

The background of the cover features silhouettes of various animals, including a large dog on the left, a cat on the right, and several smaller dogs and cats scattered throughout the lower half. The text is centered within a white-bordered box.

GUÍA

PARA LA PREVENCIÓN,
VIGILANCIA Y CONTROL DE
LA RABIA EN ARGENTINA

REPÚBLICA ARGENTINA
2018

GUÍA

**PARA LA PREVENCIÓN,
VIGILANCIA Y CONTROL DE
LA RABIA EN ARGENTINA**

REPÚBLICA ARGENTINA
2018

AUTORIDADES

PRESIDENTE DE LA NACIÓN

Ing. Mauricio Macri

MINISTRA DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN

Dra. Carolina Stanley

SECRETARIO DE GOBIERNO DE SALUD

Dr. Adolfo Rubinstein

SECRETARIO DE PROMOCIÓN DE LA SALUD, PREVENCIÓN Y CONTROL DE RIESGOS

Dr. Mario Sergio Kaler

SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES COMUNICABLES E INMUNOPREVENIBLES

Dra. Miriam Burgos

DIRECTORA NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA Y ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DE SALUD

Dra. Patricia Angeleri

EQUIPOTÉCNICO

MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Cristián Biscayart
Natalia Casas
Celeste Castillo
Daniel Cisterna
Natalia Ferro
Carlos Giovacchini
Christian Hertlein
María del Valle Juárez
Eugenio Mirkin

MINISTERIO DE AGROINDUSTRIA - SERVICIO NACIONAL DE SANIDAD Y CALIDAD AGROALIMENTARIA

Andrea Marcos
Juan Rodríguez Eugui
Susana Russo
Gabriel Russo

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Jorge Bolpe
María E. Cárdenas
Gustavo Martínez
Guadalupe Piccirilli
Daniel Simón

MINISTERIO DE SALUD DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

Fernando Beltrán
Gabriel Cicuttin
Silvia Cosido
Adriana Faigenbaum
Guillermo Guido
Federico Gury Dohmen
Eugenia Langan
José Luis Molina

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA

Laura López

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE CHACO

Mariela Fabiani

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE JUJUY

Silvia Frison
Natalia Rivero Matas

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE TUCUMÁN

Fernando Hilal

Néida Ocaranza

Sebastián Rivadeneira

MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE NEUQUÉN

Claudio Bruzoni

Ignacio Cannevari

Juan Pablo DallaVila

Adriana Feltri

Marcelo Infante

Soledad Rey

Irene Roccia

Gustavo Sangüesa

Gabriel Scodelari

COLABORADORES

Héctor Bergagna

Carlos Mena Segura

Liliana Ramayo

Raúl Forlenza

Mabel Nogueras

Jorge San Juan

Contacto: zoonosis@msal.gov.ar

CONTENIDO

1 INTRODUCCIÓN	11
2 RABIA: GENERALIDADES	12
AGENTE ETIOLÓGICO: CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA	12
GENOTIPOS Y CICLOS VIRALES EN EL MUNDO	13
GENOTIPO, VARIANTES Y CICLOS EN ARGENTINA	15
MECANISMOS DE TRANSMISIÓN	18
PATOGENESIS	18
PERÍODO DE INCUBACIÓN	19
INMUNIDAD	19
CUADRO CLÍNICO	19
3 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE RABIA EN ARGENTINA	25
RABIA ANIMAL	25
RABIA HUMANA	27
4 VIGILANCIA, PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA RABIA	28
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA	29
NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ASOCIADOS A RABIA ANIMAL	30
NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ASOCIADOS A RABIA HUMANA	31
MEDIDAS DE PREVENCIÓN	33
PREVENCIÓN DE LA RABIA ANIMAL	33
Vacunación antirrábica	33
Control poblacional	36
Educación para la salud	37
Legislación para la importación de animales	37
Prevención en animales de importancia económica	38
PREVENCIÓN DE LA RABIA HUMANA	38
Vacunas antirrábicas de uso humano	39
MEDIDAS DE CONTROL DE LA RABIA	40
Procedimientos a seguir frente a un APR	41
Control de foco	43
Procedimiento a seguir con los animales contactos	44
5 RABIA PARESIANTE	54
6 EVALUACIÓN DE PROGRAMAS ANTIRRÁBICOS	58
REFERENCIAS	60
ANEXOS	65

PRESENTACIÓN

La importancia de la rabia para la salud pública, tanto en Argentina como en el mundo, radica en la alta letalidad que presenta la enfermedad.

Aunque en los últimos tiempos se ha logrado en Argentina una importante reducción de los casos de rabia animal, su vigilancia y control siguen teniendo relevancia por la gravedad del evento. Es por esto que se debe incentivar la vigilancia e investigación epidemiológica con el objeto de lograr una constante actualización de la normativa y de su difusión.

Un caso de rabia humana representa una debilidad en el sistema de salud debido a que existen herramientas para prevenir la enfermedad. Por ello, se deben intensificar las acciones de vigilancia en los ciclos aéreos y terrestres mediante una correcta identificación de los mismos; también se debe aplicar una adecuada estrategia de inmunización en personas y particularmente en animales en riesgo, ya que éstos son la principal fuente de infección para el hombre.

El objetivo principal en la región de las Américas es la eliminación de la rabia humana transmitida por el perro.

Esta Guía se propone generar un marco de referencia para quienes ejercen actividades en los programas de vigilancia, diagnóstico, prevención y control de la rabia en Argentina, siendo su objetivo brindar una herramienta que permita orientar dichas acciones.

INTRODUCCIÓN

La rabia es una zoonosis de origen viral que afecta al sistema nervioso central (SNC) de todas las especies de mamíferos, incluido el hombre, que en la gran mayoría de los casos presenta desenlace fatal.

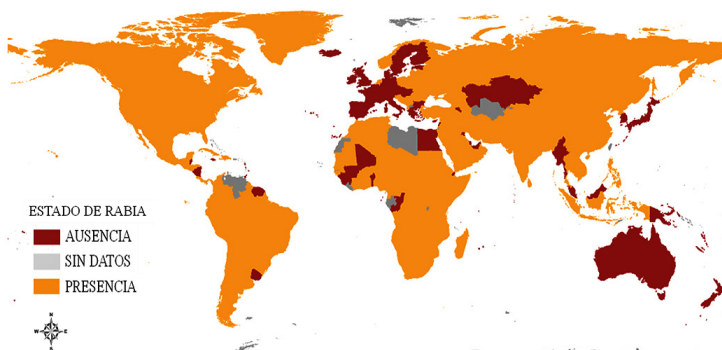
Está distribuida en todo el mundo y es la responsable de la muerte de más de 60.000 personas por año. Aunque se considera que hay un importante sub-registro, la mayoría de los casos tienen lugar en África y Asia, con diferentes grados de control en el resto del mundo.

La figura 1 muestra la distribución de la rabia terrestre en el año 2012, se puede observar la presencia de países afectados y libres. Si se suma la distribución de la rabia aérea, todos los países, salvo Nueva Zelanda, están afectados.

Se considera una enfermedad emergente porque ha reaparecido con nuevos genotipos virales.

Es una enfermedad inmunoprevenible, tanto en animales como en humanos, y es precisamente la inmunización el factor fundamental para su control.

Figura 1. Presencia de rabia terrestre por país. 2012.



Fuente: Pérez de Diego AC, Vigo M, Monsalve J, Escudero A. The One Health approach for the management of an imported case of rabies in mainland Spain in 2013. EuroSurveill. 2015; 2016



2

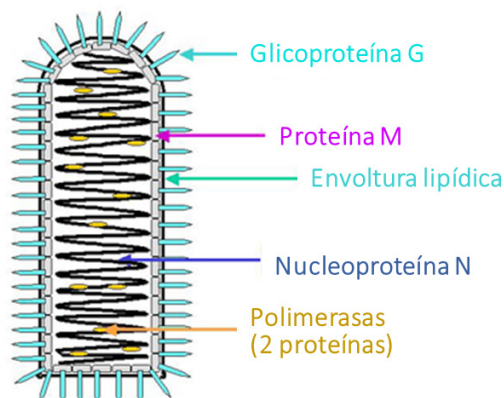
RABIA: GENERALIDADES

AGENTE ETIOLÓGICO: CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

Los virus causantes de la rabia pertenecen a la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus*. Son virus envueltos por una membrana lipídica y por lo tanto lábiles a las condiciones ambientales y sensibles a la mayoría de los antisépticos, en especial a aquellos que reducen la tensión superficial.

Contienen ARN monocatenario no segmentado, de sentido negativo, que codifica para las cinco proteínas constituyentes del virión: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), polimerasa (L), proteína de matriz (M) y glicoproteína (G). Ésta última tiene la doble condición de intervenir en la patogenicidad viral y a su vez constituir el antígeno que induce la producción de una respuesta inmune protectora en el individuo vacunado.

Figura 2.
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

GENOTIPOS Y CICLOS VIRALES EN EL MUNDO

Se han identificado numerosos genotipos dentro del género *Lyssavirus* (ver tabla I).

Tabla I. Clasificación de los lyssavirus.

Genotipo	Denominación	Filogrupo	Hospedadores	Distribución geográfica
1	Virus rábico clásico (RAV)	I	Mamíferos terrestres	Mundial
			Murciélagos	América
2	Lagos Bat (LBV)	II	Murciélagos frugívoros	África (1956)
3	Mokola (MOKV)	II	Musaraña*	África (Nigeria, 1968)
4	Duvenhage (DUVV)	I	Murciélagos insectívoros	Sud África (1970)
5	European Bat Lyssavirus 1 (EBL) 1	I	Murciélagos insectívoros	Europa (1977-1985)
6	European Bat Lyssavirus 2 (EBL) 2	I	Murciélagos insectívoros	
7	Australian Bat Lyssavirus (ABL)	I	Murciélagos insectívoros y frugívoros	Australia (1996)
Otros	Araban Virus (ARAV)	I	Murciélagos insectívoros	Eurasia (2002-2007)
	Khujand Virus (KHUV)	I	Murciélagos insectívoros	
	Irkut Virus (IRKV)	I	Murciélagos insectívoros	
	West Caucasian Bat Virus (WCBV)	?III	Murciélagos insectívoros	
	Shimoni Bat Virus (SHIBV)	II	Murciélagos insectívoros	África (Kenia, 2009)
	Ikoma Lyssavirus (IKOV)	?	Civeta africana*	África (2009)
	Bokeloh Bat Lyssavirus (BBLV)	I	Murciélagos insectívoros	Europa (Alemania, 2009)
	Lleida Bat Lyssavirus (LLEBV)**	?	Murciélagos insectívoros	Europa (España, 2013)
Gannoruva Bat Lyssavirus (GBLV)	I	Murciélagos insectívoros, frugívoros y nectaríferos	Asia (Sri Lanka, 2015)	

* Si bien estos genotipos se aislaron en animales terrestres, sus reservorios aún no han sido establecidos en forma definitiva.

** Genotipos putativos: aceptados como pertenecientes al género *Lyssavirus*, pero aún no reconocidos por el International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Fuente: Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud, Ministerio de Salud de la Nación.



El genotipo I corresponde al **virus rábico clásico**, causante de la gran mayoría de las muertes humanas por rabia. El resto de los genotipos, denominados **lyssavirus asociados a la rabia**, se han descrito a partir de la década del 1950 y tienen, por ahora, escasa participación en la casuística humana.

Los diferentes genotipos conforman los denominados ciclos de la rabia, entendiéndose por ciclo a la circulación del virus en un determinado ámbito a partir de sus reservorios naturales.

Los ciclos se pueden clasificar de la siguiente manera:

En función de las características de sus reservorios naturales:

- **Ciclo terrestre:** genotipos adaptados a mamíferos terrestres.
- **Ciclo aéreo:** genotipos adaptados a mamíferos aéreos: quirópteros (murciélagos hematófagos y no hematófagos, insectívoros y frugívoros).

En función de la distribución geográfica de la enfermedad:

- **Ciclo urbano**
- **Ciclo rural o silvestre**

Cada uno de estos ciclos, urbano y rural, contiene a su vez los ciclos terrestre y aéreo, cada uno de ellos integrado por los respectivos reservorios de la zona.

Los datos de la tabla 1 muestran que los ciclos terrestre y aéreo en el mundo comprenden los siguientes genotipos:

- Rabia de ciclo terrestre: genotipo I (virus rábico clásico). África: genotipos I y 3.
- Rabia de ciclo aéreo: en América: sólo se ha detectado genotipo I. En otros continentes, sólo otros genotipos.

Si bien los genotipos de lyssavirus presentan una marcada restricción de especie, pueden producir el fenómeno de transmisión a hospederos ocasionales (*spill over*), por el cual un genotipo adaptado a un reservorio de uno de los ciclos, puede infectar a un individuo perteneciente a una especie del otro ciclo. Pero esta infección es ocasional, y el individuo infectado constituye un hospedador final. Son numerosos los casos descritos de lyssavirus de ciclo aéreo que infectan humanos y otros mamíferos terrestres. (Tabla 2)

Tabla 2. Número de muertes en humanos producidas en el mundo por los diferentes genotipos, 1956-2013

Genotipo	Filogrupo	Nombre	Muertes anuales	Muertes acumuladas
1	I	Virus rábico clásico (RAV)	60.000	-
2	II	Lagos Bat (LBV)	-	0
3	II	Mokola (MOKV)	-	2
4	I	Duvenhage (DUVV)	-	3
5	I	European Bat Lyssavirus 1 (EBL) 1	-	2
6	I	European Bat Lyssavirus 2 (EBL) 2	-	2
7	I	Australian Bat Lyssavirus (ABL)	-	3
	I	Irkut Virus (IRKV)	-	1

Fuente: Modificado de Fooks et al., 2013.



Hasta donde se conoce, los **lyssavirus asociados a la rabia** se mantienen como rabia de ciclo aéreo (hay lyssavirus -p.ej., Mokola- cuyo reservorio no se conoce), con esporádicos casos de transmisión a hospedadores ocasionales (*spill over*) en humanos y animales terrestres.

Se sabe por estudios filogenéticos que la rabia tuvo su origen como rabia de ciclo aéreo, hasta que llegó un momento en que los hospedadores terrestres dejaron de ser hospedadores finales de las transmisiones ocasionales, para convertirse en reservorios de un nuevo genotipo surgido por adaptación del virus aéreo a los mamíferos terrestres; no se puede descartar que ello ocurra también con los nuevos genotipos. Esto cobra relevancia, sobre todo frente al hecho de que las vacunas antirrábicas, todas elaboradas a partir del virus rábico clásico, sólo protegen contra lyssavirus pertenecientes al mismo filogrupo (filogrupo I). Esto ha llevado a estudiar la posibilidad de incluir los nuevos genotipos en vacunas producidas por ingeniería genética.

GENOTIPO, VARIANTES Y CICLOS EN ARGENTINA

En Argentina, así como en toda América, se encuentra presente hasta el momento, sólo el virus rábico clásico (genotipo I).

Dentro del mismo, 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 Argentina se utiliza el panel reducido de AcMn provisto por el *Centers for Disease Control and Prevention*).

En las tablas 3 y 4 se presentan las diferentes variantes antigénicas encontradas hasta el momento en el país, sus reservorios naturales, el ciclo al que pertenecen y su distribución geográfica. No obstante, se debe tener en cuenta que cualquiera de las variantes virales tiene capacidad potencial para infectar a cualquier especie de mamífero.

Tabla 3. Virus rábico. Variantes antigénicas identificadas en Argentina. 1992-2016

VARIANTE	RESERVORIO	CICLO
1	Perro. Gato	Ciclo terrestre urbano
2	Cánidos silvestres	Ciclo terrestre rural
3 y 3a	Murciélago hematófago (<i>Desmodus rotundus</i>)	Ciclo aéreo rural
4	Murciélago insectívoro (<i>Tadarida brasiliensis</i>)	Ciclo aéreo urbano
6	Murciélago insectívoro (<i>Lasiurus cinereus</i>)	Ciclo aéreo rural/urbano
Otras variantes	Murciélagos insectívoros (<i>Myotis spp/Eptesicus spp/Histiotus spp.</i>)	Ciclo aéreo

Fuente: Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud, Ministerio de Salud de la Nación.



Tabla 4. Virus rábico. Variantes antigénicas distribuidas por provincia. 1992-2016

PROVINCIA	VAR. 1	VAR. 2	VAR. 3	VAR. 4	VAR. 6	Otras variantes
Ciudad de Buenos Aires				X	X	
Buenos Aires				X	X	X
Catamarca			X			
Córdoba			X	X	X	
Corrientes			X	X		
Chaco		X	X			X
Chubut				X	X	
Entre Ríos				X	X	
Formosa		X	X			
Jujuy	X		X			
La Pampa				X	X	
Misiones			X			
Neuquén				X	X	
Río Negro				X	X	
Salta	X		X			
Santa Cruz						X
Santa Fe			X	X	X	
Santiago del Estero			X			
Tucumán			X	X		

Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

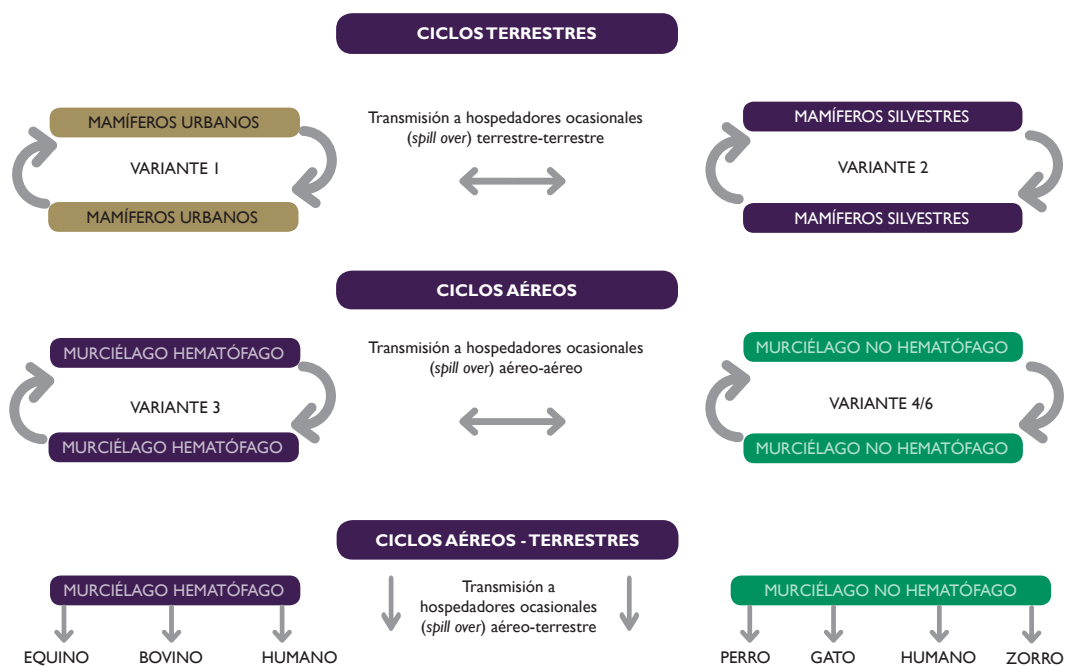
La importancia de conocer la variante viral reside en que permite determinar el reservorio original de un caso.

Entre las variantes del virus de genotipo I también se produce la transmisión a hospedadores ocasionales.

El ser humano puede infectarse potencialmente de cualquier variante y reservorio. Se han reportado casos de rabia humana transmitida por gatos o zorros con diversas variantes de murciélago.



Figura 3. Transmisión a hospedadores ocasionales entre variantes y ciclos.



La transmisión a hospedadores ocasionales que están graficados, son aquellos que han podido ser documentados, no pudiéndose excluir otras posibilidades. Fuente: Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

En síntesis, los ciclos de la rabia en Argentina presentan las siguientes características:

• **Ciclo urbano:**

- Terrestre (variante 1): el perro es el principal reservorio, razón por la cual las acciones preventivas y de control que se focalizan en este animal adquieren especial relevancia. Le sigue en importancia el gato. Las poblaciones de animales callejeros no vacunados en algunas provincias del Noroeste argentino (NOA), Jujuy y Salta, y del Noreste argentino (NEA), Misiones, Corrientes, Chaco y Formosa, constituyen grupos de riesgo frente a la entrada de animales infectados desde los países limítrofes Bolivia, Paraguay y Brasil.

- Aéreo (variantes 4, 6 y otras): el reservorio está constituido por murciélagos insectívoros, dentro de los cuales el más importante es el *Tadarida brasiliensis*.

Una vez controlado el ciclo terrestre urbano (variante 1), es importante considerar el ciclo aéreo como potencial riesgo para la población animal y humana. Así lo demuestran los casos presentados en perros y gatos por contacto con murciélagos infectados.

• **Ciclo rural:**

- Terrestre (variante 2): sus reservorios son perros salvajes y otros mamíferos silvestres (zorros, coatí, aguará guazú).

- Aéreo (variantes 3, 4, 6 y otras): el murciélago hematófago *Desmodus rotundus* es el reservorio de la variante 3 y los murciélagos insectívoros son los reservorios del resto de las variantes aéreas.

