

NORMAS Y RECOMENDACIONES NACIONALES PARA LA VIGILANCIA, PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA RABIA EN ARGENTINA

República Argentina | 2015

Autoridades Nacionales

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina E. Fernández de Kirchner

Sr. Ministro de Salud de la Nación

Dr. Daniel Gustavo Gollan

Sr. Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Federico Roberto Kaski Fullone

Subsecretario de Prevención y Control de Riesgos

Dr. Homero Federico Giles

Director Nacional de Prevención de Enfermedades y Riesgo

Dr. Jonatan Konfino

Director de Epidemiología

Dr. Juan Herrmann

Coordinadora Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas

Dra. Natalia Casas

Comité científico revisor del documento:

M.V. Paola Amiotti²

M.V. Fernando J. Beltrán¹

Dr. Cristián Biscayart⁶

Vet. Natalia Casas³

Dr. Daniel Cisterna⁴

Dra. Silvia Cosido⁵

M.V/Lic. Vanessa Costa de Oliveira³

Vet. Fernanda Dotta²

M.V. Graciela Gury¹

M.V. Federico R. Gury Dohmen¹

Vet. Andrea Marcos²

M.V. Carlos A. Mena Segura¹

Vet. Eugenio G. Mirkin³

M.V. José Luis Molina¹

M.V. Liliana G. Ramayo¹

Lic. Susana E. Russo²

M.V. Gabriel Russo²

1. Instituto de Zoonosis Luis Pasteur. Ministerio de Salud Ciudad Autónoma de Buenos Aires

2. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria - Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación.

3. Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas. Zoonosis Nación - Ministerio de Salud de La Nación

4. Servicio de Neurovirosis, INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán

5. Centro antirrábico del Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand. GCABA.

6. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles - DiNaCEI – Ministerio de Salud de la Nación

I. 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 el número de casos sea relativamente bajo.

Un caso de rabia humana representa una debilidad en el sistema de salud, debido a las cuantiosas herramientas con que se cuenta 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. Así como también se debe aplicar una adecuada estrategia de inmunización en personas y, particularmente, en animales en riesgo, debido a que éstos son la principal fuente de infección para el hombre.

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

A través de esta guía de recomendaciones se genera un marco de referencia para todos aquellos que ejercen actividades en los programas de vigilancia, prevención y control de la Rabia en Argentina.

II. INTRODUCCIÓN

La rabia es una enfermedad causada por un virus ARN, que pertenece a la familia Rhabdoviridae, género Lyssavirus, capaz de afectar el sistema nervioso central (SNC) de todas las especies de mamíferos, en las que produce un cuadro de encefalitis fatal.

La infección ocurre por la inoculación de virus contenido en la saliva de un mamífero terrestre o volador infectado, principalmente por mordeduras y más raramente por rasguño o lamido de mucosas o aerosoles. Se propaga por los nervios periféricos hasta el SNC, nervios eferentes, glándulas salivales y otros órganos y tejidos.

En el hombre el período de incubación es de 2 a 8 semanas en promedio, pero puede variar entre 10 días a 8 meses. La duración de este período está directamente ligada a la localización y gravedad de la mordedura o arañazo del animal infectado, proximidad de troncos nerviosos, distancia al cerebro y cantidad de partículas virales inoculadas. La enfermedad se desarrolla con un cuadro de encefalomiелitis aguda que una vez instaurado tiene una fatalidad cercana al 100%.

En la actualidad, los casos fatales que ocurren en el hombre se deben a que no recibieron tratamiento antirrábico oportuno en tiempo y forma. El análisis de los datos de mortalidad en el mundo, permite observar que los cuantiosos casos de muertes por rabia ocurren en países con inequidad social, pobreza, deficientes políticas de salud, baja disponibilidad de recursos diagnósticos, deficiente vigilancia epidemiológica, poca accesibilidad de los habitantes al tratamiento y características étnico-religiosas singulares (especialmente países asiáticos). La implementación correcta de los programas se ve afectada por los costos, por la capacidad operativa y también por la reintroducción de la rabia a través del transporte de animales enfermos desde las áreas no controladas.

La rabia, debido a que permanece presente y circulante, es una zoonosis de difícil control.

III. OBJETIVOS

Objetivo general

- Generar un marco de referencia para todos aquellos que ejercen actividades en los programas de vigilancia, prevención y control de la rabia.

Objetivos específicos

- Brindar una herramienta que permita orientar las acciones de vigilancia, diagnóstico, prevención y control de la rabia.
- Normatizar los pasos a seguir para llevar a cabo estas acciones a nivel nacional considerando regiones, provincias y municipios.

IV. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA RABIA ANIMAL EN ARGENTINA

IV.1.a. Variantes antigénicas del virus de la rabia identificadas en Argentina

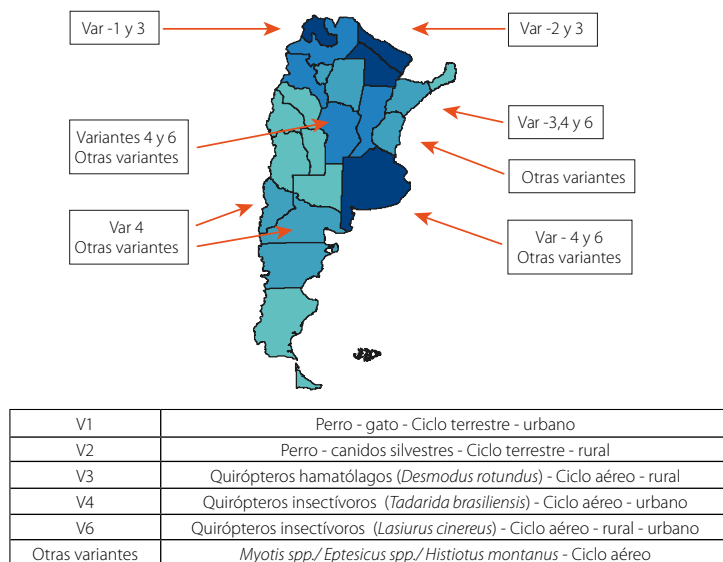
En Argentina, así como en toda América, se encuentra presente hasta el momento, solo el virus rábico clásico (genotipo 1). Este virus presenta diferencias estructurales en su proteína N (nucleoproteína) que al ser detectadas por anticuerpos monoclonales permiten establecer distintas variantes antigénicas. Cada variante está adaptada a determinados reservorios y conforma un ciclo de la rabia. Se entiende por ciclo de la rabia a la circulación del virus en un determinado ámbito a partir de sus reservorios naturales.

El hecho de que cada variante tenga un reservorio natural no excluye que pueda infectar a una especie no reservorio, fenómeno que se denomina “spill over”. A modo de ejemplo, el murciélago insectívoro *Tadarida brasiliensis*, reservorio de la variante 4 (de ciclo aéreo), puede infectar con dicha variante a un perro o a un gato. Pero esto no significa que el virus variante 4 transmitido se haya adaptado a estos huéspedes; estos animales constituyen un huésped final y no un nuevo reservorio. Para que el perro y el gato se constituyeran en reservorio, debería producirse una mutación en el virus variante 4 que le permitiera adaptarse a estos nuevos animales; estaríamos entonces en presencia de una nueva variante antigénica del virus rábico.

El “spill over” es un fenómeno común en la biología del virus de la rabia y resulta de gran trascendencia epidemiológica, ya que cuanto mayor sea el número de reservorios de una variante determinada infectados, mayor será el riesgo de infección de otras especies por esa variante. Tal es el caso de la rabia pareasiente en los bovinos: el aumento en la cantidad de murciélagos hematófagos (*Desmodus rotundus*) reservorios de la variante 3 infectados, produce un incremento en la cantidad de bovinos rabiosos con dicha variante.

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

FIGURA N° 1: VARIANTES ANTIGÉNICAS IDENTIFICADAS EN ARGENTINA.



Fuente: Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas - Dirección de Epidemiología-Ministerio de Salud de la Nación

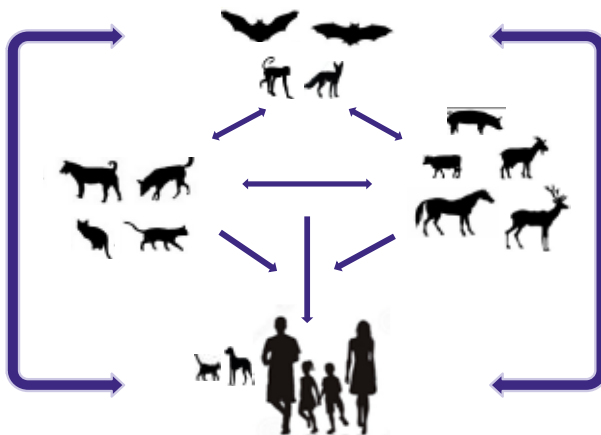
IV.1.b. Ciclos epidemiológicos

A modo de síntesis, se puede decir que **la rabia en Argentina se mantiene en dos ciclos epidemiológicos**. En ambos se da la circulación terrestre y/o aérea. (Figura 2)

- **Ciclo urbano:**
 - Terrestre (variante 1): el principal reservorio es el perro, siguiéndole 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, Chaco y Formosa constituyen grupos de riesgo frente a la entrada de animales infectados desde los países limítrofes Bolivia - Paraguay y Brasil, respectivamente.
 - Aéreo (variantes 4, 6 y otras): el reservorio está constituido por murciélagos insectívoros, dentro de los cuales el más importante es el *Tadarida brasiliensis*.
- **Ciclo rural:**
 - Terrestre (variante 2): sus reservorios son perros y animales silvestres (zorros).
 - 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.

Cabe aclarar que, a partir de los reservorios de cada ciclo, pueden infectarse animales domésticos de compañía, otros animales silvestres, animales de importancia económica (ADIE) y el hombre.

FIGURA N° 2: CICLOS DE TRANSMISIÓN DE LA RABIA.



Fuente: Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas (ProNCEZ). Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación

IV.1.c. Rabia en el perro

El perro es el principal reservorio del ciclo terrestre urbano y rural, razón por la cual adquiere especial importancia las acciones preventivas y de control que se focalicen en este animal.

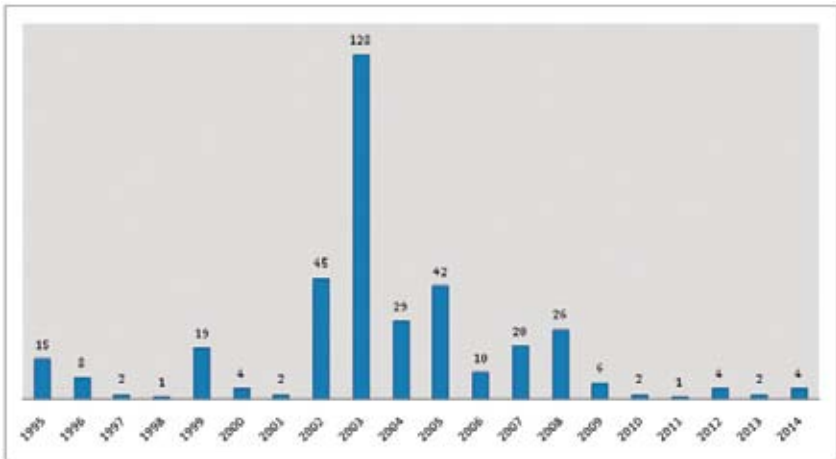
En la década del 60 la República Argentina presentaba una compleja situación dada por doce provincias con transmisión de rabia a través de perros (Salta, Jujuy, Tucumán, Formosa, Chaco, Santa Fe, Corrientes, Misiones, Córdoba, San Juan, Mendoza y Buenos Aires), sumándose en la década siguiente una provincia más (Santiago del Estero).

La enfermedad adquirió mayor magnitud y gravedad en el año 1976, en el que se registraron 19 casos de rabia humana y 5573 casos de rabia animal. A raíz de tal situación se fortalecieron las medidas de intervención basadas en la vacunación masiva de animales, la eliminación de reservorios sin dueño y sin control, la vigilancia epidemiológica, la educación para la salud 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 el Gráfico N° 1, fue la excepción a la tendencia de reducción progresiva de la casuística observada desde el año 1993.

Los últimos casos de rabia en perro que se registraron son: en 2010, uno en Jujuy (Variante 1) y otro en Salta (Variante 4); entre 2011 y 2012, 4 casos Variante 2 en Chaco y Formosa, y un caso en 2012 en la provincia de Buenos Aires (Variante Myotis); y en 2013, 2 casos en la provincia de Formosa causados por virus rábico variante 2. (Gráfico N° 1).

GRÁFICO N° 1: NÚMERO DE CASOS DE RABIA EN PERRO. AÑOS 1995 A 2014. ARGENTINA. N=370 CASOS.



Fuente: Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas (Zoonosis Nación). Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación

La enfermedad en perros 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.

