,50,55). Si no se puede realizar una biopsia cerebral, como en los estudios de campo, las muestras de tejido se pueden recoger a través de la ruta transorbital o a través del foramen magnum⁽¹⁾. La conservación en glicerina (a + 4 ° C o -20° C) permite el transporte seguro y estable del material infectado, pero antes del envío^(1,17) debe garantizarse la inactivación viral segura y efectiva. Otros especímenes, tales como la piel y los folículos pilosos obtenidos de la nuca, son también muy sensibles para el diagnóstico post-mortem ^(49,50, 55, 56).

Anexo 10.11. Transporte de especímenes

Los especímenes para el diagnóstico deberán congelarse o refrigerarse; si se envían a temperatura ambiente, deben conservarse en solución salina con glicerina al 50% ⁽⁵⁷⁾.

Si las muestras se almacenan en solución salina con glicerol al 50%, antes de la prueba diagnóstica las muestras deben ser lavadas cuidadosamente a fondo. No se recomienda la congelación y el almacenamiento a largo plazo. A diferencia del procesamiento de tejidos frescos o congelados, la fijación con acetona no se recomienda antes de la prueba de Inmunofluorescencia Directa de las muestras almacenadas en solución salina de glicerol. La elección y la manipulación de los especímenes dependen de la prueba a realizar y de la etapa de la enfermedad ^(48,58).

Anexo N° 10.12. Titulación de Anticuerpos Rábiticos

Las pruebas de neutralización del virus se utilizan para determinar el nivel de anticuerpos protectores en pacientes inmunocomprometidos, para evaluar nuevas vacunas o calendarios de vacunación y para decidir si se debe aumentar la vacunación cuando el nivel de anticuerpos neutralizantes es crítico en función de factores de riesgo individuales. Las muestras posteriores a la vacunación deben analizarse aproximadamente 4 semanas después

de la última aplicación. No se recomienda en forma rutinaria.

Se consideran niveles satisfactorios de Ac para Rabia, los resultados \geq a 0,5 UI/ml en cultivos celulares, o \geq 1:25 por seroneutralización en ratones.

Anexo N° 10.13. Control de Focos

Para la atención de focos de Rabia Bovina y de animales domésticos (perros y gatos) se cuenta con el **Manual de Procedimientos para cada uno**. Es responsabilidad del SENACSA, MSPYBS (PNCZ y CAN y Servicio de salud local) la atención oportuna y eficiente de focos detectados y notificados de Enfermedades Neurológicas compatibles con Rabia. Los siguientes son los pasos a seguir:

1. Vigilancia epidemiológica con fines de determinar la existencia o no de Rabia en zonas peri focales en la especie bovina y en otras especies susceptibles.
2. Detección de bovinos sospechosos de Rabia, para ello realizar la extracción de muestra y envío al Laboratorio.
3. Ante la presencia de un caso positivo se establece:

Murciélago: 200 metros a la redonda del lugar donde ocurrió la exposición; Gato y Perro domiciliarios: 500 metros a la redonda del domicilio y/o del lugar de exposición; Perro no domiciliario: corredor de 100 metros a cada lado del trayecto que haya recorrido el animal; Gato no domiciliario: 500 metros a la redonda del lugar donde ocurrió la exposición, Vacunar los perros y gatos del área definida, siguiendo con la búsqueda de contactos humanos y animales. En cuanto al foco rural, la vacunación de animales susceptibles se realizará por conglomerados, buscando evitar la extensión de la enfermedad a otros lugares y se delimitará si es que el área focal se localiza en una zona urbana marginal, con la cual colinda o existe fácil acceso con otros asentamientos de similares características, donde se presentan condiciones para que el virus de la rabia se transmita de perro a perro. Al considerarse los establecimientos ganaderos aislados de poblaciones colindantes,

se procederá a la vacunación de todos los perros o gatos que vivan en ese núcleo de producción

4. SENACSA: deberá comunicar a los ganaderos, cuyos establecimientos se encuentran dentro del área de influencia del foco.
5. Revacunación a los 30 días (refuerzo) y recomendación de refuerzo anual.
6. Registro de vacunaciones en Unidad Zonal involucrada, con reporte de cantidad de animales vacunados, especies y datos de la vacuna aplicada (marca – serie – fecha de vencimiento).
7. Se establece como cierre del episodio, 60 días después del último caso registrado.
8. De existir personas mordidas o afectadas deberán ser derivadas en la brevedad posible al Centro Asistencial más próximo.