El *Desmodus rotundus* es el transmisor de la variante 3 principalmente a los animales de importancia económica (ADIE)*, en los que provoca la rabia pareasiente. Esta enfermedad es endémica en parte de la región habitada por estos vampiros, al Norte del Paralelo 31° Latitud Sur y al Este del Meridiano 66° Longitud Oeste, que abarca las provincias de Misiones, Corrientes, Chaco y Formosa, y parte de las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, Catamarca, Santiago del Estero, Córdoba y Santa Fe. El bovino es la especie más afectada.

Los murciélagos insectívoros son considerados importantes reservorios epidemiológicos tanto en zonas urbanas como rurales. El murciélago insectívoro *Tadarida brasiliensis* es la especie más abundante y su distribución es amplia en todo el país, habiéndose encontrado ejemplares portadores del virus rábico hasta la provincia de Santa Cruz.

*:ADIE: bovinos, caprinos, ovinos, equinos, pilíferos, etc. Entran en esta categoría también las especies criadas para producción de carnes exóticas y cotos de caza, como ciervo colorado (*Cervus elaphus*), ciervo dama (*Dama dama*), antilope (*Antilope cervicapra*) y jabalí (*Sus scrofa*).



MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

La rabia puede transmitirse de un individuo infectado a otro sano, principalmente mediante los siguientes mecanismos:

- A través de la saliva de los animales infectados: el contacto con la saliva puede producirse por:
 - Mordedura: es el mecanismo de transmisión más común.
 - Lamedura de mucosas y de piel con solución de continuidad, rasguños.
- Por predación: importante forma de transmisión en el gato. Cuando el gato caza un murciélago infectado, lo comprime en sus fauces y así recibe el virus directamente desde el encéfalo del murciélago.

Otros:

- Por trasplante de córnea, órganos sólidos o tejido vascular provenientes de donantes que estaban infectados con el virus rábico. Hay varios casos documentados en el mundo de transmisión de la rabia por este mecanismo, lo que se debe a que en los estadios terminales de la enfermedad el virus rábico se encuentra en muchos tejidos. Por lo tanto, hay que considerar la posibilidad de efectuar un diagnóstico de laboratorio de rabia en aquellos donantes que murieron con signos neurológicos compatibles con encefalitis por rabia.
- Por aerosoles: la vía aerógena de transmisión por medio de aerosoles cargados con virus, si bien no puede descartarse, no está totalmente documentada. Se la postula como una forma posible de transmisión de rabia dentro de una colonia de murciélagos y también como forma de transmisión al humano que visita las cuevas donde habitan dichos animales. Asimismo, se le adjudica ser la forma de contagio en personas que trabajan en laboratorios donde se manipula el virus rábico.

PATOGÉNESIS

Una vez que penetra al organismo animal o humano, el virus permanece en el sitio de inoculación o entrada durante un período de tiempo muy variable. Allí se multiplica fundamentalmente en las fibras musculares en una suerte de período de amplificación de duración también variable. Pasado este período, el virus penetra al sistema nervioso periférico principalmente a través de los receptores de acetil colina de la placa neuromuscular. Se propaga al sistema nervioso central (SNC) en sentido retrógrado (forma centrípeta) por los axones de los nervios (transporte axonal). Una vez en el SNC, se multiplica sin producir modificaciones neuropatológicas significativas, lo que apoya la idea de que la sintomatología de la enfermedad se debería más a un proceso de disfunción que de muerte neuronal.

A partir del Sistema Nervioso Central el virus se difunde por los axones de los nervios periféricos en sentido anterógrado (forma centrífuga) hacia las glándulas salivales y otros órganos. Una vez que aparece el virus en saliva, el individuo puede transmitir la rabia a través de la misma.

PERÍODO DE INCUBACIÓN

La duración del período de incubación de la rabia es variable:

- En perros, gatos y hurones domésticos/ferrets (*Mustela putorius furo*): desde algunos días a 24 meses, con un promedio de 30 a 60 días.
- En ADIE: desde 25 a 150 días.
- Mamíferos silvestres: se desconoce el comportamiento biológico del virus en estos animales.
- En humanos: desde menos de dos semanas hasta más de un año, con un promedio de 2 a 4 meses.

Los parámetros más importantes que determinan esta variabilidad son: el tiempo en que el virus permanece en el sitio de entrada, la riqueza en terminaciones nerviosas de ese sitio, la distancia entre el sitio de entrada y el SNC, la velocidad del transporte axonal, la profundidad de la herida, la patogenicidad del genotipo/variante viral, la especie animal, la carga viral inoculada y el estado inmune del individuo.

INMUNIDAD

Los mecanismos de respuesta inmune a la infección natural, a pesar de ser ampliamente investigados, aún no se dilucidan. Se desconocen las causas por las cuales el sistema inmune es incapaz de producir una respuesta efectiva que resuelva la infección o reduzca su gravedad.

Sin embargo, tanto la inmunización activa (aplicación de vacunas) como la pasiva (aplicación de gammaglobulinas antirrábicas) son altamente efectivas para proteger contra la enfermedad.

La protección que brindan estos dos tipos de inmunización es de naturaleza humoral, dada por un nivel protector de anticuerpos antirrábicos neutralizantes, dirigidos contra la proteína G viral.

La magnitud de la respuesta inmune vacunal (nivel de anticuerpos neutralizantes) y su período de latencia (tiempo que transcurre entre la aplicación de la vacuna y la síntesis de los anticuerpos), dependen de muchas variables: si se trata de una primovacunación o un refuerzo, de la especie animal, de las características particulares de cada individuo (estado general, inmunosupresión, etc.), de la potencia de la vacuna, de la vía de administración, etc.

CUADRO CLÍNICO

EN ANIMALES

En el perro

La enfermedad se puede presentar en dos formas (furiosa o paralítica), ambas precedidas por una fase prodrómica:

Fase prodrómica: generalmente dura 1 a 2 días. Hay un cambio de conducta, caracterizado por signos de intranquilidad y agitación. Puede observarse congestión conjuntival.



Forma furiosa: Presenta dos fases sucesivas.

Fase de excitación: Dura aproximadamente 3 días. Cursa con signos de hipersensibilidad a los estímulos visuales y auditivos, hiperexcitabilidad refleja, anorexia, estimulación de los órganos genitourinarios, agresividad (intentos de morder en forma indiscriminada), convulsiones, salivación abundante, perversión del sentido del gusto, mirada perdida y espasmo laríngeo (vocalizaciones bitonales, como aullidos roncós y prolongados).

Fase de depresión: Dura aproximadamente 2 días. Se observa incoordinación motora, parálisis mandibular, disfagia, lengua péndula, babeo, anisocoria, estrabismo y finalmente parálisis ascendente, hasta el coma y la muerte.

Forma muda o paralítica: Dura de 2 a 5 días. La fase de excitación es corta o está ausente. Predominan los síntomas paralíticos. Marcada parálisis mandibular (boca abierta o cerrada) El animal presenta dificultad para deglutir y permanece liberando saliva constantemente. Se observa parálisis ascendente, hasta el coma y la muerte.

En otras especies

En los gatos, la rabia se manifiesta generalmente como forma furiosa, de alta agresividad.

La rabia parésiante en los ADIE generalmente se manifiesta con síntomas del tipo paralítico. El animal presenta pupilas dilatadas, movimientos anormales en las extremidades posteriores, tendencia a aislarse, lagrimeo, emaciación, temblores musculares, incoordinación, dificultad en la deglución, decúbito y muerte. La enfermedad dura de 2 a 5 días.

Los murciélagos que vuelan durante el día (comportamiento no habitual de la especie), aquellos caídos (vivos o muertos) y/o imposibilitados de volar deben considerarse como sospechosos de sufrir infección rábica.

Los hurones domésticos en general manifiestan rabia paralítica con ataxia, caquexia, inactividad, paresia, paraparesia, atonía de la vejiga, temblores, hipotermia, letargo, estreñimiento, parálisis, anorexia, vocalización anormal o frecuente, estornudos, parestesia y ptialismo (húmedo o pelaje enmarañado alrededor de la boca). Solo alrededor del 10% de hurones rabiosos en infección experimental mostró un comportamiento agresivo.

Diagnóstico diferencial

En los animales, la rabia debe ser diferenciada, entre otras, de las siguientes enfermedades:

Enfermedades infecciosas

- **Moquillo canino**
- **Hepatitis infecciosa canina**
- **Meningitis/encefalitis bacterianas**
- **Encefalitis por arbovirus en equinos**
- **Rinoneumonitis equina**
- **Rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR)**
- **Encefalopatía espongiorme**
- **Abscesos cerebrales**
- **Tétanos**
- **Botulismo**
- **Enterotoxemias**

Enfermedades parasitarias

- **Toxoplasmosis**
- **Babesiosis**
- **Cisticercosis**
- **Micronemiasis (*Halicephalobus gingivalis*)**

Otras

- **Obstrucción esofágica**
- **Cuerpos extraños en boca o faringe**
- **Tumores cerebrales**
- **Intoxicaciones**

EN HUMANOS

El cuadro clínico de la rabia en el ser humano consta de dos períodos: prodrómico y de estado.

Período prodrómico: las primeras manifestaciones son: fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, angustia, inquietud, cefalea y parestesias (sensación inusual o inexplicada de hormigueo, picor o quemazón) en el lugar de la herida.

Período de estado se divide en dos etapas:

- 1° etapa: puede haber excitabilidad, espasmos musculares generalizados, hidrofobia (por espasmo de faringe), fonofobia, fotofobia, convulsiones, alteraciones sensoriales e hiperestesia o hipoestesia.
- 2° etapa: el paciente evoluciona a estado de coma. La muerte se produce por paro cardiorrespiratorio, debido al compromiso del bulbo raquídeo, donde están ubicados los centros respiratorio y cardíaco.

La sobrevivencia promedio desde las primeras manifestaciones clínicas hasta la muerte oscila entre 5 y 11 días aproximadamente.

En la presentación inicial, puede evidenciarse debilidad del miembro afectado por la mordedura, aunque la evolución clínica posterior sea en la forma de rabia furiosa o parálisis. Esta última se presenta en hasta un tercio de todos los casos y plantea un desafío para el diagnóstico porque puede no ser sospechado por el equipo de salud, lo que plantea la posibilidad de subregistro de la enfermedad. Aunque todos los hallazgos cardinales de la rabia furiosa (estado de conciencia alternante, hidrofobia o aerofobia, espasmos inspiratorios, signos de disfunción autonómica) se observan en la mayoría de los pacientes con esta forma de la enfermedad, pueden no presentarse al mismo tiempo y desaparecer durante el estado de coma. Los pacientes comatosos con rabia furiosa desarrollan debilidad flácida, lo que se ha malinterpretado frecuentemente como manifestaciones de rabia parálisis. Por otra parte, únicamente la debilidad ascendente de las motoneuronas periféricas es la manifestación inicial de la rabia parálisis, en la cual el estado de conciencia está preservado hasta la fase preterminal. Con frecuencia creciente se han reconocido signos y síntomas atípicos tanto en la rabia transmitida por perro o por murciélago, como mielitis transversa, neuromielitis óptica o signos de tipo tétanos (trismus).

Recientemente se han reconocido diferencias en la frecuencia de signos y síntomas clínicos, que parecen diferir según la variante de rabia adquirida (terrestre o aérea) que se cree que podrían responder a diferencias en la vía de ingreso viral al sistema



nervioso. En el caso de las mordeduras de murciélago al ser humano, las heridas tienen apenas la profundidad de la piel debido a la combinación de la longitud de su diente canino, la penetración de la mordedura en sí misma y el espesor de la piel; por lo tanto, después de mordedura de un murciélago rabioso, el lyssavirus ingresa al sistema nervioso por vía de los nervios somatosensitivos en la piel. Por contraste, el virus no puede acceder al sistema nervioso por nervios somatomotores porque la piel no tiene este tipo de inervación.

Después de una mordedura de carnívoro terrestre profunda que interesa el músculo, el virus puede ingresar al sistema nervioso no solo por vía sensitiva sino también a través de las terminales neuronales expuestas de neuronas somatomotoras. Desde el músculo, el lyssavirus puede alcanzar el cordón medular por vía de las raíces ventrales y luego ascender al sistema nervioso central por vía de los tractos motores.

Tabla 5. Aspectos de la rabia furiosa y paralítica en el ser humano

	FURIOSA	PARALÍTICA
Aspectos generales en pacientes infectados con variantes caninas de RABV		
Prevalencia	2/3 de los casos	1/3 de los casos
Sobrevida promedio sin soporte intensivo	5-7 días	11 días
Síntomas prodrómicos	Inespecíficos, con dolor neuropático en 1/3 de los pacientes	Inespecíficos, con dolor neuropático en 1/3 de los pacientes
Características de la rabia	Presentes, aunque pueden no estar en todos los estadios	Ninguna o mínimas; espasmos fóbicos solo en la mitad de los casos, los espasmos inspiratorios pueden no ser obvios debido a la debilidad de los músculos cervicales y el diafragma; Edema muscular en deltoides y pared torácica (en ausencia de, p.ej., hiponatremia, fallo renal, hipotiroidismo y caquexia avanzada).
Déficits sensitivos	En el segmento afectado, por ganglionitis; pérdida de sensibilidad epicrítica, seguida de pérdida de la sensación de la posición articular	En el segmento afectado, por ganglionitis; pérdida de sensibilidad epicrítica, seguida de pérdida de la sensación de la posición articular
Debilidad flácida con arreflexia	Aparece solo con el estado de coma	Debilidad pura motora ascendente, predominantemente abarca la musculatura proximal y facial como manifestación inicial en tanto la conciencia está completamente preservada
Hallazgos electrofisiológicos	Disfunción subclínica de las células del cuerno anterior; neuropatía sensitiva en pacientes con síntomas neuropáticos locales	Evidencia de desmielinización o axonopatía periférica en pacientes con síntomas neuropáticos locales



	FURIOSA	PARALÍTICA
Hallazgos en las imágenes por RMN en pacientes infectados por variantes caninas de RABV		
Fase prodrómica	Aumento de la señal en T2 a lo largo del plexo braquial y raíces nerviosas asociadas en los niveles correspondientes al miembro afectado. Cambios mal definidos en T2 del cordón espinal, cortezas de lóbulos temporales, giros del hipocampo y sustancia blanca cerebral	Aumento de la señal en T2 a lo largo del plexo braquial y raíces nerviosas asociadas en los niveles correspondientes al miembro afectado. Cambios mal definidos en T2 del cordón espinal, cortezas de lóbulos temporales, giros del hipocampo y sustancia blanca cerebral
Fase aguda (no comatosa)	Progresión de los cambios de señal en T2	Progresión de los cambios de señal en T2
Fase de coma	Moderado refuerzo con el gadolinio, especialmente en estructuras límbicas, tálamo, sustancia nigra, platos tectales, tronco, sustancia gris profunda, núcleos de pares craneanos y raíces de pares craneanos y nervios espinales	Moderado refuerzo con el gadolinio, especialmente en estructuras límbicas, tálamo, sustancia nigra, platos tectales, tronco, sustancia gris profunda, núcleos de pares craneanos y raíces de pares craneanos y nervios espinales

Fuente: Adaptado de: Hemachudha T. Lancet Neurol 2013; 12: 498–513

Diagnóstico diferencial.

La rabia debe ser diferenciada, entre otras, de las siguientes enfermedades:

- Encefalitis virales:
 - Por herpes virus. La infección por herpes simplex es uno de los diagnósticos diferenciales fundamentales.
 - Por enterovirus (p.ej., poliomielitis, enterovirus D68).
 - Por arbovirus (p.ej., encefalitis de Saint Louis, encefalitis de West Nile, centroeuropea, equina del Este).
 - Por VIH
- Encefalitis bacterianas:
 - Meningoencefalitis bacteriana.
 - Tétanos.
- Encefalitis parasitarias:
 - Paludismo
- Otras:
 - Reacciones post-vacunales (p.ej.: encefalitis por la vacuna contra la fiebre amarilla).
 - Síndrome de Guillain-Barré.



- *Delirium tremens*.
- Reacciones a algunas drogas (prometazina y otras fenotiazinas).
- Cuadros psiquiátricos (psicosis, histeria).
- Intoxicaciones (por atropina, estricnina).
- Accidente cerebrovascular (ACV), traumatismos craneanos.



3

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE RABIA EN ARGENTINA

RABIA ANIMAL

RABIA EN CANINOS

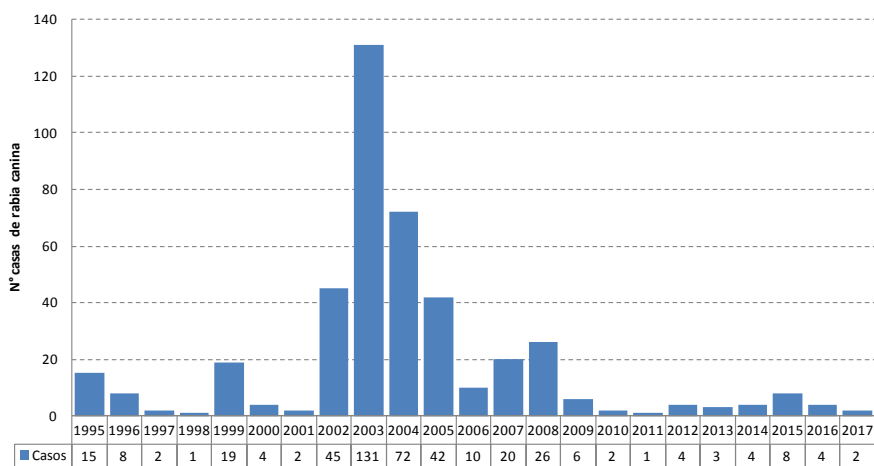
En la década del 1960, la República Argentina presentaba una compleja situación dada por doce provincias con transmisión de rabia a través de perros (Salta, Jujuy, Tucumán, Formosa, Chaco, Santa Fe, Corrientes, Misiones, Córdoba, San Juan, Mendoza y Buenos Aires), sumándose en la década siguiente una provincia más (Santiago del Estero).

La enfermedad adquirió mayor magnitud y gravedad en el año 1976, en el que se registraron 5573 casos de rabia animal. A raíz de tal situación se fortalecieron las medidas de intervención basadas en la vacunación masiva de animales, eliminación de reservorios sin dueño y sin control, la vigilancia epidemiológica, la educación para la salud, la sanción de legislación específica de control y la promoción comunitaria. Estas acciones tuvieron como consecuencia una marcada disminución en el número de casos, debido principalmente al control efectuado en Buenos Aires, provincia que constituía más del 95% de la casuística nacional.

Así, en el período 1988-1997 se logró reducir a tres las provincias afectadas (Salta, Tucumán y Santiago del Estero). Luego, en el período 1998-2006 sólo se registraron brotes en las provincias de Salta y Jujuy. Fue precisamente el brote ocurrido en la capital de esta última provincia el responsable del significativo aumento de casos ocurrido en el año 2003 que, como puede observarse en la Figura 4, fue la excepción a la tendencia de reducción progresiva de la casuística observada desde el año 1993. En los últimos 5 años, se ha reducido el número de casos registrados de rabia canina variantes 1 y 2, circulando el virus en las provincias de Salta, Jujuy, Chaco y Formosa (figura 4 y tabla 6).



Figura 4. Número de casos de rabia en perro. Años 1995 a 2017. Argentina. N=431



Fuente: SNVS (C2 y SIVILA). Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud, Ministerio de Salud de la Nación

Tabla 6. Casos de rabia en perro registrados según ubicación geográfica y variantes virales involucradas. Argentina, 2010-2017.

Año	Provincia	Cantidad de casos	Variante
2010	Jujuy	1	1
	Salta	1	1
2011	Formosa	1	2
2012	Formosa	3	2
	Buenos Aires	1	Otras variantes (<i>Myotis</i>)
2013	Formosa	3	2
2014	Salta	4	1
2015	Salta	5	1
	Jujuy	1	1
	Formosa	1	2
	Chaco	1	2
2016	Salta	3	1
	Chaco	1	2
2017	Córdoba	1	4
	Chaco	1	2
Total		28	

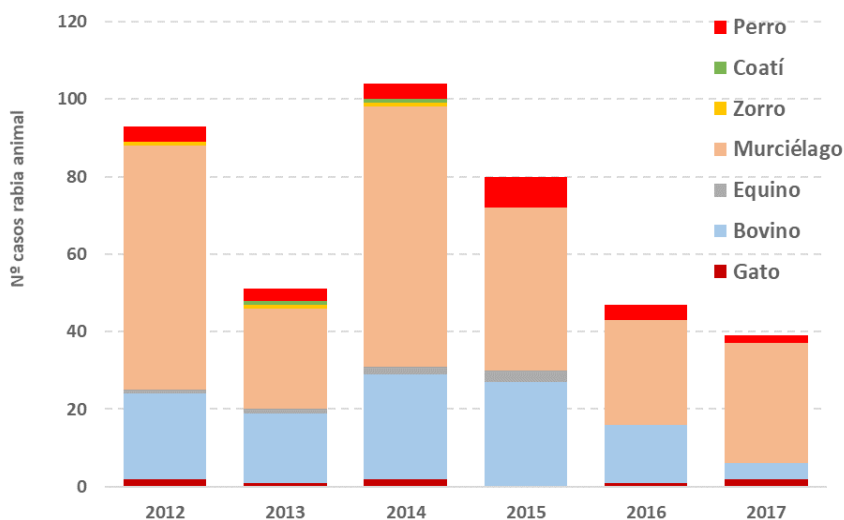
Fuente: Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud, Ministerio de Salud de la Nación



EN OTRAS ESPECIES:

En la figura 5 puede apreciarse la reducción en el número de casos de rabia en perros y el aumento de la rabia en murciélagos. Este aumento es coincidente con una mejora en la vigilancia epidemiológica de la rabia aérea. El incremento de la rabia en bovinos se debe a la presencia de brotes de rabia pareasiente, principalmente en las regiones del NEA y NOA, como también en el norte de las provincias de Santa Fe y Córdoba.