Curso 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, 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. El animal presenta dificultad para deglutir y permanece liberando saliva constantemente. Se observa parálisis ascendente, hasta el coma y la muerte.

IV.1.d. Rabia en otras especies

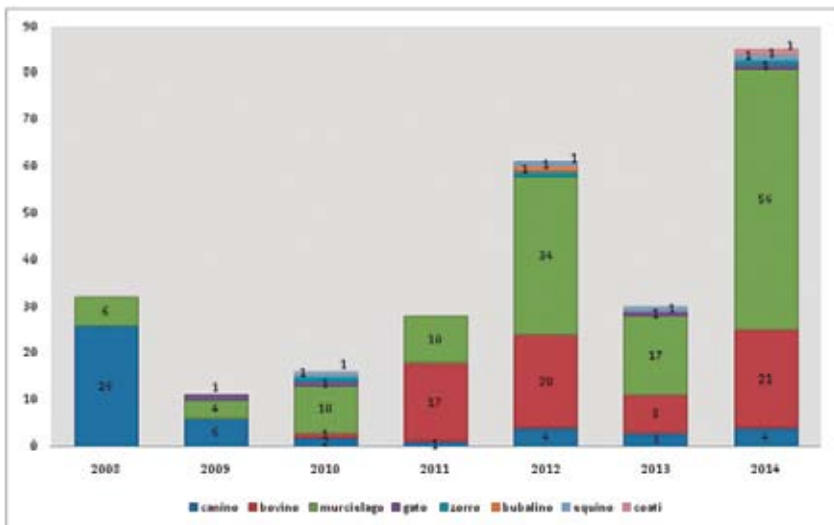
Otras especies animales, domésticas y silvestres, también pueden ser reservorios de la enfermedad. En los gatos, la rabia se manifiesta generalmente como forma furiosa. Los bovinos, en las provincias del centro - norte del país, aparecen como el animal de interés económico (ADIE) más afectado por la rabia pareziente transmitida por la mordedura del murciélago hematófago *Desmodus rotundus* (reservorio de la variante 3). La rabia pareziente 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, incoordinación, decúbito y muerte. El periodo de incubación puede ser desde 25 a 150 días y la enfermedad dura de 2 a 5 días.

Los murciélagos insectívoros y frugívoros son considerados importantes reservorios epidemiológicos en zonas urbanas y 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. Es importante destacar que murciélagos que vuelan durante el día o caídos e imposibilitados de volar deben considerarse como sospechosos de sufrir infección rábica.

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 enfermos de rabia.

El gráfico N°2 muestra la distribución de los casos de rabia animal en el período 2008-2014.

GRÁFICO N° 2: NÚMERO DE CASOS DE RABIA ANIMAL. AÑOS 2008 A 2014. ARGENTINA
N= 263 CASOS



Fuente: Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas - Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación SENASA

V. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Mediante la vigilancia epidemiológica se alerta en forma temprana acerca de la ocurrencia de casos y de riesgo de transmisión en un lugar y tiempo determinado, se registra la tendencia a través del tiempo en diferentes áreas geográficas y se monitorean 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.

IV.1 Factores de influencia:

El mejoramiento sustancial de la situación epidemiológica de la rabia, la influencia de factores sociales, políticos y económicos, han generado una situación problemática caracterizada por:

- Disminución de la percepción popular del riesgo de contraer la enfermedad.
- Importante sub-registro de mordeduras en general.
- Casos de mordeduras registrados mayormente por perros sin contención de sus dueños y que en muchos ocasiones son graves, con secuelas psicofísicas.
- Población de perros elevada en zonas urbanas densamente pobladas. Se estima la existencia de 1500 animales por km², cifra considerada de alto riesgo.
- Constante aparición de casos de rabia en murciélagos (ciclo aéreo).
- Importante casuística de rabia en países limítrofes (Bolivia, Paraguay, Brasil).
- Vigilancia epidemiológica (envío de muestras para análisis) no acorde a los estándares internacionales sugeridos por la OPS/OMS.
- Falta de difusión y conciencia del concepto de propietario responsable de animales de compañía.

V.1.a. Marco teórico para la vigilancia epidemiológica

Se han definido las características para designar áreas afectadas de rabia de acuerdo a la confirmación de esta enfermedad adquirida en el área (casos autóctonos), tanto en el hombre como en animales, en cualquier momento y durante los dos años anteriores.

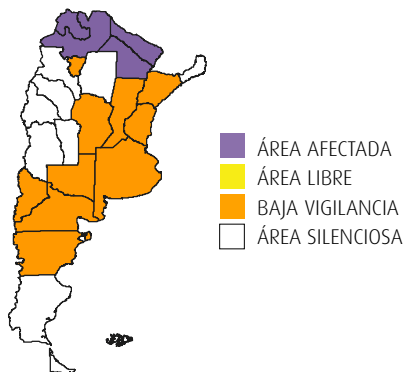
Se llama **área libre** a aquella donde no ha ocurrido ningún caso de rabia, tanto en el hombre como en animales durante dos años. En la actualidad no hay descripción de áreas libres en Argentina.

Se denomina área de **baja vigilancia** a las zonas donde el envío de muestras para diagnóstico para vigilancia activa o pasiva, no cumple con los estándares.

A su vez la distinción puede realizarse según el funcionamiento de los sistemas de vigilancia en: **silenciosa**, donde el sistema de información no es confiable y el envío de muestras para certificar la ausencia de virus rábico es nulo o con muy pocas muestras;

y **no silenciosa**, donde la información es confiable, implementándose un sistema de vigilancia activo mediante el muestreo sistemático y la cantidad de muestras enviadas al laboratorio resulta suficiente según los estándares de la OMS para la vigilancia activa de rabia en perro.

FIGURA N° 3: ÁREAS AFECTADAS POR LA RABIA CANINA, IDENTIFICADAS EN ARGENTINA – PERÍODO 2012-14.



Fuente: Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas - Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación

V.1.b. Criterios de Riesgo para la Vigilancia Epidemiológica

Se establecen criterios de riesgo para la rabia teniendo en cuenta la *vulnerabilidad de la zona*. En relación a la posibilidad de introducción de un caso en el área y la receptividad, entendida como la probabilidad de una enfermedad de generar nuevos casos después de su introducción en esa región. De esta manera se considera que un área es de **baja vulnerabilidad** si 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.

V.1.c. Vigilancia epizoótica

Se debe iniciar la vigilancia de la rabia animal y enfermedades similares en especies salvajes y domésticas que más probabilidades tengan de ser reservorios de la enfermedad. En las provincias donde la enfermedad puede ser reintroducida, la vigilancia se basa en el diagnóstico de laboratorio. Es importante remitirse a las normas técnicas de retiro y manejo de las muestras. Debe intensificarse la vigilancia activa a través de la búsqueda del virus en las muestras de cerebro de los animales muertos sin diagnóstico confirmado y de aquellos animales que hayan muerto luego de haber cursado cuadros de encefalitis sospechosos de rabia o accidentados en la vía pública.

Los perros y los gatos porcentualmente son los mayores causantes de la exposición humana en zonas urbanas. Para una vigilancia activa, la meta propuesta será alcanzar muestras del 0,01 a 0,02% por año de la población de perros estimada por municipio (Ej: 400.000 habitantes, 100.000 perros, enviar 100 muestras/año), de acuerdo al consenso alcanzado en la Decimocuarta Reunión Interamericana a nivel Ministerial en Salud y Agricultura realizada en Ciudad de México en abril de 2005 con el auspicio de la OPS-OMS.

A fin de optimizar la vigilancia de laboratorio en el país, se creó la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Rabia (en Anexo pág. 55). El resultado de las pruebas de laboratorio brinda especificidad a la vigilancia de la 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 conocer el riesgo de 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.

VI. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA EN POBLACIÓN ANIMAL

VI.1.a. Rabia animal

Definición de caso

- 1. Caso sospechoso:** animal, vivo o muerto, de especie susceptible de sufrir rabia, que presente o haya presentado sintomatología compatible con infección rábica (ver formas de la enfermedad en IV.1.c, pág. 10). Esto incluye animales silvestres con cambios de conducta habitual.
- 2. Caso en vigilancia activa:** todo animal muerto, de especie susceptible de sufrir rabia que, sin evidencia de haber presentado manifestaciones clínicas compatibles con la enfermedad, se considere como pasible de ser evaluado por infección rábica en un laboratorio de diagnóstico.
- 3. Caso probable:** caso sospechoso o en vigilancia activa con un resultado positivo por Inmunofluorescencia directa (IFD).
- 4. Caso confirmado rabia animal:** virus rábico. Lyssavirus, Rhabdoviridae
 - a. Caso sospechoso, probable o en vigilancia activa con resultado positivo en Ensayo Biológico (EB) o Transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).

5. Caso no conclusivo¹: caso sospechoso o en vigilancia activa con resultado negativo en una sola técnica (RT-PCR, IFD o EB).

6. Caso descartado: caso con resultado negativo en dos técnicas.

En la Argentina la modalidad de la vigilancia del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) es:

Evento: Rabia animal

Estrategias de vigilancia: Clínica (C2) y Laboratorio (SIVILA)

Modalidad de notificación: Individual

Periodicidad de notificación: Inmediata

Instrumentos de recolección de datos: C2 - L2 - Ficha Especial

Todo animal (perro, gato y hurón doméstico) que, habiendo mordido a una persona, debe ser observado durante 10 días para descartar sintomatología rábica.

VI.1.c. Diagnóstico diferencial:

- Enfermedades parasitarias
- Babesiosis
- Rinotraqueítis infecciosa bovina
- IBR
- Intoxicaciones
- Enterotoxemias
- Otras encefalitis virales
- Moquillo perro neurológico, hepatitis canina
- Botulismo
- Encefalomiелitis equina
- Rinopneumonitis equina
- Encefalopatías espongiiformes transmisibles

VII. MEDIDAS DE PREVENCIÓN

VII.1.a. Promoción y educación para la salud:

Motivar y generar acciones en la comunidad que tengan como objetivo:

- Difundir información acerca de la situación de la rabia en su región.

¹ Los casos en vigilancia activa emitirán un alerta toda vez que se obtengan resultados positivos por cualquier técnica. Los casos con sospecha clínico-epidemiológica emitirán un alerta desde la recepción de la muestra.

- Promover una buena actitud de auto-cuidado, responsabilidad social y compromiso con el bien común, al reportar cualquier accidente de posible exposición al virus de la rabia.
- Conocer la importancia de acudir con prontitud a las instituciones de salud frente a una mordedura o lesión causada por un animal de riesgo.
- Brindar pautas a los propietarios de perros y gatos sobre tenencia responsable de animales.

Es sumamente importante que los individuos, ante un accidente de presunta exposición a virus rábico, consulten en forma inmediata al servicio especializado, y luego cumplan estrictamente las indicaciones y tratamiento según normas de la Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiNaCEI). Por lo tanto se debe:

- a. Informar al público sobre:
 - La importancia de la rabia como problema de salud pública.
 - El riesgo de los perros no vacunados y otros animales en la cadena de transmisión.
 - Los riesgos locales y las medidas de prevención.
- b. Impulsar las actividades para el control de los reservorios.
- c. Fomentar la responsabilidad personal, social y legal de vacunar a perros y gatos anualmente.
- d. Exhortar a la población para que notifique en forma inmediata ante las autoridades competentes la presencia de animales sospechosos de padecer rabia.
- e. Instruir a la población sobre las medidas inmediatas a seguir ante la agresión de un animal y promover que las personas potencialmente expuestas al virus de la rabia acudan a los establecimientos de salud para recibir la atención médica oportuna, según lo requieran.
- f. Informar sobre la obligatoriedad de los propietarios o poseedores para que vacunen contra la rabia a sus animales que se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad.
- g. Capacitar al equipo de salud en relación al tratamiento antirrábico en general y medidas profilácticas.

VII.1.b. Prevención y control de la rabia en las especies domésticas de compañía²

Para alcanzar este objetivo es fundamental establecer una serie de medidas higiénicas y sanitarias orientadas a controlar satisfactoriamente la enfermedad en sus principales reservorios domésticos: los perros y gatos.

Dichas medidas contemplan:

- a. Vacunación animal extensiva, mediante programas permanentes de vacunación por lo menos una vez al año, considerando la situación epidemiológica de la región.

² Se entiende por animales domésticos de compañía a los perros, gatos y hurones (*Mustela putorius furo*).