Los datos correspondientes al evento se deben informar a través del Sistema de Información Sanitaria Animal (SISA) del SENACSA sobre: animales susceptibles expuestos, total de muertos, total de vacunados, total de revacunados y cierre de episodios entre otras informaciones.⁽⁵⁹⁾

11. Citas Bibliográficas

1. WHO.int [Internert]. Ginebra: WHO; 2019 [actualizado 27 Set 2019; citado 12 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rabies>.
2. WHO Expert Consultation on Rabies, third report. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO Technical Report Series, No. 1012). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Carrara P, Parola P, Brouqui P, Gautret P. Imported human rabies cases worldwide, 1990–2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2209.
4. Cliquet FE, Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? *Didcot: Taylor & Francis*; 2014;905–8.
5. Vigilato MA, Clavijo A, Knobl T, Silva HM, Cosivi O, Schneider MC et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. *Phil Trans R Soc London B Biol Sci*. 2013;368(1623):20120143.
6. Human rabies: 2016 updates and call for data. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(7):77–86.
7. Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Paraguay: Dirección General de Vigilancia de la Salud Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. 2015. Disponible en: <http://www.vigisalud.gov.py/files/guiaNacional/Guia-Vigilancia-2015.pdf>
8. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003709.
9. Fraser GC et al. Encephalitis caused by a lyssavirus in fruit bats in Australia. *Emerging Infectious Diseases*, 1996, 2:327–331.
10. Kuzmin IV et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Research*, 2003, 97:65–79
11. Kuzmin IV et al. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the Lyssavirus genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. *Virus Research*, 2005, 111:28–43.
12. Freuling C et al. Novel lyssavirus in a Natterer's bat (*Myotis nattereri*), Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17:1519–1522.
13. Marston DA et al. Ikoma lyssavirus: identification of a highly divergent novel lyssavirus in an African civet (*Civettictis civetta*). *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18:664–667.

14. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost-effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1307–17.
15. Tepsumethanon V, Wilde H, Meslin FX. Six criteria for rabies diagnosis in living dogs. *J Med Assoc Thai.* 2005 Mar 1;88(3):419–22.
16. Graham SC et al. Rhabdovirus matrix protein structures reveal a novel mode of self-association. *PLoS Pathogens*, 2008, 4: e1000251.
17. Ge P et al. Cryo-EM model of the bullet-shaped vesicular stomatitis virus. *Science*, 2010, 327:689–693.
18. Boulger LR, Porterfield JS. Isolation of a virus from Nigerian fruit bats. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1958, 52:421–424.
19. Shope RE et al. Two African viruses serologically and morphologically related to rabies virus. *Journal of Virology*, 1970, 6:690–692.
20. Meredith CD, Rossouw AP, van Praag Koch H. An unusual case of human rabies thought to be of chiropteran origin. *South African Medical Journal*, 1971, 45:767–769.
21. Schneider LG, Barnard BJH, Schneider HP. Application of monoclonal antibodies for epidemiological investigations and oral vaccination studies: I. African viruses. In: Kuwert E et al., eds, *Rabies in the tropics*. Berlin, Springer-Verlag, 1985:49–53.
22. Wiktor TJ, Koprowski H. Monoclonal antibodies against rabies virus produced by somatic cell hybridization: detection of antigenic variants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1978, 75:3938–3942.
23. Picard-Meyer E et al. Decouverte d'une chauve-souris de Natterer infectée par un lyssavirus Bokeloh en Moselle en 2012. *Bulletin Épidémiologique Santé animale, Alimentation*, 2012, 55:25 (<http://www.anses.fr/bulletin-epidemiologique/>).
24. Ugolini G. Use of rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections: implications for the understanding of rabies pathogenesis. *Developments in Biologicals (Basel)*, 2008, 131:493–506.
25. Ugolini G. Advances in viral transneuronal tracing. *Journal of Neuroscience Methods*, 2010, 194:2–20.
26. Ugolini G. Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. *Advances in Virus Research*, 2011, 79:165–202.
27. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurology*, 2002, 1(2):101–109.