Figura 5. Número de casos de rabia animal. Años 2012 a 2017. Argentina



Fuente: SNVS (C2 y SIVILA). Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación

RABIA HUMANA

A partir del año 1976, en el que se registraron 19 fallecidos por rabia, el número se redujo hasta el año 2008, en que se produjo el último registro de rabia humana en el país (tabla 7)

Tabla 7. Número de muertes humanas por rabia desde el año 1994 al año 2008. Argentina

Año	Nº de muertos	Provincia	Variante	Especie transmisora
1994	1	Tucumán	1	Perro
1997	1	Chaco	3	Murciélago hematófago
2001	1	Corrientes	3	Murciélago hematófago
2008	1	Jujuy	1	Perro

Fuente: Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud, Ministerio de Salud de la Nación



4

VIGILANCIA, PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA RABIA

La vigilancia, prevención y el control de la rabia se basan fundamentalmente en el eslabón animal, ya que a excepción de la posibilidad de infección rábica por aerosoles en trabajadores de laboratorios donde se manipula el virus rábico o en personal de los centros municipales de zoonosis donde se manipulan las muestras para vigilancia epidemiológica, el humano adquiere la enfermedad a través del contacto (mordedura, lamido) con un animal infectado.

La rabia es precisamente un excelente modelo para aplicar el concepto “Una Salud”, que postula la integración y colaboración de la salud humana, veterinaria y ambiental como una herramienta para intervenir en la prevención y control de las enfermedades. Existen diferentes factores que influyen en la eficacia de los programas de prevención y control de la rabia, entre otros:

- ✓ Baja percepción popular del riesgo de contraer la enfermedad, debido al mejoramiento de la situación epidemiológica de la rabia en el país.
- ✓ Subregistro de mordeduras en la mayoría de los municipios y provincias
- ✓ Aumento de la población de perros sin tenencia responsable en zonas urbanas densamente pobladas.
- ✓ Presencia de rabia aérea. Existe una constante aparición de casos de rabia en murciélagos.
- ✓ Existencia de casos de rabia en países limítrofes. Bolivia, Paraguay y Brasil tienen una importante casuística de rabia.
- ✓ Bajo concepto de tenencia responsable de animales de compañía en el país.
- ✓ Baja vigilancia epidemiológica.
- ✓ Bajas coberturas de vacunación animal en perros y gatos domésticos.

El marco legal federal de las actividades de prevención y control de la rabia animal en Argentina incluye las siguientes normas: Ley Nacional N° 22.953 ley antirrábica medidas de control para su erradicación, Ley Nacional N° 3.959 de sanidad animal (modificada y actualizada por las Leyes N° 15.945, 27.342, 17.160 y los decretos



PEN N° 2.872/58, N° 2899/70 y N° 2.431/71) y Ley N° 24.836 de aprobación del convenio de salud fronteriza Argentina-Paraguay, y su protocolo adicional.

La prevención y el control de la rabia se sostienen en tres columnas fundamentales:

- **Vigilancia epidemiológica:** permite la implementación rápida y oportuna de las medidas de prevención y control.
- **Medidas de prevención:** destinadas a evitar que se produzca la transmisión de la enfermedad.
- **Medidas de control:** destinadas a limitar los riesgos de transmisión frente a la detección de un caso.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

GENERALIDADES

La vigilancia epidemiológica permite alertar en forma temprana acerca de la ocurrencia de casos y del riesgo de transmisión en un lugar y tiempo determinados, registrar la tendencia a través del tiempo en diferentes áreas geográficas y monitorear las variantes de los virus circulantes. Su propósito es servir a las acciones de prevención y control, y a la orientación de las políticas públicas.

La confirmación del diagnóstico por el laboratorio especializado y la efectiva notificación de los casos humanos y animales resultan elementos fundamentales para la vigilancia.

El resultado de las pruebas de laboratorio brinda especificidad a la vigilancia y permite confirmar o descartar casos sospechosos de rabia. Esto hace que el diagnóstico de laboratorio sea esencial para elegir estrategias e intervenciones en salud pública, para decidir el tratamiento del paciente y para identificar la circulación viral en el área de procedencia del animal. Además, la tipificación antigénica y molecular permite determinar el origen aéreo o terrestre del virus del foco y así tomar las medidas de control más apropiadas para cada caso. Los integrantes de la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Rabia (ver Anexo 4) son los responsables de la vigilancia de laboratorio de la rabia en Argentina.

Se han establecido criterios de riesgo para la rabia en una determinada zona, teniendo en cuenta:

- La vulnerabilidad: posibilidad de introducción de un caso en el área.
- La receptividad: probabilidad de que una enfermedad genere nuevos casos luego de su introducción en esa región.

De esta manera, se considera que un área es de baja vulnerabilidad cuando no hay rabia en los municipios vecinos, su información es confiable, no ha tenido casos importados de rabia y no hay evidencias de rabia silvestre. Por el contrario, la existencia de poblaciones de caninos sin control, especialmente en zonas densamente pobladas urbanas y periurbanas con déficit de saneamiento, con un constante tránsito de personas hacia y desde países afectados que pueden traer consigo animales de compañía infectados por el virus de la rabia, definen al área como “vulnerable”.

Por otra parte, un animal rabioso que circule en un área vulnerable puede tornarla en “receptiva”; un área receptiva constituye una amenaza para la salud humana.



La vigilancia epidemiológica puede ser activa o pasiva. En animales, se realiza la búsqueda del virus en las muestras de encéfalo de animales muertos sin diagnóstico confirmado y de animales que hayan muerto luego de haber cursado cuadros de encefalitis compatibles con rabia, e incluye a todas las especies animales capaces de ser reservorios de la enfermedad.

Los perros y los gatos son, porcentualmente, los mayores causantes de la exposición en humanos en zonas urbanas. La OPS, sugiere que un 0,1% de muestras anuales enviadas a diagnóstico en relación a la población canina estimada puede considerarse una adecuada vigilancia epidemiológica (Plan de Acción para la Eliminación de la Rabia Humana transmitida por Perros, 14° REDIPRA).

De acuerdo con la Ley N° 15.465 en Argentina, la rabia es una “Evento de notificación obligatoria” (ENO), tanto para la rabia animal como para la rabia humana.

NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ASOCIADOS A RABIA ANIMAL

DEFINICIONES DE CASO:

1. Caso sospechoso de rabia animal

Animal de especie susceptible de sufrir rabia que reúna una o más de las siguientes condiciones:

- Vivo o muerto con antecedente de sintomatología clínica compatible con infección rábica.
- Que genera un accidente potencialmente rábico (APR).
- Mordido por animal silvestre o animal confirmado a rabia.
- Muerto en la vía pública sin antecedentes, en zonas con circulación de virus rábico de variante terrestre.

2. Caso confirmado de rabia animal

Caso sospechoso que presenta resultado positivo en al menos una de las siguientes técnicas: Inmunofluorescencia directa (IFD), Ensayo biológico (EB) o Transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).

3. Caso descartado de rabia animal

- Caso con resultado negativo en dos técnicas.
- Caso sospechoso vivo que superó sin novedades el período de observación de 10 días (perro, gato y hurón doméstico).

La modalidad de la vigilancia del Sistema Nacional de vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) es:

Evento: Rabia animal

Estrategias de vigilancia: Clínica y Laboratorio

Para los eventos caso sospechoso o confirmado de rabia, notificación Individual. Se debe notificar todo caso sospechoso de rabia al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) dentro de las 24hs., adelantar por la vía más rápida al área epidemiología y/o centro de zoonosis del municipio o a la Dirección de Epidemiología y/o Programa de Zoonosis de la provincia (si se trata de animales domésticos y silvestres) o al SENASA (si se trata de ADIE).

Periodicidad de notificación: Inmediata

Instrumentos de recolección de datos: Formulario Único de Eventos Notificables

Ver Anexo I

NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ASOCIADOS A RABIA HUMANA

DEFINICIONES DE CASO:

1. Accidente potencialmente rábico (APR)

Toda persona con cualquier tipo de herida (mordedura, rasguño) o lamedura de mucosas o de piel herida, producida por animales con rabia confirmada o animales con sintomatología compatible, por animales silvestres (especialmente murciélagos, zorros, monos, coatíes) o por perros, gatos, hurones domésticos imposibles de observar o no vacunados.

2. Caso sospechoso de rabia humana

Toda persona con sintomatología compatible con rabia humana (excitabilidad, espasmos musculares generalizados, hidrofobia por espasmo de faringe, fonofobia, fotofobia, convulsiones, alteraciones sensoriales e hiperestesia o hipoestesia), con antecedente desconocido de exposición a virus rábico.

3. Caso probable de rabia humana

Caso sospechoso de rabia humana con antecedente de exposición al virus rábico.

4. Caso confirmado de rabia humana

Caso sospechoso o probable en que se demostró virus rábico a través del estudio por laboratorio:

- Diagnóstico antemortem: Uno ó más de los siguientes criterios:
- Detección de antígeno rábico por inmunofluorescencia directa en muestras de saliva, y/o biopsia de piel de nuca.



*Detección de antígeno viral por prueba biológica (en ratones o cultivo celular) en muestras de saliva y/o biopsia de piel de nuca.

*Detección de anticuerpos neutralizantes específicos para rabia en el suero o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de una persona sin vacunar.

*Detección de ácido nucleico del virus de la rabia por la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) o la PCR en tiempo real en muestras de saliva y/o biopsia de piel de nuca (ver Anexos 2 y 3)

- Diagnóstico postmortem: uno o más de los siguientes criterios:

*Detección de antígeno viral por inmunofluorescencia directa en muestras del sistema nervioso central (SNC), especialmente tálamo, cerebro medio y la porción superior de la médula espinal.

*Detección de antígeno viral por prueba biológica (en ratones o cultivo celular) en muestras de SNC.

* Detección de ácido nucleico del virus de la rabia por la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) o la PCR en tiempo real en muestras del SNC.

5. Caso descartado de rabia humana

a. Caso sospechoso o probable en el que se confirmó otro diagnóstico.

b. Caso sospechoso o probable con muestras *post mortem* negativas a rabia en al menos dos de las técnicas descriptas.

c. Caso sospechoso o probable con resultados de laboratorio negativos y con evolución favorable.

Es importante realizar un seguimiento médico periódico del APR para descartar potenciales fallos en la profilaxis post exposición descriptos en la literatura.

La modalidad de la vigilancia del Sistema Nacional de vigilancia de la Salud (SNVS) es:

Eventos: Accidente Potencialmente Rábico y Rabia humana

Estrategias de vigilancia: Clínica y Laboratorio

Modalidad de notificación: Individual (Nominal)

Periodicidad de notificación: Inmediata en caso de Rabia humana probable y confirmado.

Instrumentos de recolección de datos: Formulario Único de Eventos notificables.

Ver Anexo I

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Se describen aquellas acciones que se ejercen como rutina sobre la población general, antes de que se produzca una situación de riesgo de transmisión de rabia a un individuo (mordedura, etc.).

PREVENCIÓN DE LA RABIA ANIMAL

Incluye las siguientes acciones:

- Vacunación antirrábica
- Control poblacional
- Educación para la salud
- Legislación para la importación de animales

VACUNACIÓN ANTIRRÁBICA

EN ANIMALES DOMÉSTICOS DE COMPAÑÍA

La vacunación antirrábica es de carácter **OBLIGATORIO** en perros y gatos e incluye una primovacuna a los 3 meses de edad y revacunaciones anuales. Corresponde al tenedor responsable del animal el cumplimiento de esta exigencia legal. 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 tiene como finalidad inducir en el animal la producción de una respuesta inmune protectora que evite que se enferme de rabia en caso de contacto con el virus. En el caso de la primovacuna, el animal se considera protegido a los 30 días de aplicada la vacuna; en las vacunaciones de refuerzo, se considera protegido a las 24-48 horas.

La vacunación antirrábica puede ser realizada tanto por profesionales veterinarios privados habilitados, como en centros de zoonosis municipales durante todo el año.

Los programas de vacunación comprenden una fase permanente y una fase intensiva. La fase permanente puede efectuarse en instituciones oficiales y complementarse, ya sea en forma de puestos fijos o casa por casa, con el refuerzo de aquellas áreas en las que el porcentaje de cobertura durante la fase intensiva haya resultado bajo y así proteger a los animales que no fueron vacunados y a los nuevos susceptibles.

La fase intensiva (campaña de vacunación antirrábica) es de corta duración y su objetivo es lograr la máxima cobertura (mínimo 80%) en el menor tiempo posible



(ideal máximo 15 días), para interrumpir la circulación viral en las poblaciones de perros y gatos y, de éstos, al hombre. Puede llevarse a cabo en puestos fijos de vacunación (escuelas, organizaciones no gubernamentales, sociedades de fomento, etc.) o efectuarse casa por casa; debe ser precedida por una campaña informativa y de educación para la salud. La vacunación es gratuita en todos los centros oficiales. Esta puede ser aplicada por personal debidamente adiestrado y supervisado por profesionales veterinarios.

En las provincias donde se registran zonas con circulación de rabia variantes 1 y 2 (ciclo terrestre), las campañas deben realizarse en forma intensiva. Para no perder la oportunidad, en esta situación epidemiológica, se puede considerar la vacunación a partir de las 30 días de edad a todos los animales (perros y gatos). En cambio, en aquellas provincias con circulación de otras variantes (ciclo aéreo) las vacunaciones en los animales se realizan en forma permanente durante el transcurso del año en puestos fijos (centros de zoonosis o veterinarias privadas).

Se debe realizar también la vacunación anual de los hurones domésticos (*Mustela putorius furo*).

EN ADIE

La vacunación de los ADIE contra la rabia es voluntaria, excepto en las siguientes situaciones, en que la vacunación es obligatoria:

1. Frente a la aparición de un caso confirmado de rabia pareasiente (vacunación de emergencia). Ver capítulo RABIA PARESIANTE.
2. Dentro del área endémica, en los siguientes animales y tipos de establecimiento:
 - Establecimientos de engorde a corral: vacunación de los animales a su ingreso.
 - Cabañas y haras: vacunación de los animales que se envían a exposiciones o remates: dos dosis, la primera entre 80 y 60 días y la segunda entre 50 y 30 días antes del traslado o remate.
 - Herbívoros utilizados para deportes (jineteadas, carreras, polo, salto, entre otros).

EN MAMÍFEROS SILVESTRES

Los mamíferos silvestres no deben ser mantenidos como animales de compañía.

No hay vacunas aprobadas destinadas a este tipo de animales.

No obstante, las instituciones de investigación, parques temáticos, zoológicos, etc., pueden establecer programas de vacunación antirrábica de acuerdo al criterio del profesional veterinario.

VACUNAS ANTIRRÁBICAS DE USO VETERINARIO

Hasta el momento se utilizan a nivel mundial tres tipos de vacunas antirrábicas de uso veterinario.

1. A virus inactivado

Estas vacunas se caracterizan porque el virus rábico, al estar inactivado, ha perdido su capacidad de multiplicación y por lo tanto de infección en el organismo del animal vacunado. Pueden aplicarse por vía subcutánea o intramuscular. Básicamente, hay dos tipos de vacunas inactivadas:

1.a) Vacunas antirrábicas producidas en cultivos celulares: utilizan como sustrato para el crecimiento viral líneas celulares en cultivo. La línea BHK (*baby hámster kidney*) es la más utilizada, aunque existen otras líneas como la NIL2 (embrión total de hámster) y las Vero (Riñón de mono verde africano). La inactivación viral se efectúa con beta-propiolactona o con etilenimina, acetiletilénimina o bromoetilénimina (inactivación química). *La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) sólo considera este tipo de vacuna de uso animal (Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres 2016).*

1.b) Vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales lactantes: La vacuna CRL (cerebro de ratón lactante) o Fuenzalida-Palacios utiliza como sustrato para el crecimiento viral el encéfalo de ratones lactantes. La inactivación viral se efectúa con radiación ultravioleta (inactivación física) y, en menor medida, con beta-propiolactona (inactivación química). *Deben ser progresivamente reemplazadas por las vacunas en cultivo celular, que presentan mayor potencia. Actualmente, en nuestro país, las vacunas antirrábicas de uso veterinario comercial y provisto por el Ministerio de Salud de la Nación, son inactivadas y producidas en cultivos celulares.*

2. A virus atenuado

En estas vacunas el virus rábico conserva su capacidad de multiplicación, pero su patogenicidad está reducida al punto de no provocar rabia en el animal inmunizado. La atenuación de la patogenicidad puede ser empírica (cepas SAD-B19, SAD-Bern entre otras) o dirigida (cepas SAG1 y SAG2), siendo estas últimas más seguras en lo que hace a su inocuidad. Su ventaja es que pueden ser administradas vía oral, razón por la cual se utilizan en Europa y en Estados Unidos para la vacunación de animales silvestres mediante la distribución de cebos que la contienen (no disponibles en nuestro país).

3. Recombinante

En estas vacunas, el material genético del virus rábico que codifica para la glicoproteína de membrana está inserto en un vector viral que mantiene su capacidad de multiplicación. La vacuna recombinante vaccinia-rabia se utiliza en Europa y Estados Unidos para la vacunación oral de animales silvestres. La vacuna recombinante *canarypox* se utiliza en gatos por vía parenteral y carece del riesgo que tienen las vacunas inactivadas de provocar fibrosarcomas.

Recomendaciones:

- Antes de aplicar la vacuna, debe observarse su fecha de vencimiento; no deben aplicarse productos cuyo plazo de validez haya vencido.
- Las vacunas deben ser conservadas y aplicadas (vía, dosis, frecuencia) de acuerdo a las indicaciones provistas por el laboratorio productor. Resulta importante respetar la temperatura de conservación para que el producto mantenga su estabilidad y su poder inmunogénico.



CONTROL POBLACIONAL

INCUMBENCIAS DEL PROPIETARIO DEL ANIMAL

Al propietario le corresponde asumir la tenencia responsable del animal.

Se entiende por tenencia responsable a la condición por la cual una persona tenedora de un animal asume la obligación como propietario de procurarle una adecuada provisión de alimentos, vivienda, contención, atención de la salud y buen trato durante toda la vida, evitando asimismo el riesgo que pudiere generar como potencial agresor o transmisor de enfermedades a la población humana, animal y medio ambiente (adaptación de la definición de la Comisión Técnica Asesora del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, año 1994).

El fomento de la tenencia responsable puede reducir considerablemente el número de animales vagabundos y la incidencia de enfermedades zoonóticas. Dado que la ecología canina está vinculada a las actividades humanas, para que el control de la población de animales resulte eficaz debe acompañarse de cambios en el comportamiento humano.

El tenedor responsable debe considerar:

- ✓ Las posibilidades reales de tener adecuadamente al animal: debe procurarse el asesoramiento profesional acerca de la conveniencia de las distintas razas, tamaños y carácter en relación con la disponibilidad de espacio y la constitución de la familia; plan sanitario, pautas de cuidado, sociabilización, comportamiento y costos mensuales.
- ✓ El control de su reproducción mediante la esterilización quirúrgica (tanto machos como hembras), como también control farmacológico del celo o mantenimiento del animal dentro de la vivienda.
- ✓ El control de crías no planificadas: no deben ser abandonadas en las calles, se sugiere contactarse con los servicios de las sociedades protectoras de animales para su ubicación, estimulando la adopción y desalentando la compra de animales de raza.
- ✓ El control de la salud física y el bienestar del animal: vacunación obligatoria por ley contra la rabia, vacunación contra otras enfermedades infecciosas, desparasitación, higiene y alimentación, control clínico por parte de un profesional veterinario, en forma periódica, observación de un buen trato durante toda su vida.
- ✓ El manejo en la vía pública: debe circular con el animal sujeto a collar y correa, y debe retirar las materias fecales de los lugares públicos para evitar el riesgo de propagación de otras zoonosis.
- ✓ La contención del animal en el domicilio evitando su liberación y vagabundeo en la vía pública.

INCUMBENCIAS DE LOS GOBIERNOS CENTRAL, REGIONAL Y LOCAL

- ✓ Hacer cumplir las legislaciones nacionales, provinciales y municipales vigentes.
- ✓ Legislar sobre comercio, tránsito, control y protección de animales.
- ✓ Efectuar el registro de animales.
- ✓ Promover la tenencia responsable por parte de los propietarios.



EDUCACIÓN PARA LA SALUD

Tiene como objetivo motivar y generar hábitos saludables en los miembros de la comunidad para que tengan mayores conocimientos de la situación de la rabia en su región y una buena actitud de auto-cuidado, responsabilidad social y compromiso con el bien común.