El objetivo es vacunar un mínimo de 80% de la población de perros de un área geográfica particular.

b. Control de la población animal susceptible a la rabia, estableciendo programas de control de la reproducción en perros y gatos. Tener en cuenta para este punto las siguientes leyes: Ley Nacional N° 22953/83, Ley de la provincia de Buenos Aires de Profilaxis de la Rabia 8056/73 y Decreto Reglamentario 4669 de la provincia de Buenos Aires y Ley N° 24836/97 (Convenio de Salud fronteriza Argentina-Paraguay). Se recomienda también, la vacunación anual de los hurones (*Mustela putorius furo*) que son animales de compañía no convencionales y que también son pasibles de observación antirrábica.

c. Educación a la población en tenencia responsable de animales de compañía.

d. Establecimiento de programas de cuarentena obligatoria y vacunación para todos los animales susceptibles procedentes de regiones donde exista rabia.

VII.1.c. Inmunización de especies animales domésticas

- Tiene como finalidad controlar la rabia en la población animal susceptible.
- Se vacunará a perros y gatos, reservorios de la rabia urbana.
- La vacuna se aplicará a partir de los 3 (tres) meses de edad en los animales con buen estado de salud aparente.
- Los animales se revacunarán anualmente, o de acuerdo a las indicaciones del laboratorio productor.
- Las vacunas deberán conservarse y manejarse de acuerdo a los instructivos del laboratorio productor.
- La vacuna será aplicada por personal debidamente adiestrado y supervisado por profesionales veterinarios, por vía subcutánea en la zona de la parrilla costal y a la dosis indicada por el laboratorio elaborador según técnica de vacunación de animales.
- Se entregará al tenedor responsable un certificado de vacunación por cada animal inmunizado.
- Las campañas de vacunación comprenderán una fase intensiva de corta duración y máxima cobertura, y otra permanente de mantenimiento para proteger a los animales que no fueron vacunados durante la etapa intensiva y a los nuevos susceptibles. Según la zona del país y su situación epidemiológica actual/histórica.
- En la fase intensiva intervendrán los empleados del centro antirrábico o de zoonosis y en circunstancias que así lo requieran se sumará personal temporario debidamente adiestrado y con un esquema pre-exposición, siempre supervisado por el personal profesional veterinario.
- La fase intensiva será realizada en puestos fijos de vacunación (escuelas, ONG's, sociedades de fomento, etc.) o casa por casa. Será precedida por una campaña de comunicación e información a la comunidad y de educación para la salud.
- En la fase permanente se vacunará en el Centro de Zoonosis municipal y se reforzarán aquellas áreas en que el porcentaje de cobertura haya resultado bajo, definiendo la modalidad en puestos fijos o casa por casa.

VII.1.d. Vacunas antirrábicas de uso veterinario

Antes de aplicar la vacuna sistemáticamente deberá comprobarse:

- Vigencia del producto, revisando la fecha de caducidad del mismo.
- Conservación adecuada: en refrigeración entre 2-8° C, o según las indicaciones del laboratorio elaborador.

Hasta el momento existen a nivel mundial tres tipos de vacunas antirrábicas de uso veterinario:

Recomendaciones: Las vacunas deben ser conservadas y aplicadas (vía, dosis, frecuencia) de acuerdo a las indicaciones provistas por el laboratorio productor. Se debe respetar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Actualmente, en nuestro país, las vacunas antirrábicas de uso veterinario comerciales y las provistas por el Ministerio de Salud de la Nación, son inactivadas y producidas en cultivos celulares (línea celular BHK).

Muy importante: a temperaturas mayores, las vacunas conservan su estabilidad pero disminuyen su poder inmunogénico. La congelación la desnaturaliza completamente (pérdida de estabilidad y de poder inmunogénico).

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. Solo pueden aplicarse por vía parenteral. Básicamente, hay dos tipos de vacunas inactivadas:

Vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales:

- Animales adultos: tipo Semple (prácticamente fuera de uso).
- Animales lactantes: la vacuna CRL (cerebro de ratón lactante) o Fuenzalida-Palacios es la más difundida dentro de este grupo; 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). Está siendo progresivamente reemplazada por las vacunas en cultivo celular, que presentan un mejor desempeño.

Vacunas antirrábicas producidas en cultivos celulares: utilizan como sustrato para el crecimiento viral líneas celulares en cultivo. La línea BHK (baby hamster 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, acetiltilenimina o bromoetilenimina (inactivación química).

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.

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 pox de canario-rabia se utiliza en gatos por vía parenteral y carece del riesgo que tienen las vacunas inactivadas de provocar fibrosarcomas.

VII.1.e. Consideraciones sobre el animal agresor

Situación epidemiológica y especie de animal involucrada: los antecedentes de mordedura en zonas con circulación de virus rábico en forma enzoótica o epizootica deben considerarse como de alto riesgo. Las mordeduras en zonas libres de rabia se considerarán, en general, con un sentido restrictivo en lo que hace a indicación de tratamiento, prestando especial atención a los antecedentes del animal (viaje a zonas endémicas y posibilidad de contacto con animales silvestres/murciélagos).

Observaciones válidas para todos los animales de riesgo: es claro que en mordeduras o contactos infectantes por perros y gatos desconocidos o mordedura seguida de muerte del animal no es posible establecer los antecedentes de vacunación ni evolución clínica y en consecuencia el accidente siempre se considera de gravedad. Lo mismo vale para cualquier animal silvestre. Se debe tener en cuenta el posible resultado negativo inicial de las pruebas de laboratorio, si el tiempo de evolución hasta la muerte del animal fue breve.

Si bien la vacunación de un animal disminuye el riesgo de transmisión, no debe olvidarse que los perros vacunados no están necesariamente inmunizados, pues puede producirse una falta de efectividad en la vacuna debido a diferentes causas (incorrecta aplicación, interrupción de la cadena de frío, período de protección de vacuna de 12 meses, etc.).

Siempre que sea posible, **y respetando el momento y la forma de toma y de envío de la muestra**, debe recolectarse una muestra de tejido cerebral para enviar al laboratorio de referencia. El diagnóstico de laboratorio es importante tanto para definir la conducta a seguir en relación al paciente como para conocer el riesgo de transmisión de la enfermedad en el área de procedencia del animal agresor.

Animales domésticos de compañía:

Perros, gatos y hurones (*Mustela putorius furo*):

Cuando se trata de perro, gato o hurón doméstico (*Mustela putorius furo*) si continúa con vida luego de la agresión, **es obligatoria la observación clínica antirrábica veterinaria (efectuado por un profesional veterinario) durante un período no menor a 10 días a partir de la fecha de la mordedura**, constituyendo el estado clínico del animal bajo observación antirrábica información de suma importancia para determinar la conducta médica humana a seguir con la persona mordida.

En la primera consulta, se le notificará a la persona mordida que debe concurrir al Centro de Zoonosis o Centro Antirrábico más próximo dentro de las 48 hs. para informar sobre las gestiones realizadas a fin de lograr la observación antirrábica obligatoria del animal mordedor. La primera citación de presentación del animal mordedor a observación antirrábica será efectuada por la persona mordida al dueño del animal agresor mediante la ficha correspondiente que le fue entregada por la entidad oficial que recibió la denuncia del accidente de mordedura (centro de zoonosis o similar). Si la vía mencionada anteriormente no ofrece resultados, se librará la documentación mencionada a la más alta autoridad de la seccional policial correspondiente para su inmediata resolución (Ley de Profilaxis de la Rabia). Ya en observación, la persona mordida deberá reconocer al animal como el causante de las lesiones denunciadas.

Los perros y gatos pueden variar su período de incubación de la enfermedad (desde algunos días a 24 meses) pero en general el promedio ronda los 30-60 días. No obstante la excreción del virus por saliva aparece de 2 a 5 días antes del comienzo de los síntomas clínicos y persiste hasta la muerte del animal. **Por eso el animal debe ser observado durante 10 días** al menos desde la fecha de la mordedura, considerando que si en el transcurso de ese período permanece vivo y sin síntomas clínicos de rabia no existiría riesgo de transmisión del virus en el momento de producirse la lesión. Según la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la observación por 10 días también puede ser realizada en el hurón doméstico, *Mustela putorius furo*, por desarrollar el mismo período de incubación que los perros y los gatos.

Es necesario conocer si la región de procedencia del animal es un área controlada o no para rabia. El estado clínico de los animales convivientes (de existir) deberá ser controlado. Hay que tener en cuenta los hábitos de vida del animal, el animal debe ser considerado como domiciliario o no domiciliario. Se considera domiciliario a aquel animal que vive exclusivamente dentro de su domicilio y no tiene contacto con otros animales desconocidos y sale a la calle llevado con correa. De ese modo los animales pueden ser considerados como de bajo riesgo, en relación a la transmisión de la rabia. Por el contrario aquellos animales que pasan largos períodos fuera de su domicilio, sin control, deben ser considerados como animales de riesgo, aunque tengan propietario y reciban vacunas.

Importante: también se considerarán antecedentes de viajes del animal por cualquier motivo, tales como vacaciones, excursiones de caza, exposiciones, etc.

Frente a la muerte del animal, ya sea durante el accidente o durante el período de la observación antirrábica veterinaria, debe recolectarse una muestra para enviar a un laboratorio de la Red.

Animales Silvestres:

Los animales silvestres (zorros, monos, murciélagos, etc.) deben ser considerados siempre como animales de riesgo, aun cuando sean domesticados o tengan dueño y domicilio. En muchos casos en el comportamiento de la enfermedad no está bien descrito (período de incubación, etc.) además que la interpretación de los síntomas de la enfermedad en especies silvestres puede dificultar su reconocimiento. Se debe considerar el envío a un laboratorio de la Red de muestra del animal sospechoso de sufrir rabia. La composición de la muestra, el procedimiento para su obtención y las condiciones de envío a los laboratorios, están explicadas en el ANEXO.

Animales de importancia económica (ADIE) y animales de caza:

Debe ser adecuado a la situación epidemiológica, al lugar geográfico, al animal en cuestión, a una adecuada anamnesis, y a los pormenores del accidente en sí.

Los ADIE tales como: bovinos, caprinos, ovinos, equinos, pilíferos, etc. son considerados animales de riesgo para contraer la enfermedad. Entran en esta categoría también las especies criadas para producción de carnes exóticas y cotos de caza, como ciervos (ciervo colorado – *Cervus elaphus*; antilope – *Antilope cervicapra*; ciervo dama – *Dama dama*); y jabalíes – *Sus scrofa*.

Es importante evaluar la situación epidemiológica de la rabia en la región y conocer el tipo, la frecuencia y el grado de contacto o exposición que tienen los encargados del cuidado de los animales o bien de los profesionales que tienen relación con ellos dado que algunos autores consideran que la presencia del virus en las secreciones es un riesgo. La manipulación de la boca de un animal, sin guantes y protección ocular es una maniobra de alto riesgo para el operador, por el contacto directo con saliva del animal infectado con rabia y la posibilidad de que microgotas de la misma sean inhaladas o salpiquen la mucosa ocular. Asimismo, la extracción de tejidos nerviosos también es de alto riesgo para el operador, por lo que deben usarse guantes y máscaras protectoras.

En ambos casos corresponde el tratamiento antirrábico de la persona que participó en la manipulación, de no haberse cumplido con las medidas de protección personal y no tener inmunización previa, debiéndose (en lo posible) dejar dichas tareas para ser cumplidas por personal especializado del Laboratorio Regional al que se remitirá dicho material.

El cuereado, desarticulación y despostada son maniobras de mediano riesgo, siendo mayor para los operadores que manipulan la cabeza; en caso de la no utilización de elementos de bioseguridad y no tener inmunización previa, corresponde tratamiento del operario que realizó la faena. No se debe consumir animales que hayan muerto o animales faenados con sospecha de la enfermedad.

Los brotes de rabia paresiante en rodeos animales de producción tales como bovinos o equinos son producidas por mordeduras de murciélagos hematófagos (*Desmodus rotundus*) infectados.

El **Manual de Rabia Paresiante** (anexo en página 33) puede ser descargado del link: http://www.senasa.gov.ar/Archivos/File/File5653-manual_rabia.pdf

Animales de bajo riesgo:

Si bien no se ha documentado que los roedores sean responsables de la transmisión de la rabia al ser humano, un contacto de riesgo con estos animales debe ser evaluado como cualquier otro. Se tendrá en cuenta los antecedentes del animal mordedor, si los hubiera (en caso de roedores adoptados como animales de compañía), y las circunstancias de la exposición.

Asimismo, frente a las dudas, se debe considerar el envío a un laboratorio de la Red de muestra del animal sospechoso de sufrir rabia. La composición de la muestra, el procedimiento para su obtención y las condiciones de envío a los laboratorios, están explicadas en el ANEXO.

Cabe aclarar que las especies actualmente comercializadas como animales de compañía no convencionales como: ratones (*Mus musculus*), hamster (*Mesocricetus auratus*), cobayos (*Cavia porcellus*), conejos (*Oryctolagus cuniculus*) son considerados animales de bajo riesgo de transmisión de la enfermedad.