28. Hemachudha T et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 2013, 12(5):498–513.
29. Klingen Y, Conzelmann KK, Finke S. Double-labeled rabies virus: live tracking of enveloped virus transport. *Journal of Virology*, 2008, 82(1):237–245.
30. Hemachudha T et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. *Journal of Neurovirology*, 2005, 11(1):93–100.
31. Morimoto K et al. Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in North America. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1996, 93(11):5653–5658.
32. Hemachudha T et al. Rabies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2006, 6(6):460–468.
33. Mitrabhakdi E et al. Difference in neuropathogenetic mechanisms in human furious and paralytic rabies. *Journal of Neurological Science*, 2005, 238(1–2):3–10.
34. Dumrongphol H et al. Alteration of muscarinic acetylcholine receptors in rabies viral-infected dog brains. *Journal of Neurological Science*, 1996, 137(1):1–6.
35. Hemachudha T, Phuapradit P. Rabies. *Current Opinions in Neurology*, 1997, 10(3):260–267.
36. Burton EC et al. Rabies encephalomyelitis: clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients. *Archives of Neurology*, 2005, 62(6):873–882.
37. Maier T et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(8):1112–1119.
38. Shantavasinkul P et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(1):77–79.
39. Human rabies—Minnesota, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57(17):460–462.
40. Barrat J et al. Rabies diagnosis. *Developments in Biologics (Basel)*, 2006, 125:71–77.
41. Dacheux L et al. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4: e765.
42. Durr S et al. Rabies diagnosis for developing countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(3):e206.
43. Laothamatas J et al. MR imaging in human rabies. *American Journal of Neuroradiology*, 2003, 24:1102–1109.

44. Dacheux L et al. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e765.
45. Wasniewski M, Almeida I, Baur A, Bedekovic T, Boncea D, Chaves LB et al. First international collaborative study to evaluate rabies antibody detection method for use in monitoring the effectiveness of oral vaccination programmes in fox and raccoon dog in Europe. *J Virol Methods*. 2016;238:77–85.
46. Manalo DL, Yamada K, Watanabe I, Miranda ME, Lapiz SM, Tapdasan E et al. A comparative study of the rabies and the virus-neutralizing test (rffit) for the estimation of anti-rabies-neutralizing antibody levels in dog samples. *Zoonoses Public Health*. 2017;64(5):355–62.
47. Wacharapluesadee S, Hemachudha T. Ante- and post-mortem diagnosis of rabies using nucleic acid-amplification tests. *Expert Review of Molecular Diagnosis*, 2010, 10(2):207–218.
48. Orciari LA, Rupprecht CE. Rabies. In: Versalovic J et al., eds. *Manual of clinical microbiology*, 10th ed. Washington DC, ASM Press, 2011:1470–1478. 7.
49. WHO collaborating centres database and portal. Geneva, World Health Organization (<http://apps.who.int/whocc/>).
50. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*, 6th ed. Paris, World Organisation for Animal Health, 2011 (<http://www.oie.int/international-standardsetting/terrestrial-manual>).
51. Jackson AC. Therapy of human rabies. *Advances in Virus Research*, 2011;79:365–375. 4. Srinivasan A et al. Transmission of rabies from an organ donor to four transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:1103–1111.
52. Lindqvist O, Lunquist G, Dickman A, Bükki J, Lunder U, Hagelin CL et al. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med*. 2013;16(1):38–43.
53. Daher ED, Júnior S, Ferreira MT, Barros FA, Gurgel TM, Patrocínio RM. Renal involvement in human rabies: clinical manifestations and autopsy findings of nine cases from northeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005;47(6):315–20.
54. Petersen BW, Rupprecht CE. Human rabies epidemiology and diagnosis. In: Tkachev S, editor. *Non-flavivirus encephalitis*. InTech; 2011. doi: 10.5772/21708.
55. Fooks AR et al. Emerging technologies for the detection of rabies virus: challenges.
56. Dacheux L et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47(11):1410–1417.

57. Guidance on the regulations for transport of infectious substances 2007–2008. Geneva, World Health Organization. (www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_EPR_2007_2cc.pdf).
58. Coertse J et al. A case study of rabies diagnosis from formalin-fixed brain material. *Journal of the South African Veterinary Association*, 2011, 82(4):250–253.
59. <https://www.mspbs.gov.py/portal/21814/situacion-de-rabia-en-paraguay.html>

ISBN: 978-99925-11-35-0



9 789992 511350

ASUNCIÓN, PARAGUAY
AÑO 2024