Incluye:

- a) Informar a la población sobre:
 - ✓ La importancia de la rabia como problema de salud pública.
 - ✓ El riesgo que implican los perros y gatos no vacunados y otros animales en la cadena de transmisión y las medidas de prevención.
- b) Impulsar las actividades para el control de los reservorios.
- c) Promover el concepto de tenencia responsable, fomentando la responsabilidad de vacunar anualmente a perros y gatos.
- d) Incentivar la adopción responsable.
- e) Promover a la población que notifique en forma inmediata la presencia de animales sospechosos de padecer la rabia ante las autoridades competentes.
- f) Instruir a la población sobre las medidas inmediatas a seguir ante la agresión de un animal y procurar que las personas expuestas al virus de la rabia acudan a los establecimientos de salud para recibir la atención médica oportuna, según lo requieran.
- g) Capacitar al personal médico y paramédico en relación al tratamiento antirrábico en general y a las medidas profilácticas.

Con respecto a los mamíferos silvestres, se debe efectuar acciones de educación para la salud que se adapten a cada región en particular, de acuerdo a las especies animales existentes, su riesgo de contacto con personas y animales domésticos; y la incidencia de la rabia en la zona.

LEGISLACIÓN PARA LA IMPORTACIÓN DE ANIMALES

El SENASA es el organismo oficial que dicta las normas sanitarias para la importación de animales y supervisa su cumplimiento

El ingreso al país de animales domésticos de compañía y de ADIE requiere de la autorización del SENASA de acuerdo al Decreto 189/65, su modificatorio el 2216/71 y a la Resolución de SENASA N° 1354/94.

En particular, el ingreso de perros y gatos, a diferencia del resto de los animales vivos, no requiere tramitación previa en el nivel central del SENASA, sino que es autorizada por el inspector del SENASA destacado en el punto de ingreso al país, una vez cumplidos los requisitos contemplados en los “Procedimiento para Autorizar el Envío y el Ingreso de Mascotas al y desde el Exterior”.

La importación de fauna silvestre, está legislada por la ley 22421 de Protección y conservación de la fauna silvestre y su decreto reglamentario N° 666/97 y el SENASA establece las exigencias sanitarias.



PREVENCIÓN EN ANIMALES DE IMPORTANCIA ECONÓMICA

Además de la vacunación y de la legislación para la importación de animales, la prevención de la rabia pareasiente incluye, entre otros:

- El fortalecimiento de las estructuras de vigilancia de campo, de laboratorio y de control de las poblaciones de vampiros
- La ejecución de medidas de control de las movilizaciones y de la cuarentena de los animales
- La ejecución rápida de las actividades de control de foco para evitar la difusión de la enfermedad a otros animales y establecimientos
- La concientización y la participación activa de profesionales y ganaderos en la prevención y el control de la enfermedad
- La realización de campañas de divulgación para el público en general destacando el impacto económico y los riesgos sanitarios que implica la aparición de la enfermedad

PREVENCIÓN DE LA RABIA HUMANA

GENERALIDADES

Si bien la prevención de la rabia humana se basa fundamentalmente en la prevención de la rabia animal, hay acciones que pueden efectuarse directamente sobre las personas. Tal es el caso de la aplicación de vacuna antirrábica (tratamiento pre-exposición) a aquellos grupos humanos con alto riesgo de exposición al virus rábico, ya sea por motivos laborales o recreacionales:

- Trabajadores de laboratorio de diagnóstico, investigación, producción y control que manipulan el virus de la rabia
- Equipos de empleados que trabajan en campañas de vacunación antirrábica
- Veterinarios y auxiliares veterinarios
- Espeleólogos
- Cuidadores de animales
- Trabajadores relacionados y personas que mantienen contacto con mamíferos silvestres como murciélagos, zorros, mapaches además de gatos, perros u otras especies con riesgo de tener rabia (trabajadores de zoológicos, reservas naturales, etc.)
- Viajeros en turismo aventura en áreas endemo-epidémicas (Ministerio de Salud de la Nación no provee la vacuna para esta indicación)

La profilaxis pre-exposición se debe administrar a estos grupos de riesgo por varias razones:

- Se logra una respuesta inmune anamnésica (de memoria), mucha más rápida y de mayor nivel de anticuerpos, tanto frente a la revacunación como frente a la eventual introducción del virus rábico en el organismo en caso de accidente con animal rabioso.



- Si bien no excluye la aplicación de la profilaxis post-exposición, simplifica el tratamiento, ya que elimina la necesidad del uso de gammaglobulina y disminuye la cantidad de dosis de vacuna a ser aplicadas frente al nuevo accidente
- Protege a las personas frente a exposiciones inaparentes

VACUNAS ANTIRRÁBICAS DE USO HUMANO

Las vacunas antirrábicas de uso humano se elaboran con el virus inactivado. Deben conservarse de acuerdo a las indicaciones provistas por el laboratorio productor y se debe respetar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

En Argentina se dispone de dos tipos de vacuna, que se diferencian por el sustrato en el que se realiza la replicación del virus: vacunas de cultivo celular y vacunas producidas en tejido nervioso de animales; el Ministerio de Salud recomienda el uso de vacunas de cultivo celular, que se describen a continuación:

- Vacuna purificada en células Vero: utiliza como sustrato para el crecimiento viral la línea celular Vero conformada por células de riñón de mono verde africano. Por tratarse de una línea celular continua, puede subcultivarse indefinidamente. La inactivación viral se efectúa por método químico. Esta línea celular permite una producción a gran escala y a menor costo.

- Vacuna purificada en fibroblasto de embrión de pollo: en este caso, el virus se multiplica en cultivos primarios de células de embrión de pollo. La inactivación viral se efectúa por método químico. La vacuna está purificada para reducir al mínimo la cantidad de proteína de huevo y por lo tanto el riesgo de hipersensibilidad.

Efectos adversos

- Reacciones sistémicas: puede haber fiebre moderada, escalofríos, malestar general, astenia, cefalea, mareos, artralgias, mialgias, alteraciones gastrointestinales, náuseas, dolor abdominal. Excepcionalmente, se han descrito casos de reacciones anafilácticas, urticaria y erupción, como eritema polimorfo.

- Reacciones locales: Pueden aparecer dolor, eritema, prurito e induración en el sitio de la inyección.

Contraindicaciones: no tienen contraindicaciones. Es una vacuna inactivada por lo que las partículas virales que la componen no conservan capacidad para multiplicarse. Si se presentaran reacciones alérgicas graves a alguna de estas vacunas, debe completarse el tratamiento con una vacuna producida en otro sustrato.

La vacuna que se utiliza en las profilaxis pre y postexposición es la de cultivo celular (células VERO y fibroblasto de embrión de pollo) y es aplicada en forma gratuita en el sistema de salud pública del país.

Aplicación: Se administran por vía intramuscular, en el músculo deltoides en adultos y en la cara lateral del muslo en los niños que todavía no deambulan.

ESQUEMAS DE LA PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN (PPRE)

Con vacuna de cultivo en líneas celulares, aplicación intramuscular (IM): 2 dosis, los días 0 y 7.¹

Realizar serología post PPRE (excepto viajeros) entre los 14 y 30 días para evaluar



respuesta y luego repetir según riesgo de exposición. Las personas en riesgo continuo son aquellas que trabajan en ámbitos en los que el virus está presente en altas concentraciones, y en los que se puede adquirir no solo a través de mordeduras, sino por contacto con mucosas o por inhalación de aerosoles (incluye personal de laboratorios donde se trabaja con el virus, personal de laboratorios donde se producen vacunas o gammaglobulina antirrábica). En ellas se recomienda la determinación cada seis a doce meses. Si el título obtenido fuera menor que 0,5 UI/ml o si el valor de la neutralización por RIFFT es menor que 1:5, se deben aplicar dosis de refuerzo hasta alcanzar el título aconsejado.

A la categoría de riesgo frecuente pertenecen los trabajadores de laboratorios en los que se efectúa diagnóstico de rabia, espeleólogos, guardaparques, veterinarios y personal de veterinarias en regiones donde la rabia es enzoótica, y personas que manipulan murciélagos. En estas personas los anticuerpos deben medirse cada dos años. Si el nivel de anticuerpos fuera menor que 0,5 UI/ml o si el valor de la neutralización por RIFFT fuera menor que 1:5, debe indicarse dosis de refuerzo hasta alcanzar el título aconsejado.

Finalmente, las personas con riesgo infrecuente de exposición son los veterinarios y personas que controlan animales en áreas donde la rabia es poco común o rara, personas que trabajan en contacto con animales en zoológicos y reservas, y viajeros a áreas del mundo con rabia canina y acceso limitado al sistema de salud o potencial carencia de vacunas y gammaglobulina. En caso en que la persona comprendida en esta categoría sufriera una exposición de riesgo, deberá recibir dos dosis de vacuna de líneas celulares, en un esquema 0-3 días. No es necesario medir anticuerpos, a menos que se trate de una persona inmunosuprimida

Los productos biológicos que se utilizan en los tratamientos son de aplicación gratuita en el sistema de salud pública del país (excepto para viajeros).

MEDIDAS DE CONTROL DE LA RABIA

Una persona que sufrió un APR, debe concurrir inmediatamente al efector de salud humana (preferentemente especializado en rabia) más próximo para recibir el tratamiento que corresponda. Incluso si la persona, por desconocimiento, consulta primero a una institución o profesional de salud del área veterinaria, debe ser derivada a un efector de salud humana. El efector de salud debe comunicar el evento al centro de zoonosis o equivalente para iniciar también las acciones.

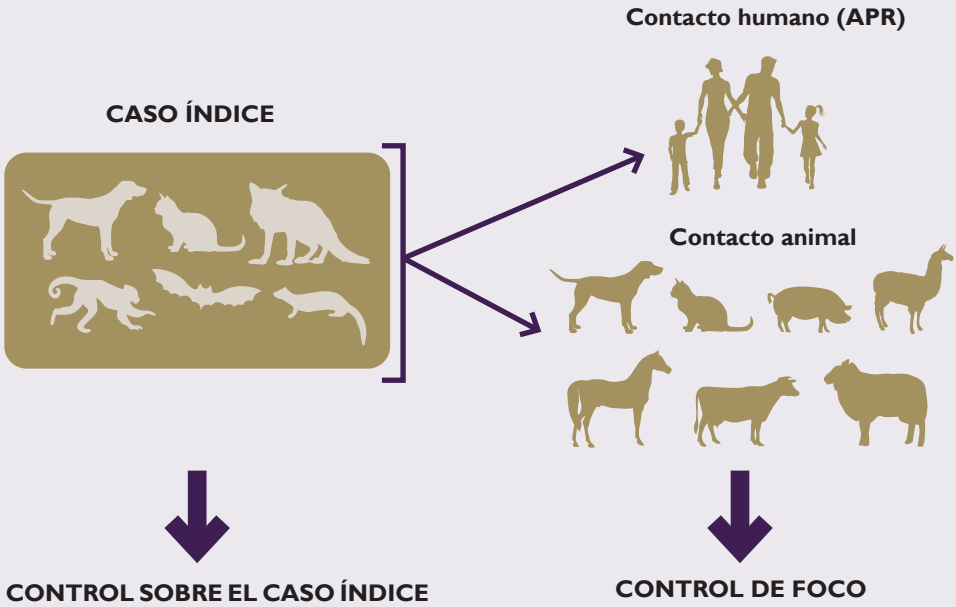
Cuando el agredido es un animal, se debe informar al centro de zoonosis o secretaria de salud del municipio o a un veterinario particular (quien a su vez lo informa a dicho centro).

A los efectos de la descripción de los procedimientos a seguir se definen los siguientes términos:
Caso índice (CI) o animal agresor: animal que genera la mordedura/rasguño/lamedura a personas y/u otros animales.

Contacto: personas o animales que fueron mordidos, rasguñados o lamidos por el CI.

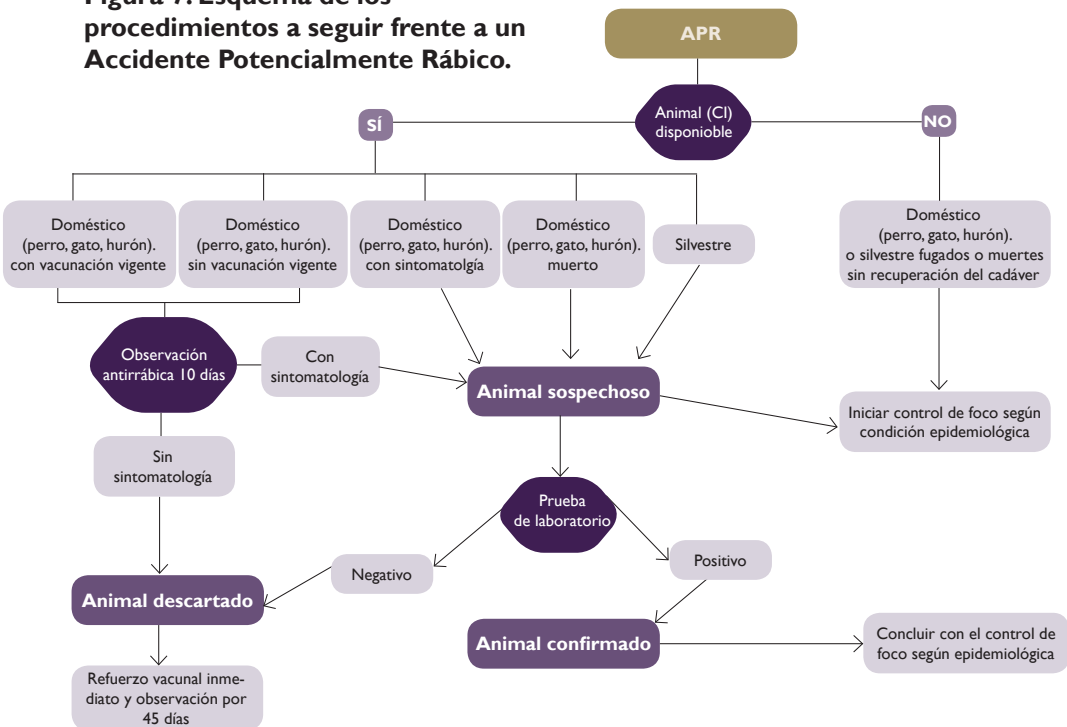
1. Existe la posibilidad de administrar un esquema con una sola dosis IM el día 0. Este esquema, no obstante, requiere de la administración de una segunda dosis dentro del año de aplicada la primera.

Figura 6. Individuos sobre los que se llevan a cabo los procedimientos operativos.



PROCEDIMIENTOS A SEGUIR FRENTE A UN APR

Figura 7. Esquema de los procedimientos a seguir frente a un Accidente Potencialmente Rábico.



Ante la ocurrencia de un APR, lo primero que se debe verificar es el tipo de animal agresor (CI). Si el animal es doméstico de compañía (perro, gato o hurón doméstico -*Mustela putorius furo*) y está disponible y ubicable ES OBLIGATORIA su observación clínica antirrábica, efectuada por un profesional veterinario, durante un período no menor a los 10 días a partir de la fecha de la agresión. Debe efectuarse cualquiera sea el estado de vacunación del animal y no debe administrarse vacuna durante el período de observación.

El período de observación de 10 días se fundamenta en la cronología de la aparición del virus en saliva: aparece de 2 a 5 días antes del comienzo de los síntomas clínicos y persiste hasta la muerte del animal. Según la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la observación por 10 días también puede ser realizada en el hurón doméstico. El conocimiento de la mencionada cronología hace que a perros, gatos y hurones domésticos se los categorice como animales observables.

- Si el CI tiene tenedor o propietario responsable, el centro de zoonosis del municipio es el encargado de entregar al propietario el documento que le informa la obligatoriedad de realización de la observación antirrábica. Si la mencionada vía de comunicación no ofrece resultados, el centro de zoonosis libra la documentación mencionada a la seccional policial correspondiente para su inmediata resolución.
- Si el CI no tiene tenedor responsable, el personal del centro de zoonosis lo tendría que capturar para efectuar la observación antirrábica en sus instalaciones.

La observación antirrábica puede ser efectuada en el centro de zoonosis (implica la internación del CI) o en el domicilio (en caso de animales no agresivos), a pedido del dueño del CI, con intervención de un profesional veterinario. En este último caso, el centro de zoonosis se reserva la facultad de controlar y verificar el correcto cumplimiento de la observación antirrábica. En función de la evaluación del estado clínico del CI y de sus antecedentes (vacunado o no), el centro de zoonosis puede obligar a que la observación se efectúe en sus instalaciones.

En caso de que el CI presente sintomatología compatible con rabia durante el período de observación, pasa a ser SOSPECHOSO DE RABIA y se deben iniciar las actividades de control de foco.

Si el CI es un animal doméstico de compañía con sintomatología compatible con rabia al momento de la agresión o fallecido o es un animal silvestre, pasa directamente a ser SOSPECHOSO DE RABIA, comenzando también las acciones de control de foco. Si el CI no está disponible, es decir que se fugó o está muerto, pero no se puede analizar por estar el cerebro en malas condiciones, se deben iniciar las actividades de control de foco.

En caso de muerte del CI, se debe remitir la cabeza del mismo o cuerpo entero si es un quiróptero o mamífero pequeño a un laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Rabia (Anexo 4), donde se tomará una muestra de tejido encefálico para su diagnóstico.

El envío de la muestra debe ser efectuada por el centro de zoonosis o el veterinario privado, de acuerdo al procedimiento indicado en el Anexo 2. Con el resultado del Laboratorio, se puede CONFIRMAR el caso de rabia animal, concluyendo todas las actividades de control de foco o DESCARTAR el caso, suspendiendo dichas actividades si habían sido iniciadas.

En el caso de que el CI sea un animal silvestre capturado, el centro de zoonosis debe

invariablemente remitirlo a un laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Rabia.

Independientemente de la especie animal, si la muestra se encuentra en estado de putrefacción, debe ser remitida a los Laboratorios centrales SENASA o Pasteur.

Si el CI es un ADIE, consultar el apartado “RABIA PARESIANTE”

Si el animal agresor (CI) es un animal de bajo riesgo (roedores: rata, ratón, cuis, jerbo, carpincho, cobayo, castor, chinchilla, vizcacha, ardilla) o lagomorfos (conejo, liebre), y ya que estos animales no son ni hospedadores primarios ni tienen un papel en la epidemiología y la transmisión de la enfermedad, no es necesario ejercer sobre ellos ninguna acción. No obstante, si surgieran dudas (signos compatibles con rabia, información sobre infección natural en estas especies en algún área puntual, etc.), el centro de zoonosis definirá los pasos a seguir.

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. Es ejecutado por las instituciones de salud pública u organismos oficiales que correspondan de acuerdo al área geográfica. Las actividades de control de foco que en cada situación se lleven a cabo, dependen inicialmente de la categoría de caso a la que pertenece el CI que lo genera.

Frente a un caso **SOSPECHOSO** se debe realizar las siguientes actividades:

- 1) Recoger antecedentes del CI sospechoso:
 - a. Localizado
 - b. Muerto
 - c. Desaparecido
 - d. Especie, edad, sexo, raza
 - e. Propietario
 - f. Origen (residente habitual o importado y en este último caso de zona endémica o no)
 - g. Estado de vacunación antirrábica
 - h. Estado clínico
 - i. Hábitos (domiciliario o callejero)
 - j. Contacto con murciélago u otro animal silvestre
 - k. Presencia o ausencia de causa que justifique el acto de morder
 - l. Antecedentes de viaje a zona endémica
2. Identificar inmediatamente los posibles contactos humanos y animales, en el domicilio del animal. Para ello, solicitar la colaboración de informantes claves, líderes comunitarios y autoridades locales.
3. Derivar a los **contactos humanos** a un efector de salud especializado, en donde se considerará el inicio del tratamiento post-exposición.



4. Con respecto a los **animales contactos**, proceder del modo que se describe más adelante.
5. En caso de muerte del CI o de los animales contacto, remitir cabeza o cuerpo entero en caso de ser quiróptero, a un laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Rabia (ver Anexo 2 y 4).
6. Si el animal doméstico o silvestre no está disponible, también realizar las actividades descriptas en los puntos 1) a 4).

Ante la CONFIRMACIÓN del caso, continuar con las siguientes actividades:

7. Definir la dimensión espacial comprometida por el CI, la que depende de la especie que originó el foco:
 - 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.
8. Vacunar los perros y gatos del área definida de acuerdo a lo indicado en el punto anterior.
9. Continuar con la búsqueda de contactos humanos y animales.
10. Concluir con la profilaxis post-exposición de los contactos humanos.
11. Con respecto a los animales contactos, proceder del modo que se describe más adelante.
12. Realizar las actividades de educación e información para el público en general, autoridades de salud, autoridades educativas y organizaciones comunitarias, a fin de comprometerlos con la vigilancia epidemiológica. Mantener un contacto permanente entre la comunidad y las autoridades sanitarias.
13. Volcar toda la información obtenida en las planillas de control de foco (ver Anexo 1)

Frente a un caso **DESCARTADO** se suspenden las actividades.

PROCEDIMIENTO A SEGUIR CON LOS ANIMALES CONTACTOS

Este procedimiento tiene lugar si la autoridad competente (centro de zoonosis o SENASA si se trata de un contacto animal de importancia económica) considera que las características epidemiológicas del caso índice o animal agresor ameritan el seguimiento de los contactos.