VII.1.f. Procedimiento operativo para la toma de muestras animales

De ser posible, no sacrificar mordedores prematuramente. Concluir la observación antirrábica, aumenta la sensibilidad del diagnóstico clínico y de laboratorio.

Animales domésticos de compañía y ADIE

La muestra consiste en el encéfalo completo: cerebro (ambos hemisferios), 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.

Animales silvestres

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: animal entero o cabeza. Los murciélagos deberán remitirse enteros.

A. Extracción del encéfalo de Animales. Equipos, materiales y reactivos:

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 pre-exposición con los controles serológicos correspondientes.

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

Morsa	Tijeras	Desinfectantes
Martillo	Cinzel-escoplo	Toallas descartables o papel de diario
Bisturí	Cuchillo	Bolsas de plástico
Sierra para cortar yeso o similar	Cajas para esterilizar	Guantes de goma gruesos
Protector plástico para la cara	Mameluco o delantal de goma	Recipiente rotulado para colocar el cerebro.

Procedimiento:

- Asegurar al animal firmemente sobre la mesa de autopsia, decapitarlo y sostener fuertemente 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 cinzel 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. Introducir el remanente del animal, toallas descartables, papel de diario etc., en las bolsas de plástico para incinerarlo.
- Limpiar la superficie de trabajo con desinfectante.

Condiciones de envío de muestras animales a los laboratorios de la Red:

El encéfalo se coloca en un colector plástico (un colector por encéfalo) y la cabeza o el animal entero (en caso de animales silvestres pequeños) en doble bolsa plástica bien cerrada. Se ubican dentro de cajas de telgopor o recipientes similares termo aislantes rodeados de suficiente cantidad de refrigerantes o bolsas con hielo. El protocolo de remisión de muestras animales se coloca dentro de la caja, dentro de una bolsa cerrada herméticamente.

VIII. MEDIDAS DE CONTROL**VIII.1.a. Métodos de control de la población de perros y gatos**

Por parte de los propietarios, asumir una tenencia responsable de los animales:

Es la condición por la cual una persona tenedora de un animal, asume la obligación como propietario de procurarle una adecuada provisión de alimentos, vivienda, atención, atención de la salud y buen trato durante toda la vida, evitando asimismo el riesgo que pudiese 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.

- Ante la opción de tener un animal: analizar las posibilidades reales de tener adecuadamente a un animal y asesorarse profesionalmente acerca de la conveniencia de las distintas razas, tamaños, carácter, disponibilidad de espacio, constitución de la familia; plan sanitario, pautas de cuidado, sociabilización, comportamiento y costos mensuales.
- Mantenimiento de los animales dentro de la vivienda como alternativa de control reproductivo simple, natural, viable y por no ofrecer riesgo a la salud de los dueños, de otras personas y de los animales. Circular con el animal sujeto con collar y correa en la vía pública.
- Control de su reproducción: esterilización quirúrgica de machos y hembras.
- Evitar abandonar animales en las calles: se sugiere solicitar los servicios de sociedades protectoras de animales para posibilitar su posterior ubicación.
- Control de la salud física y bienestar del animal: vacunación obligatoria por ley contra la rabia y también de otras enfermedades infecciosas, desparasitación, higiene y alimentación, control clínico por médico veterinario, de ser posible en forma anual.

Por parte del gobierno central, regional y local:

- Ejercicio de las legislaciones vigentes nacionales y provinciales.
- Legislación sobre comercio, tránsito, control y protección de animales.
- Registro de animales y concesión de licencias.

- Promoción de la salud para el desarrollo de una tenencia responsable por parte del propietario.

VIII.1.b. Control de focos de rabia

La atención de focos de rabia es una actividad importante de control, para lo cual se requieren las siguientes definiciones:

Foco de Rabia: es el escenario urbano o silvestre, con presencia de uno o más casos probables y/o confirmados por laboratorio relacionados entre sí, determinado por la investigación epidemiológica.

Foco Notificado: es el foco de rabia identificado, registrado e informado a la autoridad competente.

Foco Investigado: es aquel sobre el cual se ha realizado la investigación epidemiológica determinándose su extensión en tiempo y espacio.

Foco Controlado: es aquel foco notificado e investigado, con diagnóstico de laboratorio positivo y que después de haber sido intervenido NO ha presentado nuevos casos relacionados con el caso índice, en un período de tiempo no mayor de 60 días (período de incubación promedio máximo en la región).

VIII.1.c. Actividades en un control de foco

El control de foco se inicia con la investigación epidemiológica, la evaluación de las acciones de control con anterioridad a la presentación del caso y la determinación de la extensión focal (hasta agotar la investigación del último contacto del caso de rabia notificado). En base a esta información se realizarán las siguientes acciones:

- a. Búsqueda de personas mordidas y contactos con el caso de rabia para su atención.
- b. Búsqueda y eutanasia de animales susceptibles mordidos y contactos, no vacunados, con el caso de rabia.
- c. Vacunación antirrábica de perros y gatos.
- d. Educación sanitaria.

Para iniciar el control de un foco de rabia no hay que esperar el reporte confirmatorio del laboratorio, sino que la conducta más apropiada es proceder cuanto antes, incluso con la simple sospecha de un caso, basada en la información recibida inicialmente. Si existiese discordancia entre el laboratorio y la clínica del animal, se debe realizar siempre la tarea de control de foco. El control de foco es una manera eficaz para regular la población de perros susceptible de rabia y comprende un conjunto de medidas aplicadas en un área expuesta a la circulación de virus de la rabia y tiene por objetivo primordial evitar que se presenten nuevos casos, tanto en humanos como en animales. Entre dichas medidas están las de investigación epidemiológica del caso:

- Identificación del animal problema.
- Antecedentes del mismo (síntomatología, datos del lugar y dueño, origen, hábitos, etc.)
- Investigación inmediata de los posibles contactos del animal enfermo o sospechoso, con personas y animales en los 10 días previos al inicio de los síntomas, así como también del territorio por donde se haya desplazado durante y previamente a dicho inicio.
- Detectar a los contactos humanos (mordidos o expuestos) y enviarlos de inmediato a consulta médica especializada para determinar los eventuales tratamientos a seguir.
- Como criterio general, todo animal, sin vacunación vigente, que sea mordido o haya mantenido contacto fehacientemente comprobado con un animal rabioso, deberá ser sacrificado mediante la eutanasia y remitido posteriormente a laboratorio para diagnóstico de rabia.
- Cuando el animal agredido acredite certificado vigente de vacuna antirrábica (no menos de 30 días y no más de 1 año), el profesional actuante evaluará la posibilidad de someterlo a tratamiento antirrábico y seguimiento, si las condiciones de seguridad o aislamiento, composición y características del entorno humano y el estado sanitario del paciente convergen para decidir el tratamiento antes mencionado.
- En el caso que el profesional actuante decida implementar el tratamiento antirrábico, serán revacunados con al menos 3 (tres) dosis de vacuna antirrábica en días consecutivos y 2 (dos) refuerzos a los 10 (diez) y 30 (treinta) días y sometidos a aislamiento por el término de no menos de 90 (noventa) días. Los dueños de animales en tales condiciones deberán ser informados fehacientemente sobre los riesgos que supone el no cumplimiento de las indicaciones formuladas. Se debe procurar que el tratamiento y aislamiento sean realizados en las condiciones de seguridad que ofrecen las instalaciones de un Centro de Zoonosis (caniles individuales apropiados).
- Con respecto a los mordidos o contactos no vacunados oportunamente, serán eutanasiados.
- Con respecto a los focos de **rabia pasesiante** producidos por murciélagos vampiros (*Desmodus rotundus*) se recomienda vacunar a la totalidad de los animales susceptibles del establecimiento en brote y sus linderos en un radio de 10 km, caninos, felinos y animales de producción.
- Hay que completar siempre la planilla de foco (Ver punto XI. Anexos)
- Para esta labor es indispensable la colaboración de la comunidad y la participación activa de las autoridades locales, quienes están encargadas de recopilar la mayor información posible y aplicar en consecuencia todas las medidas de contingencia necesarias.
- Al efectuar el control de foco debe tenerse en cuenta que las tareas de seguimiento y vacunación deben considerar una dimensión espacial que dependerá de la especie que originó el foco: 200 metros a la redonda si se trata de murciélago frugívoro o insectívoro, 10 kilómetros si se trata de murciélago hematófago, 500 metros en el caso de gatos y en el caso de perros 500 metros en un animal estable o determinan-

do el recorrido del mismo (animal vagabundo) con un corredor de 100 metros a cada lado del trayecto establecido desde el lugar de contacto con caso índice.

- Dependiendo del número de afectados y de la situación epidemiológica de la que se trate, se realizarán campañas y acciones masivas sobre toda el área afectada. El informe de control de foco es una herramienta muy útil que brinda información importante.

- Una vez reportado el caso de rabia (humana o animal) se recopila toda la información posible y se registra en los formularios de informe de control de foco. Se realiza el mapeo del o los casos, identificando áreas protegidas y en riesgo para adoptar las intervenciones oportunas. Se trata de localizar a los informantes claves, líderes comunitarios y autoridades locales, con el fin de agilizar la labor de ubicación de los animales, las personas afectadas y el área comprometida.

- Deberá manejarse correctamente a las personas expuestas, que deben ser asistidas inmediatamente, realizarse las evaluaciones del o de los animales agresores y remisión de las muestras para el laboratorio si las hubiere.

- El manejo adecuado de los animales con síntomas compatibles con rabia o sospechosos se hará realizando su observación antirrábica en las dependencias de salud correspondientes durante al menos 10 días. Deben darse a los propietarios las indicaciones precisas para vigilar y cuidar al animal, o como proceder si éste fallece. Cuando no es factible realizar la observación en un centro de zoonosis, podrá realizarse en el domicilio, siempre bajo la supervisión y responsabilidad del veterinario local. Tener en cuenta que esto no es lo recomendable, dada su peligrosidad.

- También deben realizarse las actividades de educación e información para el público en general, autoridades de salud, autoridades educativas y organizaciones comunitarias. El objetivo de estas acciones se centra en la instrucción de cómo colaborar en la vigilancia epidemiológica, informando acerca de casos nuevos, revacunación de animales; manteniendo un contacto permanente entre la comunidad y las autoridades sanitarias.

IX. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA RABIA HUMANA EN ARGENTINA

Rabia Humana:

En los últimos años en Argentina, los casos de rabia en la población humana fueron:

1994: Provincia de Tucumán: Variante 1 transmitida por perro (*Canis lupus familiaris*)

1997: Provincia de Chaco: Variante 3 transmitida por murciélago hematófago (*Desmodus rotundus*).

2001: Provincia de Corrientes: Variante 3 transmitida por murciélago hematófago (*Desmodus rotundus*)

2008: Provincia de Jujuy: Variante 1- transmitida por perro (*Canis lupus familiaris*)

X. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA EN HUMANOS

X.1.a. Accidente potencialmente rábico (APR):

Definición de caso:

Caso de APR: Toda persona que haya interactuado con un animal que cumpla con el criterio de “Animal sospechoso de rabia” a través de mordedura, arañazo o lamido (de piel o mucosas).

X.1.b. Rabia humana

Cuadro clínico de la rabia humana: el cuadro clínico consta de tres períodos: incubación, prodrómico y estado.

Período de incubación: es de un promedio de dos a cuatro meses, pero puede oscilar entre menos de dos semanas y más de un año.

Período prodrómico: los síntomas corresponden a un síndrome infeccioso. 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:

1º etapa: puede haber excitabilidad, espasmos musculares generalizados, hidrofobia (por espasmo de faringe), fonofobia, fotofobia, convulsiones, alteraciones sensoriales e hiperestesia o hipoestesia.

2º etapa: el paciente va entrando progresivamente en estado de coma. La muerte se produce por paro cardiorrespiratorio, debido al compromiso del bulbo raquídeo, donde están ubicados los centros respiratorio y cardíaco.

Definición de caso:

1. Caso sospechoso:

Toda persona con sintomatología compatible con encefalitis, que presente antecedente de Accidente Potencialmente Rábico (APR) o antecedente desconocido en el período de dos meses.

2. Caso probable:

Caso sospechoso con estudio de anticuerpos antirrábicos en suero y/o LCR de resultado POSITIVO sin vacunación antirrábica previa.

3. Caso confirmado virus rábico. Lyssavirus, Rhabdoviridae:

Pre-mortem: Caso sospechoso o probable en el que se demostró la presencia de virus rábico por alguna de las siguientes técnicas:

- RT-Nested PCR y/o aislamiento en muestra de saliva.
- RT-Nested PCR en biopsia de piel de nuca
- EB y/o RT-PCR en biopsia de cerebro

Post mortem: Caso sospechoso, probable o confirmado pre mortem, con detección del virus en encéfalo por dos de las siguientes técnicas: IFD, EB o RT-PCR.