- **Cuando el animal contacto es doméstico de compañía (perro, gato o hurón doméstico):**

Se debe hacer el seguimiento del animal hasta definir la condición del CI.

- Si el CI es un **animal doméstico (perro, gato o hurón doméstico)** es obligatorio realizarle la observación antirrábica y si no presenta síntomas durante dicha observación de 10 días, al animal agredido (contacto) se lo libera y se lo vacuna si corresponde. En cambio, si el CI presenta síntomas durante la observación



antirrábica o muere, el contacto debe someterse a confinamiento hasta tener el resultado de la muestra de laboratorio del CI. Si el resultado es negativo, se libera al contacto y si el resultado de la muestra de laboratorio es positiva, se toman distintas medidas según el estado de vacunación del contacto que se presentan en la figura 8. Si el CI es no ubicable, el procedimiento a seguir con el contacto debe ser analizado en función de la situación epidemiológica de la región, de la clase de animal agresor y del contexto de la agresión.

- Si el CI es un **animal silvestre (murciélagos, zorros)**, estos son animales no observables, debido a que el comportamiento de la enfermedad en ellos no es del todo conocido, lo que imposibilita establecer un período de observación que descarte o confirme la posibilidad de transmisión de rabia. A esto se suma la dificultad en el reconocimiento clínico de la enfermedad. Si el CI es un animal silvestre que pudo ser capturado, el centro de zoonosis debe invariablemente remitirlo a un laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Rabia. Si resulta negativo a rabia, se libera al animal contacto y se lo vacuna si corresponde. En cambio, si el CI es positivo, se toman distintas medidas según el estado de vacunación del contacto que se presentan en la figura 8. Si el CI no fue capturado, es considerado como animal positivo y se realizan las acciones antes descritas.

- Si el CI es un **animal de importancia económica**, es improbable que un ADIE provoque mordeduras. El bovino, que es el ADIE más afectado por la rabia (rabia pasesiante) no tiene capacidad de transmitir la rabia en forma activa sino en forma pasiva a través del contacto con su tejido nervioso o su saliva. En caso de que este tipo de accidente suceda, el procedimiento a seguir debe establecerse caso por caso.

- Si el CI es un **animal de bajo riesgo (roedores: rata, ratón, cuis, jerbo, carpincho, cobayo, castor, chinchilla, vizcacha, ardilla) o lagomorfos (conejo, liebre)**, si bien no se ha documentado que estos animales sean responsables de la transmisión de la rabia a otro individuo, el centro de zoonosis es el responsable de definir las medidas a tomar, teniendo en cuenta los antecedentes del animal agresor, y las circunstancias de la exposición. No son sospechosos a menos que tengan signos clínicos compatibles.



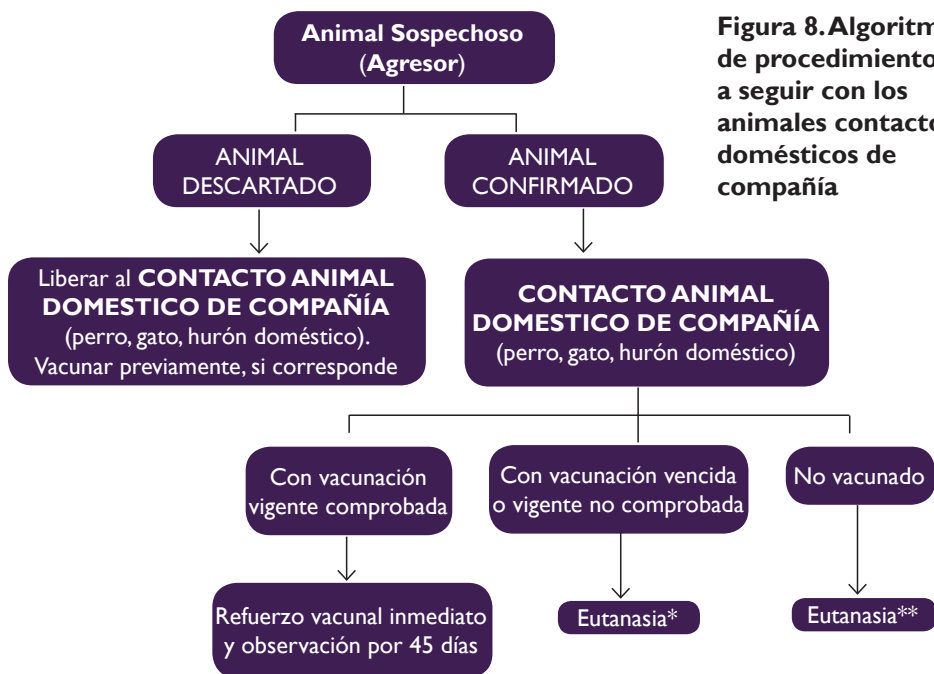


Figura 8. Algoritmo de procedimientos a seguir con los animales contacto domésticos de compañía

NO APLICABLE EN ÁREAS CON TRANSMISIÓN DE RABIA CICLO TERRESTRE (VARIANTES 1 Y 2)

*Posibilidad frente a oposición del dueño: toma de muestra de sangre para serología y vacunación del animal al principio. Hasta que se obtienen los resultados, el animal debe estar en condiciones de confinamiento estricto en el centro de zoonosis o en la vivienda según condiciones. Posibilidad de resultados:

- Título igual o mayor a 0,5 UI/ml: observación por 45 días bajo responsabilidad del dueño y con supervisión de veterinario.

- Título menor a 0,5 UI/ml: considerarlo como no vacunado.

**Posibilidad frente a oposición del dueño: vacunación al principio y confinamiento estricto en el centro de zoonosis por 4 meses para perros y gatos y 6 meses para hurones domésticos. (Brown et al., 2016)

En todos los casos en que deba aplicar vacuna, SÓLO DEBE ADMINISTRARSE VACUNA EN CULTIVO CELULAR.

- **Cuando el animal contacto es un ADIE:** ver apartado de RABIA PARESIANTE.
- **Cuando el animal contacto es un animal de bajo riesgo, como roedores (rata, ratón, cuis, jerbo, carpincho, cobayo, castor, chinchilla, vizcacha, ardilla) o lagomorfos (conejo, liebre):** realizar la eutanasia de dicho animal.

Los animales contacto que se sometan a seguimiento o confinamiento estricto estarán bajo iguales consideraciones que el CI en observación en lo que hace a las competencias del Centro de Zoonosis, de los veterinarios privados y de la notificación de las novedades que pudiera haber acerca del animal (presencia de



signos clínicos, muerte). En caso de muerte o eutanasia deben ser remitidos para el análisis de laboratorio correspondiente.

El lugar y las condiciones en que debe realizarse el seguimiento y el confinamiento en los casos que corresponda, deben ser aprobados por las autoridades competentes. Los costos del confinamiento estricto y de los eventuales estudios serológicos estarán a cargo del tenedor o propietario responsable del animal.

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN (PPE)

La persona que sufrió el Accidente Potencialmente Rábico debe, antes de concurrir al efector de salud, proceder, lo más rápido posible, a la limpieza de la herida con abundante agua corriente y jabón. El agua ejerce una acción mecánica de lavado y el jabón altera la capa lipídica que cubre al virus, favoreciendo así su inactivación. De este modo, se disminuye notoriamente el riesgo de infección.

En el efector de salud se le repetirá la limpieza con agua y jabón, independientemente de la magnitud de la herida y del tiempo transcurrido desde el accidente.

Posteriormente, la conducta a seguir depende de la magnitud de la herida.

En el caso de una herida extensa, la limpieza debe ser cuidadosa; se deben revisar los colgajos y anfractuosidades (sin agravar la herida) y lavar con solución fisiológica. Se desaconseja el cepillado. En el caso de heridas poco extensas, se debe lavar con agua oxigenada. De requerirse sutura, debe colocarse la mínima cantidad de puntos posibles para afrontar los bordes, pero sin agredir los tejidos dañados, siempre tras un prolijo lavado de la herida, según las anteriores pautas.

El médico considerará si debe aplicarse la vacuna antitetánica. En caso de ser necesario, siempre indicar vacuna antitetánica-antidiftérica (“doble bacteriana”) de acuerdo con el esquema de vacunación vigente del Calendario nacional de Vacunación. Para la profilaxis-tratamiento de infecciones de las heridas (especialmente *Pasteurella multocida* y –en asplénicos- *Capnocytophaga* spp.) debe usarse amoxicilina-clavulánico a razón de 1g cada 12 horas. En caso de alergia a dicho antibiótico se aplicará clindamicina (300mg cada 8 horas) más ciprofloxacina (500mg cada 12 horas). No deben prescribirse cefalosporinas, ya que las mencionadas bacterias pueden ser resistentes a estos antibióticos.

La Profilaxis Post Exposición (PPE) debe efectuarse lo más precozmente posible. No es una emergencia, pero sí una urgencia médica. Si bien no hay un lapso límite para efectuarla (no debe olvidarse que el período de incubación puede ser de hasta dos años), debe tenerse en cuenta que su postergación, por cualquier motivo, puede tener como consecuencia el fracaso de la PPE y, por ende, la aparición de síntomas y la muerte de la persona afectada, en caso de que el animal tuviera rabia.

La PPE se basa en la vacunación acompañada o no, según el caso, de la administración de gammaglobulinas antirrábicas:

Vacunación: se realizará con vacuna producida en línea de cultivos celulares

- Esquema de Zagreb (4 dosis en 3 visitas): 2 dosis el día 0 (cada dosis se aplica en un brazo diferente) y 1 dosis los días 7 y 21

- Esquema de Essen modificado (4 dosis en 4 visitas): los días 0 – 3 – 7 y 14 a 28

Debe preferirse el esquema de Zagreb, porque su uso posibilita el ahorro una visita al centro de salud para la prosecución del esquema de vacunación, con el consiguiente menor riesgo de abandono de tratamientos.



Las dosis de vacuna en pediatría son las mismas que en población adulta. No se deben reducir por ningún motivo.

El embarazo no constituye una contraindicación para la PPE. Recordar que se trata de vacunas inactivadas y, de tal manera, el beneficio supera con creces cualquier riesgo sobre el feto, por tratarse de una enfermedad mortal.

Las vacunas antirrábicas se pueden administrar simultáneamente con cualquiera de las otras vacunas actualmente en uso en el Calendario Nacional de Vacunación. Sólo debe tenerse la precaución de aplicarlas en sitios anatómicos diferentes.

Téngase en cuenta que el esquema de Essen modificado, que comprende 4 dosis, no debe ser indicado a huéspedes inmunocomprometidos.

El esquema de la profilaxis post-exposición depende de dos variables:

- 1) La clasificación del accidente, que a su vez depende de las características de la herida.
- 2) El animal que genera el APR.

Clasificación del accidente:

✓ **Accidentes no significativos:**

*Contactos con la boca o saliva del animal en piel intacta

✓ **Accidentes leves:**

*Lameduras de piel con heridas superficiales (no hay sangrado ni es puntiforme).

*Heridas superficiales poco extensas, generalmente únicas, en cualquier zona del cuerpo excepto cabeza, cara, cuello, manos, pies y genitales.

✓ **Accidentes graves:**

*Heridas en cabeza, cara, cuello (regiones próximas al SNC), en manos, pies y/o genitales (sitios anatómicos con importante inervación), heridas profundas, múltiples o extensas en cualquier región del cuerpo. Se considera herida profunda a aquella en la que hay sangrado (se atravesó la dermis) y aquella puntiforme, aunque no presente sangrado. Las heridas profundas además de aumentar la exposición al virus rábico, ofrecen dificultades de asepsia.

*Lamedura de mucosas o de piel donde ya existe herida grave.

*Cualquier tipo de herida producida por mamíferos silvestres. Incluye cualquier contacto con un murciélago, a menos que la persona expuesta pueda descartar una mordedura, un arañazo o una exposición de mucosas.

2) Animal que genera el APR:

Se debe tener en cuenta:

*Categoría de la especie animal a la que pertenece: doméstico de compañía, ADIE, silvestre terrestre o murciélago.

*Disponibilidad: posibilidad de contar con el animal, ya sea para su observación si corresponde y/o su análisis por laboratorio.

*Resultado de la observación y/o del resultado de laboratorio, si los hubiera.

*Antecedentes epidemiológicos: referidos fundamentalmente a animales domésticos de compañía. Se clasifican en:

- Sin antecedentes epidemiológicos de riesgo: vacunado (con certificado de vacunación en vigencia), residente en o procedente de zona sin circulación de rabia terrestre, de hábito de vida domiciliario (vive exclusivamente dentro de su domicilio, no tiene

contacto con otros animales desconocidos y sale a la calle con correa acompañado por su dueño), agredió por provocación.

- Antecedentes epidemiológicos de riesgo: no vacunado (sin certificado de vacunación en vigencia), residente, procedente o con antecedente de haber viajado a zona con circulación de rabia terrestre, de hábito de vida callejero (pasa largos períodos fuera de su domicilio, sin control), agredió sin causa aparente.

GAMMAGLOBULINA ANTIRRÁBICA HUMANA

La gammaglobulina antirrábica humana es una solución concentrada y purificada de anticuerpos preparada a partir de hemoderivados de individuos sanos inmunizados contra la rabia. Es un biológico de producción limitada y alto costo.

La gammaglobulina se administra simultáneamente con la primera dosis de vacuna (día “cero”). Si no hubiese podido aplicarse en ocasión de la primera dosis de la vacuna, puede administrarse hasta el séptimo día de iniciado el esquema de vacunación (desde luego, en el caso en que estuviera indicado su uso). No debe administrarse después del séptimo día de la primera dosis de vacuna para no interferir en la respuesta inmunológica que ésta debe inducir.

En caso de que corresponda administrarla, debe efectuarse lo antes posible y nunca después del séptimo día de iniciada la vacunación. La inmunoglobulina debe infiltrarse dentro y alrededor de la herida (20UI/Kg de Inmunoglobulina derivada humana). La inmunoglobulina remanente puede administrarse a otro paciente ya que la administración a distancia por vía intramuscular no parece aportar beneficios adicionales.

Cuando las heridas son extensas, la fracción de gammaglobulina a aplicar en la herida puede diluirse al medio con solución fisiológica estéril.

Indicaciones:

La aplicación de la gammaglobulina depende del animal agresor, de la región geográfica y de la persona afectada.

1. Accidente de categoría leve o grave con animal con diagnóstico confirmado de rabia.

2. Accidente de categoría leve o grave con animal doméstico (perro, gato o hurón) o animal silvestre (incluido murciélago y hurón silvestre -*Galictis cuja*-) **NO DISPONIBLES** para su diagnóstico por laboratorio: sujeto a la situación epidemiológica del lugar y la decisión de las autoridades sanitarias locales. En lugares en los cuales la rabia es una problemática frecuente debe considerarse como indispensable el uso de gammaglobulina. En áreas de baja probabilidad puede considerarse individualmente la pertinencia de iniciar o no la profilaxis postexposición. En caso de decidir aplicarla, el uso de gammaglobulina puede ser facultativo dependiendo de clase de animal agresor y contexto de agresión.

3. Accidente leve o grave con animales silvestres (incluido murciélago y hurón silvestre -*Galictis cuja*-) que pudo ser capturado para su diagnóstico de rabia por laboratorio, pero cuyo resultado no se obtiene antes de las 72 horas de sucedido el accidente. En este caso, la aplicación de la gammaglobulina se efectuará a las 72 horas cuando ya se reconozca que no se cuenta con el resultado del laboratorio.



En caso de no disponer de gammaglobulina es necesario garantizar un lavado adecuado de la herida y el inicio temprano de la vacunación asegurando el esquema completo de PPE.

4. Pacientes inmunocomprometidos:

- Paciente bajo tratamiento oncológico o con tratamiento oncológico recientemente finalizado.
- Paciente trasplantado.
- Paciente bajo tratamiento con corticoides en altas dosis (20 mg/kg/día) diariamente por más de 14 días y otros tratamientos inmunosupresores.
- Paciente con infección por VIH/sida.

Efectos secundarios de la gammaglobulina:

- Manifestaciones locales: puede provocar reacciones de carácter benigno como dolor, edema, eritema e induración y, más raramente, abscesos.
- Manifestaciones sistémicas: cefalea y fiebre son los eventos adversos más comúnmente reportados con el uso de gammaglobulina humana. No se observa con ella enfermedad del suero, como sí puede suceder con el derivado de equinos (que, de todas formas, no está disponible en nuestro país).

Las indicaciones de profilaxis postexposición que se describen en la siguiente tabla son una guía general; el médico actuante puede modificarla de acuerdo a su evaluación del riesgo (tabla 8).

Tabla 8. Profilaxis postexposición en humanos (PPE). Argentina 2018.

CARACTERÍSTICAS DEL ANIMAL AGRESOR	CLASIFICACIÓN DEL ACCIDENTE		
	Grave	Leve	No significativo
Animales domésticos (perro, gato, hurón doméstico) DISPONIBLES sin antecedentes epidemiológicos de riesgo	No iniciar PPE hasta resultado de la observación: - Positivo: iniciar y completar PPE (vacuna y gammaglobulina) - Negativo: No aplicar PPE		No corresponde PPE
Animales domésticos (perro, gato, hurón doméstico) DISPONIBLES con antecedentes epidemiológicos de riesgo	Iniciar PPE hasta resultado de la observación: - Positivo: completar PPE y aplicar gammaglobulina si no se aplicó antes y si se está dentro de los 7 días de iniciado el PPE. - Negativo: suspender PPE Si el animal está muerto, iniciar PPE hasta resultado de laboratorio: - Positivo: completar PPE y aplicar gammaglobulina si no se aplicó antes y si se está dentro de los 7 días de iniciado el PPE. - Negativo: suspender PPE		
CARACTERÍSTICAS DEL ANIMAL AGRESOR	Grave	Leve	No significativo
Mamíferos silvestres DISPONIBLES para estudio	Iniciar PPE hasta resultado de laboratorio ¹ : - Positivo: completar PPE. Aplicar gammaglobulina si no se aplicó antes y se está dentro de los 7 días de iniciada la PPE. - Negativo: suspender PPE		
Animales domésticos (perro, gato, hurón doméstico) y mamífero silvestre NO DISPONIBLES para estudio	Aplicar PPE según contexto epidemiológico (vacuna y gammaglobulina) ²		
Cualquier animal positivo a rabia	Aplicar PPE (vacuna y gammaglobulina)		

¹ Si a las 72 horas de sucedida la exposición no se cuenta con el resultado de laboratorio, se debe aplicar la gammaglobulina.

² Sujeto a la situación epidemiológica del lugar y la decisión de las autoridades sanitarias locales. En lugares en los cuales la rabia es una problemática frecuente debe considerarse como indispensable el uso de gammaglobulina. En áreas de baja probabilidad puede considerarse individualmente la pertinencia de iniciar o no la profilaxis postexposición. En caso de decidir aplicarla, el uso de gammaglobulina puede ser facultativo dependiendo de clase de animal agresor y contexto de agresión.



Cuando el animal involucrado es un animal de bajo riesgo: roedores (rata, ratón, cuis, jerbo, cobayo, chinchilla, vizcacha, ardilla) y lagomorfos (conejo, liebre, etc.), se podrá descartar el uso de PPE ya que estos animales no son ni hospedadores primarios ni tienen un papel en la epidemiología y la transmisión de la enfermedad. No obstante, si surgieran dudas (signos compatibles con rabia, información sobre infección natural en estas especies en algún área puntual), se indicará la PPE con el mismo criterio y normativa válidos para casos de exposición a perros o gatos.

Cuando el animal involucrado es un ADIE, consultar a SENASA para proceder a la evaluación del riesgo y aplicar la PPE en caso que se requiera.

PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Se considera como paciente inmunocomprometido a:

- Paciente bajo tratamiento oncológico o con tratamiento oncológico 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 de linfocitos CD4 por debajo del valor normal.

Conducta:

*Vacuna de cultivo en líneas celulares: esquema de Zagreb (0-0-7-21). No debe utilizarse en pacientes inmunocomprometidos el esquema de Essen modificado.

*Gammaglobulina antirrábica.

En pacientes **inmunocomprometidos**, la respuesta a la vacuna no siempre es adecuada.

De ahí que en ellos se recomienda usar las **vacunas de cultivo en líneas celulares**.

Resulta conveniente la realización de la titulación de anticuerpos antirrábicos a fin de tener conocimiento cierto acerca de la efectividad de la profilaxis postexposición.

TITULACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIRRÁBICOS

Debe efectuarse la titulación de anticuerpos antirrábicos en los siguientes casos:

- * En personas que hayan sufrido accidente de exposición con animal positivo a rabia.
- * En personas inmunocomprometidas.

Esta titulación debe efectuarse aproximadamente a los 14 a 30 días después de la última aplicación de vacuna a fin de verificar la eficacia de la PPE. Si la PPE no hubiera logrado inducir una respuesta de nivel protector (título de anticuerpos \geq mayor o igual a 0,5 UI/ml), se debe continuar con la aplicación de vacuna. En caso de estar administrando vacuna en tejido nervioso, se debe cambiar a vacuna en cultivo celular, de ser posible.

ACTUACIÓN FRENTE A INTERRUPCIÓN DE LA PROFILAXIS POST EXPOSICIÓN

Interrupción (abandono) de PPE con vacunas de cultivo en líneas celulares:

- *Proseguir con el esquema, no recomenzarlo.

REVACUNACIONES FRENTE A NUEVO ACCIDENTE.

Se recomienda revacunar con vacuna en cultivo celular, siguiendo el esquema que corresponda:

- Con PPE anterior completa efectuada con vacuna en cultivo celular fehacientemente documentado: aplicar 2 dosis de refuerzo los días 0 y 3.
- Con PPE anterior incompleta efectuada con vacuna en cultivo celular: aplicar el esquema de post exposición completo según corresponda al tipo de APR.
- Con PPE anterior, completa o incompleta, efectuada con vacuna elaborada en tejido nervioso: aplicar el esquema de post exposición completo según corresponda.

En el caso de **personas inmunocomprometidas** debe efectuarse una titulación de anticuerpos a los 14 a 30 días de la finalización de la PPE a fin de verificar su efectividad. Con respecto a la aplicación simultánea de gammaglobulinas, se debe considerar dos posibilidades:

* Si la profilaxis previa fue efectuada con vacunas elaboradas en cultivo celular, no es necesaria la aplicación de gammaglobulinas. En el caso de individuos inmunocomprometidos, se debe evaluar la aplicación de gammaglobulinas aún en estas circunstancias.

* Si la profilaxis previa fue efectuada con vacuna elaborada en tejido nervioso, se debe aplicar gammaglobulinas cuando hubieran transcurrido más de diez años desde la vacunación previa.

Las gammaglobulinas antirrábicas de uso humano (al igual que las vacunas) que se utilizan en la PPE, son de aplicación gratuita en el sistema de salud pública del país. Aquellos centros asistenciales que requieran de estos productos, pueden comunicarse con los Programas Ampliados de Inmunizaciones de los Ministerios de Salud Provinciales.

PROCEDIMIENTO FRENTE A PERSONAS CON UN CUADRO CLÍNICO COMPATIBLE CON RABIA

El sistema de salud puede enfrentarse con la rabia directamente a partir de pacientes con signos o síntomas de encefalitis sin haber existido un accidente de exposición, como es el caso de la transmisión por trasplante y por medio de aerosoles. Frente a estos casos y una vez que la evaluación del cuadro y de sus posibles causas hace sospechar la rabia, se debe efectuar el diagnóstico de laboratorio. Hay que tener en cuenta que, si bien el resultado de laboratorio pre-mortem positivo confirma el diagnóstico de rabia, el resultado negativo no lo descarta.

De resultar positivo, se debe proporcionar al paciente una sedación (morfina, benzodiazepinas o barbitúricos) apropiada a su cuadro clínico; queda a criterio del médico actuante la aplicación de protocolos de tratamiento farmacológico.

Con respecto al centro de salud, el médico actuante tomará las precauciones necesarias para evitar que el contacto con el paciente implique un riesgo de contagio para el personal; debe considerarse la posibilidad de efectuar la vacunación profiláctica en el personal involucrado. Frente a la muerte del paciente, se debe efectuar la toma de muestra y su envío al laboratorio de diagnóstico de rabia de acuerdo a lo descripto en el Anexo 2.



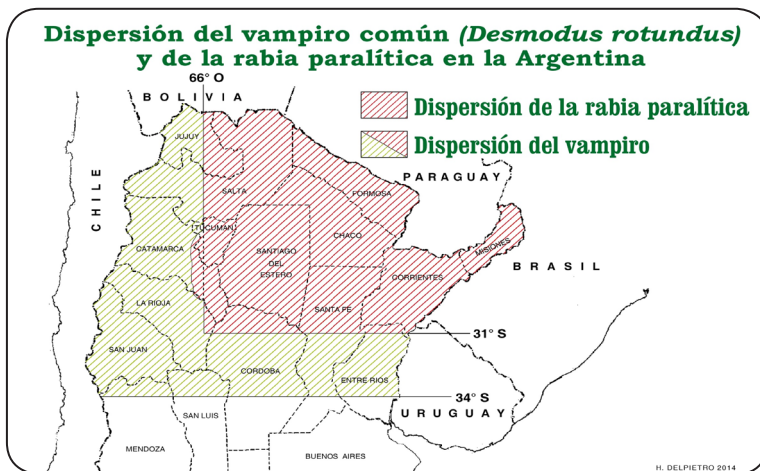
5

RABIA PARESIANTE

Es una enfermedad epidémica y recurrente causada por el virus rábico variante 3 transmitido por el vampiro común *Desmodus rotundus*. Ésta afecta principalmente a los bovinos, equinos, con menor frecuencia a otras especies domésticas, al hombre y a animales silvestres.

En la República Argentina se diferencia un área endémica ubicada al Norte del Paralelo 31° Latitud Sur y al Este del Meridiano 66° Longitud Oeste, que abarca las Provincias de Misiones, Corrientes, Chaco, Santiago del Estero y Formosa, y parte de las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, Catamarca, Córdoba y Santa Fe; y un área libre, ubicada al Sur del mencionado paralelo y al Oeste del mencionado meridiano, que abarca el resto del país. (Figura 9).

Figura 9. Dispersión del vampiro común (*Desmodus rotundus*) y de la rabia paresiante en la Argentina. 2014



Los herbívoros se infectan porque son la principal fuente de alimentación del vampiro y epidemiológicamente se comportan como “huéspedes finales” o “fondos de saco” pues no transmiten la rabia en forma activa (no muerden).

La enfermedad se presenta en forma de brotes que remiten espontáneamente y son seguidos por períodos interepidémicos sin rabia que pueden durar varios años. Este comportamiento de la enfermedad se debe a que a medida que avanza la rabia, la mortalidad que causa en el vampiro modifica su población en forma cuantitativa y cualitativa hasta dejarla por debajo del umbral de contagio (los vampiros sobrevivientes son menos de la mitad de los que existían al comienzo del brote y, son resistentes a la rabia). En este momento la enfermedad cede y consecuentemente también cede entre los herbívoros (independientemente de que estén vacunados o no). Por ese motivo, para que pueda prosperar un nuevo brote de rabia en ese lugar (si ingresara la infección desde el exterior), es necesario que transcurra un tiempo para que la población se recomponga con el nacimiento de nuevos vampiros y con la muerte de los que resistieron el brote anterior.

Esto explica por qué los brotes de rabia en el ganado ceden espontáneamente después de un tiempo y por qué existen períodos interepidémicos sin rabia después de ceder los brotes.

La mortalidad del ganado puede ser alta (>50%), dependiendo del tamaño de la población del vampiro en el lugar y de la mayor o menor rapidez en la aplicación de las medidas de control. En la Argentina, hay evidencias de que la predación del vampiro en los bovinos produce más pérdidas de peso vivo que la misma rabia parálitica.

La rabia paresiante también afecta a animales autóctonos. Se observó en el ciervo de los pantanos (*Blastocerus dichotomus*), en el carpincho o capibara (*Hydrochoerus hydrochaeris*), en el venado (*Mazama americana*), en el zorro (*Cerdocyon thous*) y en el murciélago frugívoro (*Artibeus lituratus*).

ACTIVIDADES EN EL CONTROL DE BROTES

La rabia paresiante es una peligrosa zoonosis y su denuncia es obligatoria. Por ello, tanto el veterinario oficial del SENASA, veterinarios de otras instituciones o veterinarios privados, actúa ante una sospecha. Y ante un caso confirmado positivo actúa el veterinario oficial del SENASA.

Todo ganado con sintomatología nerviosa en área endémica o proveniente de la misma, es considerado como sospechoso de rabia; en cuyo caso, el veterinario del SENASA ejecuta las siguientes acciones:

- a) Comunica en forma urgente al Programa de Rabia, inclusive los casos atendidos primariamente por veterinarios de otras instituciones o veterinarios privados.
- b) Extrae y envía material para su diagnóstico al laboratorio. La muestra debe ser tomada por veterinarios oficiales o privados.
- c) El veterinario actuante (oficial o privado) toma las acciones necesarias para la eliminación del/los cadáver/es, y todo el material potencialmente infeccioso.
- d) Mantiene un permanente contacto con el laboratorio de diagnóstico.



De resultar el material positivo, el veterinario del SENASA, procede de la siguiente forma:

- a) Presencia en el brote dentro de las 24 horas de notificado por el laboratorio.
- b) Confecciona el Protocolo de Enfermedad Denunciable, con el georreferenciamiento del caso.
- c) Interdicta ese establecimiento y los comprendidos en un radio de 10 kilómetros (el objetivo de la interdicción es evitar que animales enfermos o incubando rabia entren en contacto con personas tanto en prácticas de manejo como en la faena y consumo de los mismos).
- d) El Veterinario Local del SENASA puede autorizar movimientos de ganado, debidamente identificados, previo inicio del protocolo de vacunación (con al menos una dosis), con destino únicamente distinto a faena, debiendo supervisar los movimientos de carga, transporte y descarga de los animales.
- e) De no haberse completado el protocolo de vacunación en origen, debe completarse en destino (la segunda dosis).
- f) En el caso de que el brote se presente únicamente en animales incorporados en los últimos 60 días al establecimiento, se trabaja en el establecimiento de origen de los mismos.
- g) El Veterinario Local carga los datos del brote en el sistema informático vigente en el SENASA.
- h) Se conforma en forma urgente un Comité de Emergencia con los actores que correspondan actuar en cada brote, policía, ministerio del agro de cada provincia, municipalidades, escuelas, Salud Pública. Ésta última evalúa las acciones a tomar, estableciendo un protocolo de trabajo con las personas involucradas en cada brote.
- i) El Programa puede aumentar el radio de interdicción y trabajo teniendo en cuenta principalmente los siguientes aspectos:
 - Los resultados de los estudios epidemiológicos efectuados.
 - La tasa de mortalidad de ganado en el brote.
 - La situación geográfica.
 - Las características fisiográficas del terreno y la ecología del área.
 - La intensidad del ataque de los vampiros.
 - La cantidad de refugios de vampiros ubicados y tratados.
 - La estructura ganadera del área, especialmente en lo referente a su composición por especies y densidad.
 - La dirección de avance del brote.
 - La respuesta del brote a los medios de control empleados hasta el momento.
- j) Se indica a los productores, ubicados dentro del área interdictada, la obligación de vacunar todo el ganado de sus establecimientos. La vacunación será realizada por el productor y debe efectuarse con vacunas aprobadas por el SENASA, revacunando los primo-vacunados entre los 30 y 60 días posteriores a la primera dosis. La totalidad del ganado se revacunará al año.
- k) El productor debe registrar la vacunación en la oficina local del SENASA de su jurisdicción.
- l) La interdicción se levanta 30 días después de que todos los animales del establecimiento hayan recibido como mínimo dos dosis.
- m) Se establece una vigilancia epidemiológica activa de 20 kilómetros de radio con visita a los establecimientos, solicitando la colaboración de las otras instituciones mencionadas anteriormente.



- n) Instruye a los productores en la localización de refugios de vampiros.
- o) Atiende todas las denuncias de posibles refugios. De ser confirmado:
 - Se georreferencia.
 - Se comunica al Programa de Rabia de SENASA.

El Programa de Rabia conforma grupos de tareas especiales, destinados al control de vampiros. Estos equipos son seleccionados, entrenados, acompañados y auditados por dicho Programa.

Toda institución involucrada en la lucha contra el vampiro (fuera del SENASA) debe estar registrada en el SENASA y emplea únicamente los métodos autorizados en ese sentido. En esos casos, cada acción de control (correctamente georreferenciada) se informa al Programa de Rabia Paresiante del SENASA dentro de los 30 días de efectuada la misma.

Ante un caso sospechoso de rabia atendido primariamente por otro veterinario (particular o de otra institución):

- El laboratorio de diagnóstico dará el alerta al SENASA en el momento de recepción de la muestra sospechosa.
- De ser positivo, el veterinario del SENASA procede en dicho brote.
- Cada brote puede tener una duración de 18 meses desde su diagnóstico, momento en el cual se realiza el cierre y el informe final del mismo.

REGÍMENES DE VACUNACIÓN ESPECIALES

Dentro del área endémica existen emprendimientos ganaderos que, por sus características, se deben ajustar a regímenes de vacunación contra rabia obligatorios y constantes, (independientemente de que existan o no brotes de rabia). Deben registrar anualmente la vacunación y la revacunación de los primo-vacunados en el SENASA y no se podrán trasladar en caso de estar vencida esta vacunación. Debe ser registrado en el SENASA como vacunaciones especiales:

- 1) Establecimientos de engorde a corral.
 - 2) Herbívoros utilizados para deportes (jineteadas, carreras, polo, salto, entre otros).
 - 3) Cabañas.
 - 4) Haras.
 - 5) Tambos.
 - 6) Animales que se envíen a remate ferias y exposiciones.
- Se registran en el SENASA las vacunaciones voluntarias, emergenciales y especiales.

El Ministerio de Salud de la jurisdicción evaluará a los contactos humanos, procediendo a la profilaxis postexposición en caso de ser necesario. A su vez, se vacunarán a todos los perros y gatos del establecimiento.



6

EVALUACIÓN DE PROGRAMAS ANTIRRÁBICOS

Además de las evaluaciones internas que los organismos responsables de los diferentes programas pueden efectuar, es necesaria la realización de evaluaciones externas.

Las autoridades provinciales y municipales pueden solicitar a la Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud del Ministerio de Salud de la Nación la realización de la evaluación externa de sus programas. Los programas nacionales son evaluados por organismos internacionales (OPS/OMS).

La evaluación nos permite medir el impacto de las estrategias aplicadas sobre el problema y el nivel de cumplimiento de las metas propuestas.

Esta evaluación estará en función de las metas programadas, de los recursos utilizados y de las estrategias de control empleadas.

Tabla 9. Indicadores para evaluar la efectividad de un programa de control de rabia en relación a la incidencia de la enfermedad. Argentina, 2017.

<p>Indicadores de Incidencia:</p>	<p>N° de casos confirmados de rabia humana por localidad, por año (especificar animal transmisor en cada caso) N° de casos de rabia confirmados por localidad y por año en animales domésticos de compañía: perros, gatos y hurones domésticos. N° de casos de rabia confirmados por localidad, por año en ADIE: bovino, equino, otros N° de casos de rabia confirmados en animales silvestres por especie (murciélago, zorro, etc.) por localidad, por año Población humana por localidad por año Población de perros y gatos por localidad, por año. Tasas de rabia en perro por localidad, por año</p>
<p>Indicadores de reducción de riesgo:</p>	<p>N° de perros y gatos vacunados contra la rabia por localidad, por año Especificar modalidad: campañas, operativos, vacunaciones de rutina. Actividades para la reducción de los animales sueltos. Cobertura (porcentual) de vacunación antirrábica en perros por localidad por año Información sobre investigación y control de focos de rabia en perros, por ciudades/localidades, por año, (detallar fecha de ocurrencia y tiempo que duró el evento) N° y distribución por localidad de centros antirrábicos u otras instalaciones destinadas al control de población de perros. N° de perros esterilizados, por localidades, por año.</p>
<p>Indicadores de atención a las personas expuestas</p>	<p>N° de personas expuestas por localidad, por año. N° de tratamientos antirrábicos iniciados por localidad, por año N° de tratamientos antirrábicos terminados por localidad por año N° de tratamientos antirrábicos abandonados por localidad, por año Describir causas del abandono N° de persona que recibió profilaxis antirrábica post exposición completa, incluyendo inmunoglobulina, por localidad, por año Tasas de personas expuestas y aquellas que recibieron profilaxis antirrábica completa por año. N° de accidentes post-vacunales de naturaleza neurológica registrados por localidad, por año</p>
<p>Indicadores de Vigilancia epidemiológica</p>	<p>N° de muestras procesadas y proporción de muestras positivas por localidades, por especie, por año</p>



REFERENCIAS

- Albas A, Ferrari CI, da Silva LH, Bernardi F, Ito FH. Influence of Canine Brain Decomposition on Laboratory Diagnosis of Rabies. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999; 32 (1): 19–22.
- Ashley C, Banyard, J, Evans S, et al. Lyssaviruses and Bats: Emergence and Zoonotic Threat. *Viruses* 2014; 6: 2974-2990. doi:10.3390/v6082974.
- Badrane H, Tordo N. Host Switching in Lyssavirus History from the Chiroptera to the Carnivora Orders. *J Virol.* 2001 Sep; 75 (17): 8096-8104. doi: 10.1128/JVI.75.17.8096-8104.
- Beltran FJ, Gury Dohmen F, Del Pietro H, Cisterna DM. Diagnosis and molecular typing of rabies virus in samples stored in inadequate conditions. *J Infect Dev Ctries.* 2014 Aug 13; 8 (8):1016-1021.
- Benenson, AS, ed. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre: informe oficial de la asociación americana de salud pública. 15a. ed. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud, 1992. 651 p. (Publicación Científica No. 538).
- Brown CM, Slavinski S, Ettestad P, Sidwa TJ, Sorhage FE. Compendium of Animal Rabies Prevention and Control. *JAVMA.* 2016; 248 (5):1-13.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human Rabies Montana and Washington, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997 Aug 22; 46 (33): 770-774.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human Rabies Texas and New Jersey, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998 Jan 16; 47 (1): 1–5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies prevention-United States, 2008: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57: 1-30.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Compendium of Animal Rabies Prevention and Control. *JAVMA.* 2016 March; 248 (5).
- Cifuentes Jiménez JF, Pérez López RD, Verjan García N. Murciélagos reservorios del virus de la Rabia y epidemiología de la Rabia en Colombia: una revisión. *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia.* 2017; 11 (2): 134-150.
- Cliquet F, Aubert M, Sagné L. Development of a Fluorescent Antibody Virus Neutralisation Test (FAVN Test) for the Quantitation of Rabies-Neutralising Antibody. *J Immunol Methods.* 1998; 212 (1): 79-87.
- Cupo P, Azevedo-Marques MM, Sarti W, Hering SE. Equine Antirabies Serum Treatment during an Epizootic Outbreak in the City of Ribeirão Preto, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998; 92 (3): 349.
- David D, Yakobson B, Rotenberg D, Dveres N, Davidson I, Stram Y. Rabies Virus



- Detection by RT-PCR in Decomposed Naturally Infected Brains. *Vet Microbiol.* 2002; 87 (2): 111-118.
- Delpietro HA, Gury-Dhomen F, Larghi OP, Mena-Segura C, Abramo L. Monoclonal Antibody Characterization of Rabies Virus Strains Isolated in the River Plate Basin. *Zentralbl Veterinarmed B. J Vet Med.* 1997 Oct; 44(8): 477-83.
 - Delpietro HA, Larghi OP, Russo RG. Virus Isolation from Saliva and Salivary Glands of Cattle Naturally Infected with Paralytic Rabies. *Prev Vet Med.* 2001; 48 (3): 223-228.
 - Díaz AMO, González Rescigno G, Fernández Munilla A, Larghi OP, Marchevsky N, Arrossi JC. Vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante. Esquemas reducidos de inmunización post-exposición. *Rev Arg Microbiol.* 1979; 11: 42-44.
 - Dietzschold B, Li J, Faber M, Schnell M. Concepts in the pathogenesis of rabies. *Future Virol.* 2008 September; 3 (5): 481-490. doi:10.2217/17460794.3.5.481.
 - Faber M, Pulmanoushakul R, Nagao K, et al. Identification of viral genomic elements responsible for rabies virus neuroinvasiveness. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 16328-16332. doi: 10.1073/pnas.0407289101.
 - Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. *The Lancet.* 2014 Oct; 34 (9951): 1389-1399. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62707-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62707-5).
 - Fuenzalida E. Human pre-exposure rabies immunization with suckling mouse brain vaccine. *Bull Wild Hlth Org.* 1972; 46: 561-563.
 - Garg SR. *Rabies in Man and Animals.* New Delhi: Springer, 2014. doi 10.1007/978-81-322-1605-6.
 - Guarnera EA, Álvarez Peralta E, Velázquez JJ, Sempértegui JS. Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre. Buenos Aires: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, 1994 (Publicación Técnica 2).
 - Held JR, Fuenzalida E, López Adaros H, Arrossi JC, Poles NOR, Scivetti A. Inmunización Humana con vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante. *Bol Ofic Panamer.* 1972; 72: 565-575.
 - Iwata M, Komori S, Unno T, Minamoto N, Ohashi H. Modification of membrane currents in mouse neuroblastoma cells following infection with rabies virus. *Br J Pharmacol.* 1999; 126: 1691-1698.
 - Jackson AC, ed. *Research Advances in Rabies, Volume 79 (Advances in Virus Research)* 1st ed. USA: Academic Science (Elsevier Science), 2011.
 - Johnson N, Cunningham AF, Fooks AR. The immune response to rabies virus infection and vaccination. *Vaccine.* 2010; 28: 3896-3901. doi:10.1016/j.vaccine.2010.03.039.
 - Lackay SN, Kuang Y, Fu ZF. Rabies in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008 July; 38(4): 851-861.