4. Caso no conclusivo:

Caso sospechoso con una o más de las siguientes posibilidades:

- a. Sin estudio de anticuerpos antirrábicos en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR).
- b. Con estudio de anticuerpos antirrábicos en suero y/o LCR con resultado NEGATIVO.
- c. Con diagnóstico etiológico (búsqueda de virus rábico) pre mortem NEGATIVO.

5. Caso descartado:

- a. Caso sospechoso que fue descartado por otro diagnóstico.
- b. Caso sospechoso o probable con muestras post mortem negativas a rabia con las técnicas descriptas.
- c. Caso sospechoso, con resultados de laboratorio pre mortem negativos y con evolución favorable.

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

Evento: Rabia humana

Estrategias de vigilancia: Clínica (C2) y Laboratorio (SIVILA)

Modalidad de notificación: Individual (Nominal)

Periodicidad de notificación: Inmediata

Instrumentos de recolección de datos: C2 - L2 - Ficha Especial

X.1.c. Diagnostico diferencial:

- Encefalitis con otra etiología: Herpes simplex, post-vacunal p.ej. parotiditis, fiebre amarilla, por VIH, por arbovirus, por enterovirus, por bacterias, por parásitos.
- Poliomiелitis.
- Meningoencefalitis bacterianas.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Delirium tremens.
- Paludismo.
- Tétanos.
- Reacción a algunas drogas (prometazina y otras fenotiazinas).

- Intoxicaciones (por atropina, por estricnina).
- Cuadros psiquiátricos (psicosis, histeria).
- Otras causas: ACV, aneurisma cerebral, traumatismo craneano.

X.1.d. Riesgo de rabia humana

La problemática de la rabia humana en el sistema de salud tiene su origen en el denominado accidente potencialmente rábico (APR), entendiéndose como tal a la interacción entre la persona y cualquiera de los animales capaces de transmitir la rabia ya sea por mordedura, arañazo o lamido (de la piel o mucosas).

Desde el punto de vista del tratamiento, el equipo de salud se enfrenta a la rabia humana desde tres aproximaciones:

- A) Personas con riesgo de sufrir un APR: Requieren profilaxis antirrábica pre-exposición.
- B) Personas con antecedente de haber sufrido un APR: Requieren profilaxis antirrábica post-exposición
- C) Personas con cuadro clínico compatible con rabia.

A) Personas con riesgo de sufrir un APR

Se debe aplicar el tratamiento pre-exposición a aquellos grupos humanos con alto riesgo a sufrir dichos accidentes, ya sea por motivos laborales o recreacionales:

- Trabajadores de laboratorio de diagnóstico, investigación, producción y control que manipulan el virus de la rabia.
- Veterinarios.
- Espeleólogos.
- Cuidadores de animales.
- Trabajadores relacionados y personas que mantienen contacto con animales silvestres como murciélagos, zorros, mapaches además de gatos, perros u otras especies con riesgo de tener rabia.
- Viajeros en turismo aventura en áreas endemo-epidémicas.

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

- Se logra una respuesta inmune anamnésica (de memoria), mucho 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 gammaglobulinas y disminuye la cantidad de dosis de vacuna a ser aplicadas frente al nuevo accidente.
- Protege a las personas frente a exposiciones inaparentes.

Esquemas de la profilaxis pre exposición:

- Con vacuna de tejido nervioso (CRL): 4 dosis aplicadas los días 0, 7, 28 y 90. Un esquema abreviado igualmente útil consiste en aplicar las dosis los días 0, 2, 4 y un refuerzo el día 10 después de la última dosis.
- Con vacuna de cultivo en líneas celulares: 3 dosis los días 0, 7 y 21 o 28.

Para verificar la eficacia del tratamiento, se debe efectuar una titulación de anticuerpos antirrábicos vacunales a los 14 días de la aplicación de la última dosis de vacuna (Ver “Descripción de las técnicas de titulación de anticuerpos vacunales” del ANEXO).

Para efectuar el seguimiento de la evolución del nivel de protección de las personas que recibieron el tratamiento, se debe repetir la titulación de anticuerpos cada 6 o 12 meses de acuerdo al nivel de riesgo de exposición al virus rábico y proceder de acuerdo al resultado (aplicar refuerzos de vacuna, etc.).

B) Atención de personas con antecedente de haber sufrido APR

Frente a un APR, debe atenderse a la persona afectada, como se describirá a continuación, y también debe controlarse o evaluarse al animal agresor, como se describe en el capítulo respectivo.

Frente a una presunta exposición al virus rábico resulta imprescindible 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.

Luego, la persona afectada debe concurrir a un centro de salud. Allí se completará la **Planilla de atención de personas con accidente de exposición al virus rábico (H1)** (VER ANEXO) y 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 requerir anti-biótico, se debe usar amoxicilina con ácido clavulánico a razón de 1g cada 12 horas. En caso de alergia a dicho antibiótico se aplicará clindamicina (300 mg cada 8 horas) más ciprofloxacina (500 mg cada 12 horas).

El médico también debe analizar la pertinencia de la aplicación del **tratamiento anti-rábico post-exposición**, siguiendo los lineamientos que se desarrollan a continuación.
Tratamiento antirrábico post-exposición:

El tratamiento antirrábico post-exposición (vacunación y/o aplicación de gammaglobulina), depende de dos variables:

- 1) La clasificación del accidente (grave o leve), que a su vez depende de las características de la herida.
- 2) El animal involucrado.

1) Clasificación del accidente:

Accidentes no significativos:

- Contactos con la boca o saliva del animal en piel sin lesiones preexistentes.

Accidentes leves:

- Lamidos de piel con lesiones superficiales.
- Heridas superficiales poco extensas, generalmente únicas, en zonas del cuerpo no incluidas en "Accidentes graves", y que pueden ocurrir por mordeduras o arañazos. Se considera herida superficial a aquella en la que no hay sangrado.

Accidentes graves:

- Heridas en cabeza, cara, cuello. Son regiones próximas al sistema nervioso central (SNC).
- Heridas en manos, pies y/o genitales. Son 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.
- Lamido de mucosas
- Lamido de piel donde ya existe herida grave.
- Cualquier tipo de herida producida por quiróptero/murciélago u otros animales silvestres.

2) Animal involucrado:

Se deben considerar variables tales como especie, tipo de animal (urbano, silvestre), posibilidad de realizar su observación antirrábica, zona de la que proviene el animal (endémica o no), etc.

Consultar el apartado "5.5 Consideraciones sobre el animal agresor".

De acuerdo a las variables descriptas, el médico evaluará la necesidad de aplicar un tratamiento antirrábico post-exposición de acuerdo a las normas que figuran a continuación.

Bases generales del tratamiento antirrábico humano post-exposición

El tratamiento post-exposición debe efectuarse lo más precozmente posible. No es una emergencia, pero sí una urgencia médica. Si bien no hay un lapso de tiempo 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 del tratamiento y, por ende, la muerte de la persona afectada, en caso de que el animal estuviera rabioso.

El tratamiento post-exposición debe contemplar la ejecución de todos los pasos pertinentes. La literatura médica documenta varios casos de fallos por omisiones de procedimientos, retrasos o desvíos de los esquemas de vacunación.

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 el tratamiento post-exposición. En esta situación, el beneficio supera con creces cualquier riesgo sobre el feto, por tratarse de una enfermedad casi 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.

Se aplicará **sólo vacuna antirrábica humana** en los siguientes casos:

a) **Accidente con animal observable (perro, gato o hurón -animal de compañía no convencional- *Mustela putorius furo*) vivo, aparentemente sano, y con posibilidad de ser observado durante 10 días.**

- Accidente leve con animal con antecedentes epidemiológicos confiables o no sospechosos:

CONDUCTA: Tratamiento diferido, según lo emanado de la observación del animal.

- Accidente leve con animal con antecedentes epidemiológicos de riesgo o sospechosos (por ejemplo, proveniente de zona endémica o con antecedentes de haber tenido contacto con murciélago):

CONDUCTA: Vacunar con tres dosis

Vacuna CRL (Vacuna en cerebro de ratón lactante - Fuenzalida-Palacios): Días 0-1-2

Vacuna de cultivo en líneas celulares: Días 0 - 3 - 7

- Accidente grave tanto con antecedentes epidemiológicos confiables como de riesgo o sospechosos:

CONDUCTA: Vacunar con tres dosis

Vacuna CRL: Días 0 - 1 - 2

Vacuna de cultivo en líneas celulares: Días 0 - 3 - 7

La continuidad del tratamiento queda supeditada a la evolución clínica del animal agresor en el período de observación (10 días a partir de la fecha del accidente). En caso de que el animal observado se diagnostique como rabioso, se deberá continuar el tratamiento post-exposición de acuerdo a lo que se describe en el apartado: Accidente con animal positivo a rabia.

b) Accidente leve o grave con animal observable (perro, gato o hurón -animal de compañía no convencional *Mustela putorius furo*) pero no ubicable (animal desaparecido o no capturado, por ejemplo) o muerto sin posibilidad de estudio, en zona no endémica.

– Tanto en caso de accidentes leves como graves:

CONDUCTA: Vacunar.

Vacuna CRL: 7 dosis seguidas más tres refuerzos a los 10, 20 y 30 (o 60) días después de la última dosis del esquema de 7.

Vacuna de cultivo en líneas celulares: dosis los días 0 – 3 – 7 – 14 y 28 (Esquema de “Essen”).

c) Accidente leve o grave con animal silvestre (incluido murciélago y hurón silvestre -*Galictis cuja*-) que pudo ser capturado para su diagnóstico de rabia por laboratorio.

CONDUCTA:

Vacunación: Se iniciará la vacunación antirrábica de acuerdo al esquema que se describe en: Accidente con animal positivo a rabia.

En caso que el diagnóstico de laboratorio arroje resultado positivo a rabia, se deberá continuar el tratamiento hasta completarlo.

En caso que el resultado sea negativo, se suspende la vacunación, a menos que se evalúe la posibilidad de completar el esquema de vacunación como si se hubiese tratado de una profilaxis pre-exposición para que, en caso que la persona sufriera un accidente en el futuro, el tratamiento pudiera simplificarse y solo fuera necesario indicar dos dosis de vacuna de cultivo en líneas celulares, sin el uso simultáneo de gammaglobulina. Para considerar esta situación, el requisito es que la persona hubiera sido vacunada con vacunas de cultivo en líneas celulares y no con la CRL.

Ante cualquier duda en cuanto al diagnóstico del animal, la profilaxis debe completarse. Aplicación de gammaglobulina antirrábica humana: aplicar dentro de las 72 horas en caso que el resultado de laboratorio resulte positivo. De no estar disponible el resultado dentro de las 72 horas de ocurrido el accidente, debe efectuarse la aplicación de la gammaglobulina.

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

- Cuando durante el tratamiento se haya producido un cambio en el tipo de vacuna (CRL a cultivo celular o viceversa).
- En personas inmunocomprometidas.
- En personas que hayan sufrido accidente de exposición con animal positivo a rabia.

Esta titulación debe efectuarse aproximadamente 14 días después de la última aplicación de vacuna a fin de verificar la eficacia del tratamiento. Si el tratamiento no hubiera logrado inducir una respuesta de nivel protector, 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.

Se aplicará vacuna y gammaglobulina antirrábicas en los siguientes casos:

- Accidente de cualquier categoría (no significativo, leve o grave) con animal con diagnóstico confirmado de rabia.
- Accidente de cualquier categoría (no significativo, leve o grave) con animal silvestre (incluido murciélago y hurón silvestre -*Galictis cuja*) que no pudo ser capturado para su diagnóstico de rabia por laboratorio. En el caso del murciélago, también queda incluida la situación en que una persona se despierta y lo encuentra en la habitación, debido a que resulta imposible determinar fehacientemente si hubo o no contacto con el quiróptero.
- Accidente de cualquier categoría (no significativo, leve o grave) con animal observable (perro, gato o hurón -animal de compañía no convencional *Mustela putorius furo*) pero no ubicable (animal desaparecido o no capturado, por ejemplo) o muerto sin posibilidad de estudio en zona endémica.
- Accidente de cualquier categoría (no significativo, leve o grave) con animal silvestre (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.

Pacientes inmunocomprometidos:

- Paciente bajo tratamiento oncológico o con tratamiento oncológico recientemente finalizado.
 - Paciente transplantado.
 - Paciente bajo tratamiento con corticoides en altas dosis por más de 14 días.
- Paciente con HIV que presente un valor de linfocitos CD4 por debajo del valor normal.

CONDUCTA:

Vacuna CRL: 7 dosis en días consecutivos, más tres refuerzos a los 10, 20 y 30 (o 60) días después de la última dosis del esquema de 7.

Vacuna de cultivo en líneas celulares: dosis los días 0 - 3 - 7 - 14 y 28.

Gammaglobulina antirrábica: 20 UI/kilogramo de peso.

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**.