- Lang J, Plotkin, S. Rabies Risk and Immunoprophylaxis in Children. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1998; 13: 219-253.
- Lontai I. The Current State of Rabies Prevention in Europe. *Vaccine.* 1997 Spring; 15 Suppl: S16-19.
- Lumio J, Hillbom M, Roine R, et al. Human rabies of bat origin in Europe. *The Lancet.* 1986; 327 (8477): 378.
- Mackenzie J. Emerging Viral Diseases: An Australian Perspective. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5 (1): 1-8.
- Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human Rabies Prevention-United States, 2008: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2008 May 23; 57(RR-3): 1-28.
- Mena Segura CA. Rabia. Ciudad de Buenos Aires: 1964 - 2007. 44 años de lucha, logros alcanzados y progresos. En: *Temas de Zoonosis IV.* Buenos Aires: Asociación Argentina de Zoonosis; 2008: Capítulo 14.
- Meslin FX, Kaplan MM, Koprowsky H, eds. *Laboratory Techniques in Rabies.* 4th ed. Geneva: World Health Organization. 1996.
- Ministerio de Salud de la Nación. Manual de normas y procedimientos para la vigilancia, prevención y control de la rabia. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000793cnt-2012-03-15_rabia-manual.pdf. Publicado 2007. Acceso 11 octubre 2014.
- Ministerio de Salud de la Nación. Vacuna antirrábica de uso humano. Lineamientos Técnicos. Argentina / 2011. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000794cnt-2012-03-15_lineamientos-antirrabica.pdf. Publicado 2011. Acceso 11 octubre 2014.
- Montagnon BJ, Fanget B. Purified Vero cell vaccine for humans. En: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, eds. *Laboratory techniques in rabies.* Geneva: WHO; 1996: 285-299.
- Mortiere MD, Falcone AL. An Acute Neurologic Syndrome Temporally Associated with Post Exposure Treatment of Rabies. *Pediatrics.* 1997; 100 (4): 720-721.
- Muller T, Cox J, Peter W, et al. Spill-over of European bat lyssavirus type 1 into a stone marten (*Martes foina*) in Germany. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004 Mar; 51(2): 49-54.
- Murphy FA. Rabies Pathogenesis. *Arch Virol.* 1997; 54 (4): 279-297.
- National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2007:* National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV). *MMWR Recomm Rep.* 2007 Apr 6; 56 (RR-3): 1-8.
- National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV). *Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2011:* National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV). *MMWR Recomm Rep.* 2011 Nov 4; 60 (RR-6): 1-14.



- Oficina Internacional de Epizootias, ed. Código Zoosanitario Internacional: Mamíferos, Aves y Abejas. 9a ed. París: OIE; 2000.
- Oliveira R, Takaoka N, Brandao P, et al. Postmortem Confirmation of Human Rabies Source. *Emerg Infect Dis.* 1996; 12 (5): 867-869.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Eliminación de la rabia humana transmitida por perros en América Latina. Análisis de situación, año 2004. <http://bvs1.panaftosa.org.br/local/file/textoc/ops-rabia-humana2004.pdf>. Publicada 2005. Acceso 13 octubre 2017.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Guía para la organización de jornadas de vacunación antirrábica masiva de perros. <http://bvs1.panaftosa.org.br/local/file/textoc/guia-jornada-antirrabica2008.pdf>. Publicada Agosto 2008. Acceso 13 octubre 2017.
- Piñero C, Gury Dohmen F, Beltran F, et al. High Diversity of Rabies Viruses Associated with Insectivorous Bats in Argentina: Presence of Several Independent Enzootics. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(5): e1635. doi: 10.1371/journal.pntd.0001635.
- Plotkin SA, Rupprecht CE, Koprowski H. Rabies vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA. eds. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2004: 646-668.
- Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 327-343.
- Schudel A. El concepto de “Una Salud” en la lucha contra las zoonosis. III Encuentro Rioplatense Inter-Académico. Montevideo, Uruguay. 7 de noviembre 2014.
- Smith JS, Yager PA, Baer GM. A Rapid Reproducible Test for Determining Rabies Neutralizing Antibody. *Bull World Health Organ.* 1973; 48 (5): 535-541.
- Tordo, N. Characteristics and Molecular Biology of the Rabies Virus. En: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowsky H, eds. *Laboratory Techniques in Rabies*. 4th ed. Geneva: World Health Organization. 1996: 28-51.
- Troupin C, Dacheux L, Tanguy M, et al. Large scale Phylogenomic Analysis Reveals the Complex Evolutionary History of Rabies Virus in Multiple Carnivore Hosts. *Plos Pathol.* 2016 Dec 15; 12 (12): e1006041. doi: 10.1371/journal.ppat.1006041.
- Velasco-Villa A, Messenger SL, Orciari LA, et al. Identification of New Rabies Virus Variant in Mexican Immigrant. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14 (12): 1906-1908. doi: 10.3201/eid1412.080671.
- Wang ZW, Sarmiento L, Wang Y, et al. Attenuated Rabies Virus Activates, while Pathogenic Rabies Virus Evades, the Host Innate Immune Responses in the Central Nervous System. *J Virol.* 2005 Oct; 79 (19): 12554-12565. doi: 10.1128/JVI.79.19.12554-12565.
- Wilde H. Rabies. *Intern. J Infect. Dis.* 1996; 1: 135-142.
- Wilde H. Postexposure Rabies Treatment: View from Southeast Asia. The International Rabies Meeting. Pasteur Institute, Paris, France. March 13-14 1997.



- Winkler WG. Airborne Rabies Transmission in a Laboratory Worker. *JAMA*. 1973; 226 (10): 1219.
- World Health Organization (WHO). WHO Recommendations on Rabies Post-Exposure Treatment and the Correct Technique of Intradermal Immunization against Rabies. Geneva:WHO, 1997.
- World Health Organization (WHO). The immunological basis for immunization series: module 17: rabies. Geneva. World Health Organization, 2011
- World Health Organization (WHO). WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 2013; 982:1-139,
- Xia-Qing L, Sarmiento L, Fu ZF. Degeneration of Neuronal Processes after Infection with Pathogenic, but Not Attenuated, Rabies Viruses. *J Virol*. 2005 Aug; 79 (15): 10063-10068. doi: 10.1128/JVI.79.15.10063-10068.





ANEXOS

ANEXO I | PLANILLAS



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Guía para la prevención, vigilancia y control de la
rabia en Argentina

RA

FICHA DE INVESTIGACION DE CASO - RABIA ANIMAL

1. DATOS DEL DECLARANTE

Provincia: _____ Departamento: _____ Localidad: _____
 Establecimiento Notificante: _____ Fecha de Notificación: ____/____/____
 Apellido y Nombre del Profesional: _____
 Tel.: _____ Fax: : _____ e-mail: _____

2. DATOS DEL CASO

Especie: perro gato vaca caballo murciélago otro _____
 Propietario Si No
 Domicilio _____ Localidad: _____ Provincia _____
 Establecimiento ganadero Si No
 N° total de animales _____ N° animales enfermos _____ N° animales muertos _____

3. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Vacunación antirrábica previa Si No
 vacuna utilizada _____ Fecha última vacunación ____/____/____
 Exposición al animal 10 días antes de morir
 Mordió Si No a quién?: humano animal Fecha ____/____/____
 Otro contacto Si No a quién?: humano animal Fecha ____/____/____

4. EXAMENES DE LABORATORIO

Toma de muestra: Fecha ____/____/____ Tipo de muestra Cerebro Cabeza Animal entero

TÉCNICA	RESULTADO
I.F.D.	
EB	
PCR	

5. ACCIONES DE CONTROL Y PREVENCIÓN

Comunitaria

Búsqueda de personas expuestas al animal Si No N° personas _____
 Búsqueda y eliminación de animales no vacunados mordidos Si No N° animales _____
 Vacunación antirrábica de bloqueo en caninos y felinos de esa localidad frente a un brote de rabia urbana Si No N° dosis aplicadas _____

Fecha ____/____/____

Firma y Sello Médico



FICHA DE INVESTIGACION DE CASO - RABIA HUMANA

RH

1. DATOS DEL DECLARANTE

Provincia: _____ Departamento: _____ Localidad: _____
 Establecimiento Notificante: _____ Fecha de Notificación: ____/____/____
 Apellido y Nombre del Profesional: _____
 Tel.: _____ Fax: : _____ e-mail: _____

2. IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Apellido y nombres: _____
 Fecha de nacimiento ____/____/____ Edad: _____ Sexo: M F DNI: _____
 Domicilio actual: _____ Tel. propio o vecino: _____
 Referencia de ubicación Domicilio: _____ Localidad _____
 Urbano Rural Departamento _____ Provincia _____

3. DATOS CLINICOS

Fecha de inicio de los síntomas ____/____/____. Fecha de primera consulta ____/____/____

Región anatómica de la mordedura:

Cabeza, cuello o yema de dedos Miembros superiores Otros _____

Signos clínicos:

Ninguno angustia cefalea alteración sensorial
 excitación hiperestesia fotofobia midriasis
 hipersalivación parálisis músculos respiratorios coma muerte

4. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Ocupación: _____ Fecha de la exposición ____/____/____

Mordedura de algún animal: Si No Otro tipo de contacto presuntamente infectivo: Si No

Lugar donde ocurrió la exposición:

Localidad _____ Provincia: _____ País: _____

Datos del animal sospechoso:

Especie animal perro gato murciélago Otro _____

Estado del animal vivo muerto desconocido

Observación antirrábica Si No

Envío de muestra al laboratorio Si No

Tipo de muestra _____ Metodología _____ Resultado _____





5. EXAMENES DE LABORATORIO

Toma de muestra Si No Fecha ____/____/____
 Tipo de muestra Cerebro Suero L.C.R

TÉCNICA		RESULTADO
DETECCIÓN DE ANTÍGENO	I.F.D.	
	Inoculación a ratones	
SEROLOGÍA	IFI	
	ELISA	
	CIE	
	Seroneutralización	

6. ACCIONES DE CONTROL Y PREVENCIÓN

Individual

Tratamiento local de la herida Si No
 Administración de antibióticos Si No Cuál? _____

Tratamiento antirrábico post exposición

Vacunación Si No Dosis/ aplicación _____ N° de aplicaciones _____

Tipo de vacuna _____ Reacción adversa Si No Cuál? _____

Gamma-globulina Si No Dosis _____

Comunitaria

Búsqueda de personas expuestas al mismo riesgo con heridas Si No N° personas _____

Búsqueda de contactos con heridas espuestas a la saliva del paciente Si No N° contactos _____

Búsqueda y eliminación de animales no vacunados mordidos Si No N° animales _____

Vacunación antirrábica focal en caninos y felinos de esa localidad frente a un brote de rabia urbana Si No N° dosis aplicadas _____

7. EVOLUCION Y CLASIFICACION DEL CASO

Paciente Hospitalizado: Si No Se ignora Fecha hospitalización: ____/____/____

Favorable Complicaciones neurológicas post vacunales Fallecido Fecha ____/____/____

Diagnóstico final _____

Fecha ____/____/____

Firma y Sello Médico



PLANILLA DE ESTUDIO Y CONTROL DE FOCO:

FECHA:
 LOCALIDAD.....
 MUNICIPIO.....

ANIMAL SOSPECHOSO QUE INICIA EL FOCO (CASO ÍNDICE)

Localizado

Desaparecido

A) ANTECEDENTES DEL ANIMAL

Origen.....
 Residencia.....
 Pertenencia desde.....
 Adquirido en.....
 Recogido en.....
 Nacido en.....
 Antecedente de viaje.....

Individualización

Especie: canino..... felino..... otro.....
 Raza:.....
 Edad:..... Sexo.....
 Tamaño..... Color.....
 Señas.....

Hábitos: Casero:..... Callejero:..... Permanente..... Esporádico..... Con control..... Sin control.....

Vacunación

NO..... Causas..... **SI**..... Efectuada por:.....
 Tipo:..... Serie:..... Origen:..... Vencimiento..... V. antes:.....

B) SINTOMATOLOGÍA

Fecha de inicio de síntomas..... Fecha de muerte.....
 Diagnostico clínico..... Lugar de muerte.....
 Efectuado por..... Forma clínica.....

	SI	NO	N/S		SI	NO	N/S
Cambio de carácter				Cambio de tono de voz			
Babeo				Contracciones			
Agresividad				Ingestiones anormales			
Nerviosismo				Parálisis tren posterior			
Fiebre				Parálisis mandibular			
Alucinaciones				Enfermedad concomitante			
Depresión				Accidentes			
Anorexia				Otros			

C) DIAGNOSTICO DE LABORATORIO (en caso de muerte)



D) DATOS DEL DUEÑO Y DE LA ZONA

Nombre y apellido.....
Domicilio.....
Localidad.....Municipio.....
Características de la vivienda.....
Características de la zona.....
Zona vacunada: SI NO. Efectuada por:.....

E) DATOS DE DEAMBULACIÓN EN LA VÍA PÚBLICA

En los 10 días previos a la presentación de síntomas

Recorrido:.....

Durante la enfermedad Recorrido:.....

PLANILLA DE ESTUDIO Y CONTROL DE FOCO (REVERSO)

CONTACTOS CON EL CASO ÍNDICE

CONTACTOS ANIMALES

TIPO DE CONTACTO (mordedura, rasguño, lamedura, convivencia)	FECHA	DIRECCIÓN	ULTIMA VACUNA- CIÓN	CARACT. DEL ANIMAL	TRATAMIE- NTO



CONTACTOS HUMANOS

TIPO DE CONTACTO (mordedura, rasguño, lamadura, convivencia)	FECHA	DIRECCIÓN	AVISADOS	TRATAMIENTO EN:



ANEXO 2 | PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA, CONSERVACIÓN Y ENVÍO DE MUESTRAS

COMPOSICIÓN Y TOMA DE MUESTRAS

1) **Animales domésticos de compañía, mamíferos silvestres y animales de bajo riesgo**

DE SER POSIBLE, NO SACRIFICAR AL ANIMAL PREMATURAMENTE. CONCLUIR LA OBSERVACIÓN AUMENTA LA SENSIBILIDAD DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO.

Composición de la muestra:

- Animales domésticos de compañía:

La muestra consiste en el encéfalo completo (cerebro, cerebelo y tronco encefálico). Si bien no es lo ideal, de no contar con el material necesario para efectuar la extracción del encéfalo, se puede enviar al laboratorio la cabeza entera.

- Mamíferos silvestres y animales de bajo riesgo:

La muestra a enviar depende del tamaño del animal.

En caso de animales grandes, la muestra consiste en el encéfalo completo: cerebro (ambos hemisferios), cerebelo y tronco encefálico o, de no ser posible, cabeza entera.

En caso de animales pequeños, debe enviarse el animal entero o la cabeza. Los murciélagos deben remitirse enteros.

Toma de muestras:

Es de suma importancia que esta actividad se realice en un espacio adecuado con las condiciones de bioseguridad necesarias y que el operador posea el tratamiento antirrábico pre-exposición con los controles serológicos correspondientes.

Material necesario:

Además de la mesa de autopsia se necesitan los siguientes materiales:

- Morsa
- Martillo
- Bisturí
- Sierra para cortar yeso o similar
- Tijeras
- Cincel-escoplo
- Cuchillo
- Desinfectantes
- Toallas descartables o papel de diario
- Bolsas de plástico
- Cajas para esterilizar

- Guantes de goma gruesos
- Protector plástico para la cara o antiparras y barbijo
- Mameluco o delantal de goma
- Recipiente rotulado para colocar el cerebro.

En caso de animales que se encuentren en el campo (bovinos, equinos), previo a la extracción del encéfalo, es conveniente delimitar la superficie de trabajo con toallas descartables o papel de diario.

Procedimiento:

- Asegurar al animal firmemente sobre la mesa de autopsia, decapitarlo y sostener con fuerza la cabeza en una morsa.
- Hacer una incisión en el medio del cráneo a través de la piel, en forma transversal llevándola a los costados y también levantando músculo y fascia, desde el sector posterior de los ojos extendiéndose hacia la base del cráneo, separándose del mismo.
- Usar un martillo y cincel para hueso o una sierra para cortar yeso, abrir el cráneo a partir del agujero occipital hasta los huesos frontales. Después unir los cortes longitudinales con una incisión transversal, por la lámina del frontal, inmediatamente por encima de los ojos y separar la calota con una pinza y un escoplo o similar.
- Extraer el encéfalo del cráneo con un nuevo juego de instrumentos estériles. **Si se toman muestras de varios animales, no compartir los elementos o desinfectarlos entre un animal y otro (enjuagando bien, sin dejar restos de desinfectante). Incluir siempre cerebelo y de ser posible médula oblonga en lo posible en una sola pieza.**
- Colocar el encéfalo en el recipiente rotulado y refrigerar inmediatamente.
- Al terminar la tarea, desinfectar y lavar el instrumental utilizado.
- El material descartable utilizado en el procedimiento, así como el remanente del cadáver deben ser dispuestos de acuerdo a las normas que corresponden a la eliminación de residuos patogénicos.
- Limpiar la superficie de trabajo con desinfectante.

2) ADIE

Al recibir la denuncia en la Oficina Local de la ocurrencia de alguna enfermedad con sintomatología nerviosa compatible con Rabia como: trastornos del comportamiento, agresividad, trastornos en la locomoción, animales caídos con opistótonos y pedaleo, etc., se tratará de recolectar por anamnesis y en el terreno la mayor información posible sobre la sintomatología y la epidemiología del caso.

Se procederá luego a la toma de muestras de material nervioso, pues para confirmar o descartar la presencia de rabia es condición “sine qua non” el diagnóstico de laboratorio.

Las muestras se obtendrán de animales recientemente muertos o sacrificados para ese efecto, en caso de que el propietario así lo autorice, operación que se realizará cuando el animal se halle en extrema agonía. Esto es muy importante pues los sacrificios anticipados pueden producir resultados falsos negativos.

Si el propietario no accede al sacrificio del animal, el médico veterinario oficial deberá efectuar un control y seguimiento diario del mismo, a los efectos de obtener el material después de muerto, antes de que entre en putrefacción.



Si el propietario se negara a la extracción de material se informará la situación a la Dirección Nacional de Sanidad Animal para que se tomen las medidas pertinentes. Para proceder al diagnóstico de Rabia (y para que en el caso de ser negativo el material sirva para el análisis por parte del Plan Nacional de Prevención y Vigilancia de EET) es conveniente extraer la totalidad de la masa encefálica más una porción de médula espinal contigua al cerebro de unos DIEZ (10) a VEINTE (20) centímetros de largo. La extracción de material para análisis deberá realizarla el profesional o médico veterinario oficial o paratécnicos convenientemente entrenados para ese efecto. El personal que dentro de las organizaciones oficiales se destine a la extracción de material sospechoso deberá someterse previamente, por lo menos TREINTA (30) días antes de empezar a trabajar, a un plan de inmunización de pre-exposición consistente en la aplicación de TRES (3) dosis de vacuna antirrábica de uso humano aplicadas en el transcurso de UN (1) mes y luego recibirá UNA (1) dosis de refuerzo cada año o ante cualquier eventual exposición.

El personal oficial habilitado para la extracción de material bajo ningún concepto podrá delegar esa tarea a los productores o a otras personas.

La totalidad de la muestra extraída a cada animal deberá ser colocada sin el agregado de ninguna sustancia en una bolsa limpia de material plástico que se cerrará practicándole un estrecho nudo, procedimiento que se repetirá hasta que el envoltorio conste de CUATRO (4) o CINCO (5) capas. Luego se individualizará con una etiqueta autoadhesiva adherida al último envoltorio y se colocará en un envase resistente cerrado, preferentemente UN (1) frasco de plástico resistente o metálico con tapa a rosca.

El frasco se mantendrá refrigerado si se presume que llegará al laboratorio en menos de CUARENTA Y OCHO (48) horas y se congelará cuando se estime que el viaje durará más tiempo. En todos los casos el frasco se deberá enviar dentro de UN (1) envase aislante (conservadora de telgopor) rodeado de hielo o de sachets refrigerantes congelados (los usados para enviar vacuna).

Las muestras deberán ser remitidas a cualquier laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Rabia (ver Anexo 4), priorizando aquel que esté más próximo.

3) Humanos

Tipo de muestra:

- Diagnóstico ante-mortem

1. Saliva:

Usar una pipeta estéril para recolectar la saliva y colocar en un recipiente estéril. Dado que la eliminación viral por saliva puede ser intermitente, se recomienda tomar al menos dos muestras por día en forma consecutiva durante varios días.

2. Biopsia de piel de nuca:

Tomar una sección de piel de 1 cm² de superficie de la región posterior de la nuca en la línea del cabello. La biopsia debe contener por lo menos 10 folículos pilosos y ser lo suficientemente profunda como para incluir los nervios cutáneos de la base del folículo.

Colocar la biopsia sobre una gasa estéril humedecida con agua destilada estéril e introducir en el recipiente estéril.

3. Suero o líquido cefalorraquídeo (LCR):



Suero: Debe enviarse al menos 0,5 ml de suero. No enviar sangre entera.

LCR: Debe enviarse al menos 0,5 ml de LCR.

4. Biopsia de cerebro:

La escasa frecuencia de la enfermedad producida por el virus rábico y la carencia de un tratamiento efectivo hacen no recomendable la recolección de una biopsia de cerebro. Sin embargo, en las biopsias negativas para encefalitis herpética u otras debería investigarse la presencia del virus rábico.

5. Epitelio corneal: Las muestras de epitelio corneal resultan difíciles de obtener correctamente por lo cual no es un procedimiento recomendable.

Nota: Los aspirados de tráquea o los esputos no son adecuados para el diagnóstico.

- Diagnóstico post-mortem
- 1. Encéfalo o muestra representativa.

Nota: Las muestras deben ser obtenidas en las condiciones de bioseguridad que corresponden al caso. El material no descartable debe ser convenientemente desinfectado luego de su uso. El material descartable utilizado en el procedimiento, así como el remanente de las muestras o del cadáver deben ser dispuestos de acuerdo a las normas que corresponden a la eliminación de residuos patogénicos.

CONSERVACIÓN DE MUESTRAS

Las muestras deben conservarse refrigeradas (en heladera de 4° a 8° C) por un plazo máximo de 3 días hasta el momento de su remisión. En caso de que vaya a superarse este plazo, las muestras deben conservarse congeladas, a temperatura de -20° C por un plazo máximo de 2 meses, y a -70° C si este plazo va a ser superado. No debe agregarse ningún tipo de sustancia preservativa ni ningún líquido a las muestras a remitir, tanto en muestras ante como post-mortem.

CONDICIONES DE REMISIÓN DE LAS MUESTRAS

Las muestras deben ir acompañadas de la ficha de rabia humana o de la ficha de rabia animal (ver Anexos 1 y 2).

a) Embalaje/envasado.

Las muestras deberán remitirse refrigeradas y respetarán el siguiente sistema de embalaje/envasado en tres recipientes:

- **Recipiente primario:** Es el recipiente donde se ubica la muestra. Debe ser de plástico rígido con tapa hermética (preferentemente a rosca) de no más de 250 cc de capacidad (NO USAR FRASCOS DE VIDRIO). Si el tamaño de la muestra supera este volumen, la misma deberá ser fraccionada, ubicándose cada porción en diferentes envases primarios. Las tapas a rosca se reforzarán con medios eficaces tales como tela adhesiva, cinta de enmascarar, cinta de embalar, parafina, parafilm, etc. Cada recipiente primario debe envolverse en material absorbente (algodón o



papel absorbente) en cantidad suficiente como para absorber la totalidad de los líquidos en caso de rotura.

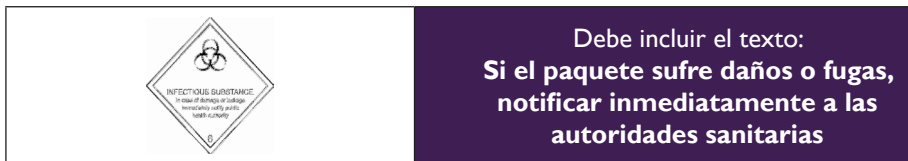
- **Recipiente secundario:** En este recipiente se ubica el o los recipientes primarios, cada uno envuelto en material absorbente. Debe ser de plástico rígido o de metal, con tapa hermética. Las tapas a rosca se reforzarán con medios eficaces tales como tela adhesiva, cinta de enmascarar, cinta de embalar, parafina.
- **Recipiente terciario:** En este recipiente se ubica el o los recipientes secundarios. Debe ser rígido y estanco. Se sugiere caja de telgopor (poliestireno expandido) cuya tapa deberá sellarse apropiadamente para asegurar un cierre seguro y hermético (utilizando tela adhesiva, cinta de enmascarar o cinta de embalar). Debe contener refrigerantes a fin de conservar correctamente las muestras, los que se ubicarán rodeando al o a los recipientes secundarios a fin de asegurar que dichos recipientes se mantengan boca arriba dentro del recipiente terciario. En caso de no contar con refrigerantes puede utilizarse hielo colocado en un envase estanco o bolsas plásticas, de modo que al ir derritiéndose no inunde el interior del recipiente terciario. Deberá contemplarse la sujeción del envase secundario para que no pierda su orientación original por derretimiento del hielo o reblandecimiento de los refrigerantes.

La planilla debe estar protegida por doble bolsa plástica sellada herméticamente pudiendo ubicarse dentro del recipiente terciario, o adherido firmemente al exterior de la tapa (figurando el destinatario).

b) Identificación del material enviado como muestra peligrosa.

En la cara externa del recipiente terciario deben figurar, en forma fácilmente visible, los siguientes datos y textos:

- ✓ Etiqueta de riesgo biológico:



- ✓ Requisitos relativos a la temperatura de almacenamiento
- ✓ Signo de orientación: "Este lado hacia arriba".
- ✓ Instructivo de desinfección en caso de derrame:
 1. Utilice guantes, ropa de protección y protección facial y ocular.
 2. Cubra el derrame con un paño o con toallas de papel para que no se extienda.
 3. Vierta un desinfectante adecuado sobre el paño o las toallas de papel y la zona circundante (lavandina al 5% o soluciones de amonio cuaternario).
 4. Aplique el desinfectante comenzando por el margen exterior de la zona afectada por el derrame y avanzando de forma concéntrica hacia el centro.
 5. Transcurridos unos 30 minutos, retire los materiales. Si hay vidrio roto u otros objetos punzantes, recoja los materiales con una pinza o un trozo de cartón rígido y deposítelos en un envase resistente a las perforaciones para su eliminación.
 6. Limpie y desinfecte la zona afectada por el derrame (en caso necesario, repita los pasos 2 a 5).

7. Deshágase de los materiales contaminados depositándolos en un envase para eliminación de desechos estanco y resistente a las perforaciones.

8. Tras la desinfección efectiva, notifique el incidente a la autoridad competente e informe de que el lugar ha sido descontaminado.

- ✓ Remitente.
- ✓ Receptor responsable e informado acerca del envío.
- ✓ Nombre y dirección del destinatario.

Este listado no excluye aquellos datos solicitados por la empresa de transporte.

LABORATORIOS DESTINATARIOS

Las muestras de animales domésticos de compañía, silvestres y de bajo riesgo, pueden enviarse a cualquier laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Rabia (ver Anexo 4), priorizando aquel que esté más próximo. Independientemente de la especie animal, si la muestra se encuentra en estado de putrefacción, debe ser remitida a los Laboratorios centrales SENASA o Pasteur.

Las muestras humanas deben remitirse al Servicio de Neurovirosis del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” (ver Anexo 4), debiendo el efector de salud comunicarse previamente con la Dirección de Epidemiología de la Nación y con el mencionado Servicio. Al momento del envío, deberá notificar asimismo a ese Servicio todos los datos correspondientes al transporte: forma de envío, tiempo estimado de arribo y, en el caso que corresponda, número de guía.



ANEXO 3 | DESCRIPCIÓN DE TÉCNICAS

Descripción de las técnicas de diagnóstico de rabia

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANTÍGENO

a) Técnica de inmunofluorescencia directa (IFD)

Consiste en enfrentar la muestra con un conjugado antirrábico constituido por anticuerpos antirrábicos marcados con un fluorocromo (isotiocianato de fluoresceína). Si la muestra contiene virus rábico, el conjugado se unirá específicamente a los antígenos virales y la reacción positiva se observará en el microscopio de fluorescencia.

b) Ensayo biológico (EB)

1) **Inoculación en ratones:** Esta prueba consiste en la inoculación de una dilución de la muestra por vía intracerebral en ratones. Los ratones inoculados con las cepas salvajes usualmente enferman entre los 7 y 15 días; una vez que muestran signos de enfermedad, se extrae su cerebro para proceder a la detección del antígeno rábico mediante IFD. Las muertes aun sin síntomas previos que ocurren dentro del período de incubación para rabia también deben ser analizadas por IFD

Pueden utilizarse ratones adultos jóvenes (3 semanas de edad y un peso entre 11 y 14 gramos) o lactantes (hasta 3 días de edad). Si los ratones no muestran síntomas de enfermedad se los mantiene en observación durante 30 días si se trata de adultos jóvenes y de 21 días en el caso de los lactantes. A pesar de que los ratones lactantes son los más sensibles, tienen el inconveniente de presentar muertes inespecíficas causadas por trauma de inoculación, toxicidad del inóculo y canibalismo, en cuyo caso debe repetirse la prueba.

2) **Inoculación en cultivo celular:** El ensayo biológico en ratones puede reemplazarse por el ensayo biológico en cultivo celular. En esta técnica, se siembra una dilución de la muestra en cultivos celulares sensibles al virus rábico (preferentemente células de neuroblastoma de ratón); la eventual presencia de virus se detecta mediante la realización de una IFD sobre el cultivo celular sembrado. El resultado se obtiene entre 48 y 72 horas, lo que significa una gran ventaja sobre el ensayo en ratones que puede llevar entre 21 y 30 días.

c) RT-PCR y RT-Nested PCR

Las técnicas de biología molecular permiten la detección de una fracción del gen de la nucleoproteína del virus en muestras frescas bien conservadas. Pero su gran utilidad es que también pueden realizarse sobre muestras que presentan diferentes niveles de descomposición. Son más sensibles que IFD y EB en aquellas muestras que presentan niveles leves de degradación y pueden utilizarse en muestras que por su alto nivel de descomposición no son aptas para ser diagnosticadas por las técnicas clásicas. Por lo tanto, este tipo de muestras ya no debe descartarse, sino que debe ser derivada a los correspondientes laboratorios del CNRC a fin de efectuar el diagnóstico de rabia. La degradación de la muestra no es inusual, ya sea porque el espécimen murió hace



días y fue enterrado y posteriormente desenterrado, o bien porque los centros de zoonosis ubicados en puntos lejanos del país no siempre cuentan con las condiciones de almacenamiento adecuadas, a lo que se suma frecuentemente la pérdida de las condiciones de refrigeración durante su envío por vía terrestre.

Existen antecedentes probados del uso de las técnicas biomoleculares para la detección del virus en muestras expuestas a 37°C hasta 36 días post mortem y en exhumaciones humanas efectuadas a los 30 días a temperaturas tropicales, siendo en ambos casos la RT-PCR y RT-Nested PCR las pruebas más sensibles para el diagnóstico, pudiendo incluso intentarse la caracterización molecular por secuenciación directa a fin de determinar la variante interviniente. Sin embargo, debe quedar claro que dentro del campo de la Salud Pública la obtención de un resultado negativo, considerando la naturaleza y condiciones ambientales a las que estuvo expuesto el tejido descompuesto, no permiten descartar la posibilidad de un falso negativo, debiendo aplicar al paciente el tratamiento que corresponde a una muestra positiva.

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

La detección de anticuerpos antirrábicos en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) se utiliza como un aporte al diagnóstico pre mortem de la rabia en aquellos casos de individuos con encefalitis. No es una técnica concluyente de infección rábica, ya que no implica hallazgo de virus sino de anticuerpos específicos, pero en algunas ocasiones puede sugerir o resultar un fuerte indicio de presencia de esta infección viral. Tal es el caso de individuos con encefalitis que declaran no haber sido vacunados ni haber recibido gammaglobulina contra esta enfermedad y que sin embargo presentan un título de anticuerpos antirrábicos que aumenta progresivamente con el tiempo. En individuos con antecedentes de inmunización activa o pasiva contra la rabia, la detección de anticuerpos antirrábicos no resulta de utilidad ya que las técnicas no pueden distinguir entre anticuerpos producto de la inmunización o de la infección. En el caso del LCR, si bien los anticuerpos pueden ser producto de la síntesis intratecal inducida por la infección viral, no puede descartarse que una encefalitis no rábica altere la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permita el paso de anticuerpos producto de la inmunización.

Las técnicas que se utilizan para la detección incluyen pruebas de neutralización viral (NV) e inmunofluorescencia indirecta (IFI) para suero y LCR y ELISA en el caso de suero (NV y ELISA están descritas en el apartado "Titulación de anticuerpos vacunales").

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA (IFI):

Consiste en un primer paso de incubación de la muestra (suero o LCR) sobre improntas de cerebros de ratón infectados con rabia y una segunda etapa de incubación con un conjugado anti-inmunoglobulinas de la especie a la que pertenece la muestra. Si la muestra contiene anticuerpos antirrábicos, estos se unirán específicamente a los antígenos virales de la impronta y esta unión será revelada por la unión del conjugado a los anticuerpos antirrábicos, lo que se observará como fluorescencia positiva al microscopio de fluorescencia.



TIPIFICACIÓN DE LAS CEPAS DE VIRUS RÁBICO AISLADAS ANTICUERPOS MONOCLONALES (A.M.)

El desarrollo de los anticuerpos monoclonales anti-nucleocápside del virus rábico ha permitido la tipificación antigénica de los virus de Serotipo I. La alta especificidad de dichos anticuerpos permite incluso determinar el origen geográfico y la especie animal reservorio del virus analizado.

La tipificación viral se efectúa mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta, enfrentando improntas de cerebro de ratones lactantes o cultivos celulares en los cuales se aisló el virus a tipificar a partir de la muestra con cada anticuerpo monoclonal específico contra un determinado antígeno de la nucleocápside. La unión específica del anticuerpo a su antígeno (reacción positiva), se visualiza como fluorescencia luego del agregado de un conjugado anti-inmunoglobulinas de ratón. La tipificación antigénica se define de acuerdo a cuáles son los anticuerpos monoclonales que han arrojado reacción positiva.

DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE TITULACIÓN DE ANTICUERPOS VACUNALES:

Estas pruebas permiten detectar los niveles de anticuerpos antirrábicos neutralizantes en el suero de humanos y animales, que es un índice del nivel de protección que el individuo tiene contra la rabia.

La prueba de Seroneutralización en ratones (SN) es la técnica de referencia para evaluar nuevos ensayos, aunque ya no es recomendada para la titulación de anticuerpos de rutina.

Hasta el momento, las pruebas validadas internacionalmente y que por lo tanto permiten la circulación de animales entre países son las siguientes: Método rápido de inhibición de focos fluorescentes (RFFIT), Neutralización viral con anticuerpos fluorescentes (FAVN), Método inmunoenzimático (ELISA) y la Seroneutralización en ratones (SN).

1) Pruebas de neutralización viral

Estas pruebas consisten en una primera etapa de incubación in Vitro del suero a testear con virus rábico para permitir la neutralización viral por parte de los anticuerpos seguida del revelado del virus residual in Vivo o in Vitro.

Son las técnicas de titulación de anticuerpos antirrábicos de mayor sensibilidad.

1-a) Prueba de seroneutralización en ratones.

El ensayo de seroneutralización (SN) es un procedimiento de serología básica, y su alto grado de especificidad lo convierte en el estándar con el cual otros métodos serológicos son usualmente evaluados.

En este ensayo, una cantidad fija de virus estándar, se enfrenta in Vitro con diferentes diluciones del suero a evaluar; cada una de estas mezclas se incubó a 37° C para permitir que los anticuerpos presentes en el suero neutralicen al virus. Esta neutralización se evidencia in Vivo por inoculación vía intracerebral de cada una de las mezclas a ratones adultos. La muerte o la presencia de sintomatología nerviosa en los ratones indican que la cantidad de anticuerpos presentes en esa dilución del suero no fue suficiente para neutralizar la totalidad del virus. Así, el número de ratones afectados por la infección viral es inversamente proporcional al nivel de anticuerpos presentes en esa dilución de suero.

Los resultados son expresados en términos de título de suero, que es definido como la inversa de la máxima dilución de suero que protege al 50 % de los ratones inoculados.

Esta prueba tiene el inconveniente de la demora en la obtención de los resultados definitivos (no menos de 14 días), además de exigir la utilización y manutención de ratones.

I- b) Método Rápido de inhibición de focos fluorescentes (RFFIT).

Al igual que la seroneutralización en ratones, esta prueba es un ensayo de seroneutralización en el que una cantidad fija de virus estándar se enfrenta y se incuba a 37 °C in Vitro con diferentes diluciones del suero a evaluar; en este caso cada mezcla dilución de suero-virus se coloca en celdillas de una cubeta para su incubación. La diferencia con la técnica anterior es que el revelado de la neutralización viral no se efectúa in Vivo sino in Vitro: se agregan células sensibles al virus rábico (BHK 21 o neuroblastoma de ratón) a cada celdilla con mezcla de dilución de suero-virus, incorporándose conjugado antirrábico luego de 24 horas de incubación. Se recorren y observan al microscopio de fluorescencia los sucesivos campos microscópicos hasta leer la totalidad de la superficie de cada celdilla. La observación de focos fluorescentes, indica la presencia de virus rábico no neutralizado capaz de infectar las células sensibles (focos de infección), considerándose que un campo microscópico es positivo cuando presenta uno o más focos fluorescentes. Así, el número de campos microscópicos positivos que se observan en cada celdilla es inversamente proporcional al nivel de anticuerpos presentes en esa dilución de suero. El título de anticuerpos neutralizantes en esta técnica es la inversa de la máxima dilución del suero en que el 50 % de los campos microscópicos son positivos. La comparación del título obtenido en el suero testeado con el título de un suero de referencia corrido en paralelo, permite la obtención del título protector en términos de UI/ml. En la actualidad el valor mínimo que se considera protector es de 0,5 UI/ml.

Con la utilización de esta técnica los resultados se obtienen en 26 horas, lo que reduce significativamente el tiempo respecto del test de seroneutralización en ratones.

I-c) Neutralización Viral con Anticuerpos Fluorescentes (FAVN)

Este método es una adaptación del RFFIT. En el FAVN, cada mezcla dilución de suero-virus es sembrada en varias celdillas de la cubeta. La lectura microscópica cuantitativa (recuento de campos microscópicos con focos fluorescentes en cada celdilla) es reemplazada por una lectura cualitativa de celdilla positiva, cuando contiene uno o más focos fluorescentes y celdilla negativa cuando no presenta ningún foco. El título del suero es entonces, la inversa de la máxima dilución del suero en la cual hay un 50 % de celdillas positivas. Al igual que en el RFFIT, el título es expresado en UI/ml comparándolo con el título neutralizante de un suero estándar procesado en paralelo. Esta técnica es de más fácil y rápida lectura que el RFFIT y está menos sujeta a errores de recuento. En la actualidad el valor mínimo que se considera protector es de 0,5 UI/ml.

2) Método inmunoenzimático (ELISA)

Esta técnica permite la detección de anticuerpos antiglicoproteína del virus rábico en suero o plasma. Las muestras de suero son depositadas en celdillas que constituyen la fase sólida que está sensibilizada con la glicoproteína extraída de la membrana del virus, inactivada y purificada. La presencia de anticuerpos se revela con el agregado



de un conjugado enzimático capaz de unirse a los anticuerpos séricos, más el sustrato de la enzima. La intensidad en el cambio de color del sustrato es directamente proporcional al nivel de anticuerpos antiglicoproteína. El procesamiento en paralelo de un suero de referencia cuyo título en UI/ml es conocido permite determinar la concentración de anticuerpos de cada muestra desconocida por comparación colorimétrica. En la actualidad el valor mínimo que se considera protector es de 0,5 UI/ml.

Esta prueba permite la obtención de resultados en un tiempo breve (4 horas).



ANEXO 4 | RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE DIAGNÓSTICO DE RABIA DE LABORATORIOS DE DIAGNÓSTICO DE RABIA

La red tiene como misión propiciar el diagnóstico etiológico confiable para lograr una real cobertura de la vigilancia basada en el diagnóstico de laboratorio a nivel nacional. Está integrada por los siguientes laboratorios:

LABORATORIOS CENTRALES

Departamento de Rabia, Dirección General de Laboratorios y Control Técnico (DILAB), Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), Ministerio de Agroindustria.	Tel: 011-4836-1114/1117/1121 4874-6800/6820/6829 Talcahuano 1660 (1640) Martínez, Buenos Aires.
Servicio de Neurovirosis. Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”.	Tel: 011-4301-7428, 011-4302-5064, int. 213 Av. Velez Sarsfield 563 (1282). CABA neurovirosis@anlis.gov.ar
Departamento de Diagnóstico y Producción, Instituto de Zoonosis Luis Pasteur (IZLP), Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GCABA)	011-4958-9914 Fax: 011-4983-7300 Av. Díaz Vélez 4821 (1405). CABA



LABORATORIOS REGIONALES

Provincia	Institución	Contacto
Buenos Aires	División de Zoonosis Urbanas	Teléfono: 011-4201-5397/2698 Dirección: Italia 324 (1870), Avellaneda, Buenos Aires.
	Laboratorio Central de Salud Pública del M. Salud de la Provincia de Bs.As.	Teléfono: 0221-4832039 Dirección: Calle 526 entre 10 y 11 (1900), La Plata, Buenos Aires
Chaco	Laboratorio Regional de Diagnóstico de Rabia	Dirección: Av. San Martín 1807 (3500). Resistencia, Chaco. Teléfono: 0362-4452854
Córdoba	Laboratorio de Zoonosis Programa de Zoonosis	Teléfono y Fax: 0351-4344112 Dirección: Santiago Cáceres 1885 (5016), Córdoba.
Mendoza	División Zoonosis, Reservorios y Vectores- Sección Veterinaria y Laboratorio de Rabia	Teléfono: 0261-4235527 / 0261-4202495 / 0261-156991477 Talcahuano 2194 (5501), Godoy Cruz. Mendoza.
Santa Fe	División de Bioquímica, Farmacia y Droguería Central	Teléfono: 0342-4579238/9136 Fax: 0342-4579227 Dirección: Av. Blas Parera 8260 (3000) Santa Fe.
Tucumán	División Zoonosis - Instituto Antirrábico	Teléfono: 0381-4234294 Dirección: Av. Mate de Luna 1935 (4000) SM de Tucumán, Tucumán
Misiones	Laboratorio Regional Candelaria - SENASA	Teléfono: (03752) 15359461 Calle El Puma, Lote agrícola 17 (3308) Candelaria, Misiones