Accidente con el vampiro común (*Desmodus rotundus*):

El vampiro común (*Desmodus rotundus*) es el reservorio de la variante antigénica 3 del virus rábico y habita en el norte argentino. Es un murciélago hematófago que muerde a sus presas para alimentarse con su sangre. Si bien ataca preferentemente al ganado bovino, puede también atacar al hombre, transmitiéndole, en caso de estar rabioso, el virus rábico a través de la saliva.

El tratamiento a administrar en caso de accidente de exposición con el vampiro debe establecerse de acuerdo a la situación epidemiológica, al lugar geográfico (zona endémica o no), a los datos de la anamnesis y a los pormenores del accidente en sí.

Accidente con Animales de interés Económico (ADIE):

Los ADIE adquieren la rabia fundamentalmente por transmisión a través de la mordedura del vampiro común (*Desmodus rotundus*). Este vampiro transmite el virus rábico de variante 3 que provoca en los ADIE la denominada rabia pareasiente que es endémica en parte de la región habitada por estos vampiros, al Norte del Paralelo 30° 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. No obstante se aclara que los ADIE pueden sufrir rabia debida a otras variantes, tanto del ciclo aéreo como terrestre.

Se han descrito accidentes de exposición al virus de la rabia en humanos por ADIE infectado. La posible presencia del virus en secreciones hace que la manipulación de la boca del animal deba considerarse de riesgo ya que implica el contacto directo con su saliva y la posibilidad de inhalar microgotas o de sufrir salpicaduras sobre mucosas (conjuntiva, boca, nariz, etc.). Asimismo, la extracción de tejido nervioso es también un procedimiento de alto riesgo para el operador y, para realizarlo, deben cumplirse las condiciones de bioseguridad descriptas en el apartado correspondiente (uso de guantes y máscaras protectoras, etc.). Los riesgos descriptos llevan a recomendar la profilaxis pre-exposición en trabajadores expuestos a estos contactos (trabajadores rurales, matarifes, veterinarios, etc.).

El tratamiento antirrábico a administrar frente a un accidente de exposición con ADIE debe establecerse de acuerdo a la situación epidemiológica, al lugar geográfico (zona endémica o no), al animal en cuestión, a los datos de la anamnesis y a los pormenores del accidente en sí.

Accidente con roedores:

Si bien no se ha documentado que los roedores sean responsables de la transmisión de la rabia al ser humano, un contacto de riesgo con estos animales debe ser evaluado como cualquier otro. Se tendrá en cuenta los antecedentes del animal mordedor, si los hubiera (en caso de roedores adoptados como animales de compañía), y las circunstan-

cias de la exposición. Como regla, en la amplia mayoría de las mordeduras por roedores pequeños se podrá descartar el uso de profilaxis post-exposición (Comité de Expertos de la OMS sobre la rabia. Octavo informe. Capítulo 38. Ginebra 1992). No obstante, si de la mencionada evaluación surgieran dudas, se indicará tratamiento con el mismo criterio y normativa válidos para casos de contactos o mordeduras por perros o gatos. En caso que se comprobase que en algún área puntual hubiera información sobre infección natural en estas especies, se deberá indicar en ese lugar el tratamiento específico.

X.1.e. Actuación frente a interrupción de tratamientos:

a) Interrupción (abandono) del tratamiento con vacuna CRL

- Interrupción antes de la quinta dosis: se recomienda reiniciar el esquema, a menos que se pueda titular los anticuerpos neutralizantes, en cuyo caso se procede de acuerdo al resultado.
- Interrupción después de la sexta dosis: se recomienda efectuar la titulación de los anticuerpos antirrábicos y proceder de acuerdo al resultado. De no ser posible efectuar la titulación:
- Cuando el intervalo desde la última dosis es menor a 10 días: completar con una dosis e indicar refuerzos a los 10, 20 y 40 días.
- Cuando el intervalo desde la última dosis es mayor a 10 días: aplicar tres dosis los días 0, 2 y 4 e indicar refuerzos a los 10, 20 y 40 días.

b) Interrupción (abandono) de tratamiento con vacunas de cultivo en líneas celulares. Proseguir con el esquema (no recomenzarlo), esta recomendación se basa en la potencia de este tipo de vacunas, que inducen una respuesta inmune más predecible que la obtenida con vacuna CRL (American Committee for Immunization Practices, Plotkin, Orenstein & Offit. 2010).

X.1.f. Revacunaciones frente a nuevo accidente

Se recomienda revacunar con vacuna en cultivo celular:

- Con tratamiento anterior completo: aplicar 2 dosis de refuerzo los días 0 y 3.
- Con tratamiento anterior incompleto: aplicar el esquema post-exposición completo según corresponda al tipo de APR.

En el caso de personas inmunocomprometidas debe efectuarse un dosaje de anticuerpos a los 14 días de la finalización del tratamiento 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 aun 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.

X.1.g. Vacunas antirrábicas de uso humano, generalidades

Las vacunas antirrábicas de uso humano se elaboran, hasta el presente, 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.

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. En caso de considerarse conveniente, se puede rotar el sitio de la aplicación. Siempre debe aplicarse en un sitio diferente a la gammaglobulina cuando en el esquema “post-exposición” debe también administrarse este producto biológico.

En Argentina se dispone de dos tipos de vacuna, que se diferencian por el sustrato en el que se realiza la replicación del virus:

a. Vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales: vacuna CRL (cerebro de ratón lactante) o Fuenzalida-Palacios, en su elaboración se utilizan las cepas 51, 91 y CVS. El sustrato para obtener la multiplicación viral es el cerebro de ratón lactante de un día de vida. Contiene menos del 1% de tejido nervioso.

Efectos adversos:

- **Reacciones sistémicas generales:** se han reportado efectos adversos leves y moderados que pueden desencadenarse durante una serie de vacunación antirrábica, como fiebre, cefalea, insomnio, palpitaciones y diarrea.

- **Reacciones locales:** siete a diez días después del comienzo del tratamiento pueden presentarse placas eritematosas y edema sobre la piel unas pocas horas después de la vacunación.

- **Reacciones graves:** los accidentes neurológicos constituyen el mayor riesgo de las vacunas en tejido nervioso. La vacuna CRL, aun considerando su alto grado de pureza, puede inducir la producción de anticuerpos antimielina y, por lo tanto, desencadenar de forma infrecuente reacciones neurológicas, que se presentan habitualmente entre los 13 y 15 días de comenzada la profilaxis, bajo tres formas clínicas:

- 1. Tipo Landry (ascendente):** aparece rápidamente. El paciente se presenta con hipertermia y dolor lumbar, parálisis flácida de miembros inferiores que, en 24 horas, compromete los miembros superiores. La parálisis incluye la cara, la lengua y otros músculos. La tasa de letalidad puede ascender al 30%. En el 70% restante la recuperación es rápida. La incidencia documentada, según Stanley Plotkin, oscila entre 1/7000 hasta 1/42.000 personas vacunadas.

- 2. Dolor dorsolumbar:** es de menor gravedad que la parálisis de Landry y el más común de los accidentes neurológicos. Los hallazgos clínicos corresponden fisiopatológicamente a una mielitis dorsolumbar. El paciente puede presentarse febril y

con decaimiento, con paresia de los miembros inferiores, hipoestesia y trastornos esfinterianos. La mortalidad es baja, de alrededor del 5%.

3. Tipo neurítico: en este tipo de accidente el paciente desarrolla fiebre y habitualmente presenta parálisis facial, glosofaríngea, del nervio neumogástrico o vago y de los músculos oculomotores. También se ha reportado neuritis óptica.

Contraindicaciones: No tiene contraindicaciones. Es una vacuna inactivada por lo que las partículas virales que la componen no conservan capacidad para multiplicarse. Las personas que hubieran manifestado hipersensibilidad al sustrato (tejido nervioso animal), deberían recibir vacunas producidas en otro sistema, básicamente en cultivos celulares. **El embarazo no es una contraindicación para la vacunación** debido a que la enfermedad es siempre fatal. En pacientes inmunocomprometidos, se recomienda no utilizar este tipo de vacunas sino las elaboradas en cultivo celular, que tienen mayor inmunogenicidad.

b. Vacunas que utilizan cultivos celulares como sustrato: Este tipo de vacunas inducen una respuesta inmune protectora más rápida y más duradera que las vacunas producidas en tejido nervioso; presentan asimismo menos efectos colaterales. Son las recomendadas para administrar en pacientes inmunocomprometidos.

b.1. Vacuna antirrábica en células diploides humanas: utiliza células diploides humanas como sustrato para el crecimiento viral. Se trata de una línea celular no continua ya que estas células no pueden ser subcultivadas eternamente. La inactivación viral se efectúa por método químico. Su ventaja es que por tratarse de células humanas normales, su ADN no ofrece riesgo de tumorigenicidad para el individuo vacunado. Sus desventajas consisten en no poder ser cultivadas en biorreactores, ser exigentes en sus requerimientos y no poder ser subcultivadas eternamente.

b.2. 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 eternamente. Debido a que esta característica fue adquirida por transformación espontánea de las células en cultivo, y que por lo tanto su ADN puede tener potencial capacidad tumorigénica, se ha determinado un nivel máximo permitido de ADN celular residual en la vacuna. Para cumplir este requisito, la vacuna es sometida a procesos de purificación. La inactivación viral se efectúa por método químico. Esta línea celular permite ser cultivada en biorreactores, es menos exigente que las células diploides humanas, y por lo tanto permite una producción a gran escala y a menor costo.

b.3. Vacuna purificada en células 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.

b.4. Vacuna purificada de embrión de pato: el sustrato para el crecimiento viral es el embrión de pato. La inactivación viral se efectúa por método químico. La vacuna está

purificada para reducir al mínimo la cantidad de proteína aviar y por lo tanto el riesgo de hipersensibilidad.

Efectos adversos de las vacunas de cultivo celular:

- 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 anafilactoideas, 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. **El embarazo no es una contraindicación para la vacunación.**

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, por eso, de baja disponibilidad y alto costo. Se deben respetar las condiciones de conservación y el plazo de validez que indica el laboratorio productor.

La gammaglobulina se administra simultáneamente con la primera dosis de vacuna (día "cero") y siempre debe aplicarse en un sitio anatómico diferente al de la vacuna. Si no hubiese podido inyectarse 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).

Dosis y forma de administración:

La dosis indicada es de 20 UI/kg de peso por única vez. Se aplica en dos sitios: intramuscular en la región glútea y en la herida en forma de instilación periférica. 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; es independiente de la gravedad del accidente (tipo de herida y región del cuerpo involucrado).

1. Accidente de cualquier categoría (no significativo, leve o grave) con animal con diagnóstico confirmado de rabia.
2. Accidente de cualquier categoría (no significativo, leve o grave) con animal silvestre (incluido murciélago y hurón silvestre (*Galictis cuja*)) que no pudo ser capturado para su diagnóstico de rabia por laboratorio. En el caso del murciélago, también queda incluida la situación en que una persona se despierta y lo encuentra en la habitación,

debido a que resulta imposible determinar fehacientemente si hubo o no contacto con el quiróptero.

3. Accidente de cualquier categoría (no significativo, leve o grave) con animal observable (perro, gato o hurón -animal de compañía no convencional *Mustela putorius furo*) pero no ubicable (animal desaparecido o no capturado, por ejemplo) o muerto sin posibilidad de estudio en zona endémica.

4. Accidente de cualquier categoría (no significativo, leve o grave) con animal silvestre (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.

5. Pacientes inmunocomprometidos:

- Paciente bajo tratamiento oncológico o con tratamiento oncológico recientemente finalizado.
- Paciente transplantado.
- Paciente bajo tratamiento con corticoides en altas dosis por más de 14 días.
- Paciente con HIV que presente un valor de linfocitos CD4 por debajo del valor normal.

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).

Procedimiento frente a personas con un cuadro clínico compatible con rabia

Frente a pacientes con signos o síntomas de encefalitis o mielitis, la rabia debe considerarse como posibilidad diagnóstica (Ver cuadro Clínico en el apartado 8.1.).

Se destaca la conveniencia de un diagnóstico temprano, con énfasis en la anamnesis, a fin de tomar las acciones oportunas.

Con respecto al paciente, la sospecha de rabia implica la necesidad de efectuar el diagnóstico de laboratorio de acuerdo a los procedimientos descriptos a continuación. También requiere evaluar la pertinencia de la administración de un tratamiento antirrábico post-exposición apropiado al caso y/o una eventual aplicación de nuevos 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.

El **Manual de Vacuna Antirrábica de Uso Humano – Lineamientos técnicos** puede ser descargado del link:

http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/antirrabica_2011.pdf

X.1.h. Requisitos mínimos de composición, conservación y envío de muestras humanas:

Las muestras deben conservarse refrigeradas (en heladera a 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.

Deben remitirse al Servicio de Neurovirosis del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”, debiendo el efector de salud comunicarse previamente con la Dirección de Epidemiología de la Nación y con el mencionado Servicio. Debido a que las condiciones de envío de muestras humanas y animales son iguales, las muestras humanas deben remitirse del modo descrito en el apartado “Condiciones de remisión de las muestras”, acompañadas de la “Planilla de remisión de muestras humanas” (H2). (ver ANEXO). 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 aérea.

Procedimiento operativo para la toma de muestras en 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 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 y 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.

XI. RABIA PARESIANTE

Manual de procedimientos de control de la rabia paresiante SENASA - Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación.

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

El área endémica en la Argentina se extiende al norte del paralelo de 30° S y al este del meridiano de 66° O, donde actualmente (2011) existe una población bovina de 11 millones de cabezas. Al oeste de esa longitud y al sur de esa latitud, la densidad poblacional del vampiro es menor y los brotes de rabia observados hasta ahora son escasos y de poca intensidad y duración.

La enfermedad se presenta en forma de brotes que remiten espontáneamente y son seguidos por períodos inter-epidémicos sin rabia que pueden durar varios años.

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. Los herbívoros pueden ser transmisores pasivos del virus rábico a otras especies, incluyendo el hombre.

Procedimiento que deberá efectuar el veterinario del SENASA en su zona de trabajo ante la sospecha de un brote de rabia paralítica: La rabia paresiante es una peligrosa zoonosis y su denuncia es obligatoria. Por lo tanto, el veterinario del SENASA debe actuar tanto ante una sospecha como ante un caso confirmado.

Sospecha de brote de rabia paresiante: todo ganado con sintomatología nerviosa se debe considerar como sospechoso de rabia; en cuyo caso, el veterinario del SENASA ejecutará las siguientes acciones:

1° Completar el formulario de "Registro de Enfermedades Denunciables (Anexo I de la Resolución 540/2010) y enviarlo inmediatamente por mail o fax a la Dirección de Epi-

demiología y Análisis de Riesgos (DNSA) y la Coordinación Temática de Sanidad Animal del Centro Regional de pertenencia;

2° Completar el “Protocolo de Enfermedades Denunciables” (Anexo II de la Resolución 540/2010) procediendo a la toma y envío de muestras cumpliendo con el “Protocolo de envío de muestras” (Anexo III), remitiendo las mismas preferiblemente al Laboratorio Central del SENASA en Martínez, o el Laboratorio Regional de Rabia en Candelaria (Misiones), o en su defecto los Laboratorios de Salud Pública de Córdoba, Chaco o Tucumán.

3° Recibidos los resultados se debe proceder de la siguiente manera conforme al resultado:

- NEGATIVO, se levantará la interdicción del establecimiento, debiendo continuar el análisis diferencial para BSE (en rumiantes) y encefalitis virales (en equinos); para lo cual el laboratorio actuante remitirá el material nervioso de rumiantes se para análisis de BSE, y los de equinos para encefalitis virales; en ambos casos las muestras deberán llegar a la Mesa de Entradas del Laboratorio Central del SENASA –DILAB- con los respectivos protocolos completos en todos sus ítems.
- POSITIVO, se debe proceder a interdicar todos los establecimientos comprendidos en un radio de 10 Km dentro de las 24 horas de recibida la notificación.

Estos establecimientos están obligados a vacunar todo el ganado existente, por medio de los entes sanitarios, debiendo registrar la misma en la Oficina Local como requisito para autorizar la emisión de DT-e para el movimiento de animales una vez levantada la interdicción.

La interdicción de los establecimientos podrá ser levantada después de la vacunación antirrábica de la totalidad del ganado y luego de haber transcurrido por lo menos TREINTA (30) días sin registro de mortalidad por Rabia en el establecimiento.

4° Ante focos de rabia, se deben iniciar acciones en terreno para localizar refugios de vampiros y controlar su población, para lo cual se debe solicitar la asistencia técnica del Dr. Gabriel Russo por vía electrónica al grusso@senasa.gov.ar o por teléfono al corporativo #1447, comunicando también al programa de Rabia al mail coordzoosis@senasa.gov.ar. El Centro Regional solicitante deberá seleccionar personal del mismo que posea perfil adecuado para que acompañar y ayudar al Dr. Russo en los trabajos en terreno.

5° Establecer una vigilancia epidemiológica activa de 20 kilómetros de radio con visita a los establecimientos.

6° Instruir a los productores en la localización de refugios de vampiros.

7° Atender todas las denuncias de posibles refugios (de ser confirmado el refugio de vampiros se georreferenciará y se comunicará al Programa de Rabia).

Toda institución involucrada en el control de vampiros deberá estar registrada en el SENASA, empleará únicamente los métodos autorizados y cada acción de control se informará al Programa de Rabia Paresiente del SENASA dentro de los 30 días de efectuada la misma.

Ante un caso positivo atendido primariamente por otro veterinario: El veterinario del SENASA procederá de acuerdo a lo que se indica más arriba.

Regímenes de vacunación especiales: Dentro del área endémica existen emprendimientos ganaderos que, por sus características, deben ajustarse a regímenes de vacunación contra rabia obligatorios y constantes (independientemente que existan o no brotes de rabia), y que deberán ser registrados en el SENASA:

- Establecimientos de engorde a corral. Se vacunarán los animales a su ingreso.
- Herbívoros utilizados para deportes (jineteadas, carreras, polo, salto, entre otros). Deberán registrar anualmente la vacunación en el SENASA y no se podrán trasladar en caso de estar vencida esta vacunación.
- Las cabañas y haras. Antes de enviar animales a exposiciones o remates deberán aplicarle dos dosis de vacuna, la primera entre 80 y 60 días y la segunda entre 50 y 30 días antes del traslado o remate.

Procedimiento para la toma y remisión de muestras al laboratorio: La extracción de material nervioso para diagnóstico de laboratorio debe ser hecha preferentemente por veterinarios, o por paratécnicos del SENASA, el profesional que tome la muestra debe tener inmunización previa y estar convenientemente entrenados. Se debe extraer la totalidad o al menos la mitad del encéfalo, incluyendo el tronco y un trozo de la médula, ya que si el material de bovinos fuera negativo para rabia se utilizará en los estudios de vigilancia de las encefalitis espongiformes (BSE) y el de equinos para vigilancia de encefalitis equinas. El material nervioso deberá colocarse sin ningún agregado en un envase hermético y se mantendrá refrigerado o congelado hasta su llegada al laboratorio.

El material debe extraerse de animales muertos o sacrificados en extrema agonía (totalmente paralizados) ya que si se lo extrajera de animales sacrificados prematuramente, puede generar errores diagnósticos (falsos negativos). El material deberá ir acompañado del correspondiente **Protocolo de Envío de muestras de enfermedad denunciante al laboratorio**, con el georreferenciamiento del caso.

El instrumento elegido para abrir la calota craneana en condiciones de campo es el serrucho, uso del hacha o machete es peligroso debido a la posibilidad de salpicar material infectado o de proyectar esquirlas óseas infectadas que puedan afectar al operador o a sus ayudantes. Si se careciera de elementos para manipular y transportar los cerebros, se utilizarán bolsas de polietileno limpias encimando por lo menos tres (3), las que al principio se utilizan como guantes y luego se revertirán y servirán como envase del material. En cada brote es conveniente efectuar más de una extracción de material para diagnóstico de laboratorio.

Los murciélagos para diagnóstico de laboratorio deberán remitirse enteros y, cuando se envía material de otros mamíferos silvestres, deberá remitirse la cabeza entera. En todos estos casos, el material se enviará envasado herméticamente, sin agregados de ningún tipo y congelado o convenientemente refrigerado.

Desinfección de manos e instrumental: en condiciones de campo, los mejores desinfectantes para las manos e instrumental (y los más fáciles de encontrar) son los jabones y los detergentes de uso doméstico, con los que se deben practicar por lo menos dos o tres lavados y enjuagues. El uso directo de alcohol o de otros desinfectantes que coagulan las proteínas, no es conveniente (por lo menos hasta que no se hayan practicado los lavados previos con jabón y/o detergentes).

Los cadáveres de los animales con rabia o sospechosos deben enterrarse o quemarse; si esto no fuera posible, por lo menos se deberá quemar la cabeza (Figura 18). Para esto se cubre con leña u otro elemento combustible. El virus rábico es sensible a la temperatura y se inactiva en pocos minutos a 100° C.

Diagnóstico de laboratorio: el laboratorio al que se envía la muestra deberá ser informado de la fecha y horario de despacho y la estimación de su llegada. Una vez procesada la muestra el laboratorio que realice el diagnóstico deberá comunicar al remitente inmediatamente el resultado obtenido y, de ser positivo a rabia, notificarlo a la oficina local del SENASA a fin de implementar las acciones de control según normativa vigente.

Sistema de Notificación y Comunicación dentro del SENASA: es competencia de la Dirección de Epidemiología y Análisis de Riesgo –DEyAR–, dependiente de la Dirección Nacional de Sanidad Animal –DNSA–, cumplir con la vigilancia epidemiológica de la Rabia Paresiente, así como también de todas las enfermedades de denuncia obligatoria detalladas en la Resolución SENASA 422/2003 y sus modificatorias.

Con la finalidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica, en agosto de 2010 se crea el Sistema de Registro y Notificación de Enfermedades Denunciables de los Animales, al entrar en vigencia la Resolución de SENASA N° 540/2010, mediante la cual se establece que cualquier tipo de intervención, ya sea como foco, sospecha o caso descartado, deberá ser registrado en el Protocolo de Enfermedad Denunciable. Así mismo, esta norma establece que toda intervención será registrada y comunicada a la DEyAR. En caso de necesitar apoyo o confirmación del diagnóstico por parte del Laboratorio Oficial, las muestras serán remitidas acompañadas del Protocolo de Envío de Muestras correspondientes.

La Resolución también contempla el registro de la finalización del evento sanitario, a través de la confección del “Protocolo de Informe Final”, así como el formulario a utilizar en caso de necropsia.

En cuanto al flujo de la información, la norma prevé que:

“los Protocolos de enfermedad denunciante y de informe final”: Deben ser confeccionados por duplicado, quedando el original archivado en la Oficina Local y el duplicado deberá ser enviado a la Dirección de Epidemiología, previa remisión inmediata vía fax.

“los Protocolos de necropsias y/o envío de muestras”: Deben ser confeccionados por duplicado, quedando el original archivado en la Oficina Local. El duplicado se enviará al Laboratorio Central (para el caso de Rabia, Laboratorio Nacional de Referencia) acompañando las muestras, debiendo ser remitido vía Fax a la Dirección de Epidemiología.

Es importante destacar que la comunicación llevada a cabo entre el nivel local y central será simultánea a las comunicaciones entre los distintos niveles jerárquicos establecidos en cada Centro Regional (Supervisión, Coordinación Temática, Dirección etc.).

Envío de resultados: Los resultados del laboratorio se enviarán a la Oficina Local, previa remisión vía Fax a esta misma y a la Dirección de Epidemiología y Análisis de Riesgo. En este caso también la comunicación de resultados desde el Laboratorio al nivel local, será de la misma manera que como se mencionara en el punto anterior, simultánea con el nivel regional.

Diagnóstico: Cabe subrayar que en todos los casos notificados se consignará un diagnóstico presuntivo que podrá ser confirmado con los resultados de laboratorio, necropsias o las investigaciones que sean consideradas pertinentes. Cuando el diagnóstico definitivo difiera del presuntivo consignado en el Protocolo o se descarte, será oportuno aclararlo en el Informe Final, en el ítem de observaciones.

La DEyAR, es la Dirección encargada de realizar la recopilación, el registro y análisis de toda la información proveniente de las denuncias, casos sospechosos y/confirmados, con el objetivo de obtener datos que permitan conocer cuál es el status sanitario de Argentina y de esta manera poder actuar en consecuencia. Así mismo la información que es generada a través de este sistema de registro, junto con otras fuentes de información es la utilizada para completar los informes semestrales y anuales correspondientes al Sistema Mundial de Información Zoonosaria (WAHIS) de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), mediante el cual se comunica internacionalmente la situación sanitaria del país.

Por otra parte se realiza también la notificación de la ocurrencia de casos de rabia parecida en ganado vacuno y en otras especies productivas, así como también la de murciélagos vampiros, al Sistema de Información Regional para la Vigilancia Epidemiológica de Rabia en las Américas.

El Laboratorio Nacional de Referencia es el encargado de hacer las notificaciones correspondientes a SIVILA.

XII. Evaluación de programas antirrábicos

La evaluación nos permite medir el efecto que se está produciendo en la solución del problema y en qué medida se está cumpliendo con las metas propuestas. Esta evaluación estará en función de las metas programadas, de los recursos utilizados y de las estrategias de control empleadas.

Indicadores para evaluar la efectividad del programa, sobre la incidencia de la enfermedad:

Indicadores de Incidencia:	Nº de casos de rabia humana por localidad, por año (especificar animal transmisor en cada caso) Nº de casos de rabia en perro por localidad, por año Nº de casos de rabia en otros animales domésticos por especie (gato, bovino, equino, otros) por localidad, por año Nº de casos de rabia en animales silvestres por especie (murciélago, zorro, etc.) por localidad, por año Población humana por localidad por año Población en perro por localidad, por año. Tasas de rabia en perro por localidad, por año
Indicadores de reducción de riesgo:	Nº de perros y gatos vacunados contra la rabia por localidad, por año Especificar modalidad: campañas, operativos, vacunaciones de rutina. 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) Nº y distribución por localidad de centros antirrábicos u otras instalaciones destinadas al control de población de perros. Nº de perros esterilizados, por localidades, por año.
Indicadores de atención a las personas expuestas	Nº de personas expuestas por localidad, por año. Nº de tratamientos antirrábicos iniciados por localidad, por año Nº de tratamientos antirrábicos terminados por localidad por año Nº de tratamientos antirrábicos abandonados por localidad, por año Describir causas del abandono Nº 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. Nº de accidentes pos-vacunales de naturaleza neurológica registrados por localidad, por año
Indicadores de Vigilancia epidemiológica	Nº de muestras procesadas y proporción de muestras positivas por localidades, por especie, por año
La evaluación se realizará anualmente	

XIII. REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Human Rabies – Montana and Washington, 1997. MMWR, 46:770-4, 1997.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Human Rabies – Texas and New Jersey, 1997. MMWR, 47:1-5, 1998.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Human Rabies Prevention-United States, 1999.
4. Organización Internacional de Epizootias Código Zoosanitario Internacional. 2002
5. Compendio Del Control de la Rabia Animal , MMWR , 1998
6. Cupo, P.; Azevedo-Marques, M.; Sarti, W. & Hering, S. - Equine Antirabies Serum Treatment During An Epizootic Outbreak In The City Of Ribeirão Preto. Brazil. Trans Roy Soc Trop Med Hyg , 92:349, 1998.
7. Evaluación del Programa Nacional de Control de Rabia en Brasil. 22 de Abril al 3 de Mayo de 2002. OPS/OMS.
8. Evaluación del Programa Nacional de Control de Rabia Canina en México, 18 al 28 de febrero de 2001 OPS/OMS.
9. Lang, J. & Plotkin, S. Rabies Risk and Immunoprophylaxis in Children. p. 219-53, Advances in Pediatric Infectious Disease, vol 13; Mosby-Year Book, Inc; 1998.
10. Lontai, I. The Current State of Rabies Prevention in Europe. Vaccine, 15 Suppl.: S 16-9, 1997.
11. Lumio J, Hillbom M, Roine R, et al. Human Rabies of Bat Origin in Europe (letter). Lancet. 1986;1:378.
12. Mackenzie, J. S. Emerging Viral Diseases: an Australian Perspective. Emerg Infect Dis, 5:1-8, 1999.
13. Montagnon, B. & Fanget, B. Purified Vero Cell Vaccine for Humans. p. 285-96, 4th Ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
14. Mortiere, M.D. & Falcone, A.L. an Acute Neurologic Syndrome Temporally Associated with Postexposure Treatment of Rabies. Pediatrics, 100:720-1, 1997.
15. Murphy F A. Rabies Pathogenesis; a Brief Review. Arch. Virol. 54:279-297; 1977.
16. Organización Panamericana de la Salud. El Control de las Enfermedades Transmisibles en el Hombre”, Washington, USA 1992.
17. Plotkin, S. A.; Rupprecht, C.E.; Koprowski, H. RabiesVaccine. P.743-66, in: Vaccines (Plotkin, S.A. & Orenstein, W.A.), 3rd Ed. Philadelphia: Wb Saunders Company, 1999.
18. Tordo, N. Characteristics and Molecular Biology of the Rabies Virus. p. 28-51, in: Laboratory Techniques in Rabies. 4th Ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
19. Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en las Américas 2000-2001 OPS/OMS.
20. Who Expert Committee on Rabies, 8th Report. Geneva: World Health Organization, 1992 (Who Technical Report Series, No. 824).
21. Who World Survey of Rabies No 34, for the year 1998. Geneva. World Health Organization 2000.

22. Who. Recommendations on Rabies Post-exposure treatment and the Correct Technique of Intradermal Immunization Against Rabies. Geneva: World Health Organization, 1997.
23. Who Report of a Who Consultation on Intradermal Application of Human Rabies Vaccines; March 13-14 1995; Geneva: World Health Organization, 1995.
24. Wilde, H. Postexposure Rabies Treatment: View from Southeast Asia. Abstracts of The International Rabies Meeting ;Institut Pasteur, Paris; march 13-14, 1997. p. 6.01. 1997
25. Wilde, H. Rabies, 1996. Intern.J Infect. Dis., 1:135-42, 1997.
26. Winkler W G, Fashinell T, Leffingwell L, et al. Airborne Rabies Transmission in a Laboratory Worker. JAMA; 266: 1219 - 21. 1973
27. Who Weekly epidemiological record; February 23 2007; N° 8, 82 61-68.
28. Díaz, A.M.O.; González Rescigno, G.; Fernández Munilla; A.; Larghi, O.P.; Marchevsky, N.; Arrossi, J.C. Vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante.
29. Esquemas reducidos de inmunización post-exposición. Rev. Arg. Microbiol. 1979 11; 42-44.
30. Held, J.R.; Fuenzalida, E.; López Adaros, H.; Arrossi, J.C.; Poles, N.O.R.; Scivetti, A. Inmunización Humana con vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante. Bol. Ofic. Panamer.; 1972; 72: 565-575.
31. Fuenzalida, E. Human pre-exposure rabies immunization with suckling mouse brain vaccine. Bull. Wld. Hlth. Org. 1972; 46:561-563.
32. Ley de Profilaxis de la Rabia de la Pcia. de Bs.As. 8056/73 y Decr. Regl.
33. Ley Nacional 24.836/97
34. Comisión Técnica Asesora M. Salud Pcia. Bs.As. Tenencia Responsable de los Animales (documento, 1994)
35. Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre. OPS-OMS. 1994. Publicación técnica n°2.
36. "Eliminación de la rabia humana transmitida por perros en América Latina. Análisis de situación". Unidad de Salud Pública Veterinaria. Área de Prevención y Control de Enfermedades. Organización Panamericana de la Salud. 2005
37. Guarnera E. y col. Guía para el tratamiento de la rabia en el hombre. Publicación Técnica N° 2. 1994. OPS-OMS
38. Plotkin, Orenstein & Offit. Vaccines, Fifth Edition. Saunders-Elsevier, 2010).
39. WHO expert consultation on rabies, 2004, en:
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf
40. Ministerio de Salud de la Nación – ProNaCEI – Vacuna antirrábica de uso Humano – Lineamientos técnicos, 2011. En:
http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/antirrabica_2011.pdf
41. Ministerio de Salud de la Nación. Manual de Normas y procedimientos para la vigilancia, prevención y control de la rabia. 2007
42. Delpietro HA, Largui OP, Russo RG. Virus isolation from saliva and salivary glands of cattle naturally infected with paralytic rabies. Prev. med. Vet. 2001, 48: 223-228.
43. OIE Terrestrial Manual 2011. Chapter 2.1.13.- Rabies.

44. Piñero C, Gury Dohmen F, Beltran F, Martinez L, Novaro L, Russo S, Palacios G, Cisterna D. High Diversity of rabies Viruses Associates whit Insectivorous Bats in Argentina: Presence of Several Independent Enzootics. *Plos Neglected Tropical* 05/2012; 6(5): e163523.
45. World Health Organization. Laboratory techniques in rabies. Fourth edition. Geneva 1996.
46. Cliquet F, Aubert M, Sagne L. Development of a fluorescent antibody virus neutralization test (FAVN test) for the quantitation of rabies-neutralizing antibody. *Journal of Immunological Methods*. 1998, 212: 79-87
47. Albas A, Ferrari CI, Queiroz LH, Bernardi F, Ito FH: Influence of canine brain decomposition on laboratory diagnosis of rabies. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999, 32:19-22.
48. 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: 111-118.
49. Oliveira R, Takaoka N, Brandao P, Carnieri Jr P, Macedo C, Castihlo J, Carrieri M L and Kotait I. Post mortem confirmation of human rabies source. *Emerging Infectious Diseases* 2006, 12 (5): 867-869.
50. Bull. Org. mond. Sant) 1973, 48, 535-541
51. Bull. Wid Hith Org.
52. A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody*
53. JEAN S. SMITH, PAMELA A. YAGER, & GEORGE M. BAER
54. S.R. Garg, Rabies in Man and Animals, DOI 10.1007/978-81-322-1605-6_1, Springer India 2014
55. Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV), 2011

XIV. ANEXOS

XIV.1.a. Protocolo de remisión de muestras animales:

PROTOCOLO DE REMISIÓN DE MUESTRAS ANIMALES			
Especie animal:		Fecha de remisión:	
Remitente:			
PROCEDENCIA DEL ANIMAL			
Provincia			
Urbano	Ciudad/localidad:		
	Domicilio:		
	Propietario:		
Rural	Establecimiento:		
	Localidad/paraje:		
	Departamento:		
	Propietario o encargado:		
	Nº total de animales:		
	Nº total de animales enfermos:		
Nº de animales muertos:			
DATOS DEL ANIMAL			
Vacunación antirrábica	Si	No	Fecha vacunación:
Mordió	Si	No	Observación:
Contactos	Si	No	
Ingreso:...../...../.....	Con síntomas	Sin síntomas	Fecha de muerte:
TIPO DE MUESTRA			
Especie:		Encéfalo	
		Cabeza	
		Animal entero *	
		Suero	
* Sólo si se trata de animales pequeños, como murciélagos vivos o muertos.			
Fecha de ingreso:			
DIAGNÓSTICO			
Técnica	Resultado	Fecha	
I.F.D.			
EB			
Observaciones:			

XIV.1.b. Planilla de atención a personas con accidente potencialmente rábico:

Ministerio de Salud PRESIDENCIA DE LA NACION		H 1	
PLANILLA DE ATENCION DE PERSONAS CON ACCIDENTE DE EXPOSICIÓN AL VIRUS RÁBICO		HOSPITAL O CENTRO DE SALUD: FECHA: ____/____/____ HISTORIA CLÍNICA (O Caso/Causa): _____	
1. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			
Apellido y nombres: _____			
Fecha de nacimiento: ____/____/____		Edad: ____ Sexo: M ☐ F ☐	
Domicilio: _____			
Teléfono: _____		Teléfono alternativo: _____	
En caso de ser menor, datos del acompañante (N y A, DNI, parentesco): _____			
2. DATOS DE LA EXPOSICIÓN			
Lugar donde ocurrió la exposición: _____		Fecha de la exposición: ____/____/____	
Dirección: _____		Localidad: _____ Provincia: _____ País: _____	
Ámbito: rural ☐ urbano ☐ domiciliario ☐ vía pública ☐ otro ☐			
Tipo de exposición: mordedura ☐ otros ☐			
Región anatómica: dedos ☐ manos ☐ pie ☐ cuello ☐ cara ☐ cabeza ☐ miembros ☐ otros: _____			
Descripción de la herida: consignar al dorso			
Situación: provocada ☐ no provocada ☐			
Datos del animal sospechoso: Especie animal: perro ☐ gato ☐ murciélago ☐ otro ☐			
Estado del animal: ubicable ☐ no ubicable ☐ muerto ☐		N° de muestra: _____ Laboratorio: _____	
Observación antirrábica: SI ☐ Centro de Zoonosis al que se deriva: _____			
NO ☐ Adarar motivo: _____			
3. ANTECEDENTES DEL PACIENTE			
Vacunación antitetánica: Esquema primario completo SI ☐ NO ☐		Año última dosis: ____	
Inmunocompromiso: SI ☐ NO ☐		Diag: _____ Medicación: _____	
Alergia a la medicación: SI ☐ NO ☐		Cuál: _____	
Tratamiento antirrábico pre-exposición: SI ☐ NO ☐			
Motivo del tratamiento: _____			
Vacuna: _____		N° de dosis: _____ Serología: _____ Año: _____	
Tratamiento antirrábico post-exposición anterior al accidente actual: SI ☐ NO ☐			
Motivo del tratamiento: _____			
Vacuna: _____		N° de dosis: _____ Serología: _____ Año: _____	
Consulta médica previa motivada por el actual accidente de exposición: SI ☐ NO ☐			
Fecha: ____/____/____		Hospital o Centro de Salud: _____	
Tratamiento de la herida: Curación ☐ Sutura ☐ ATB: SI ☐ NO ☐ Cuál?/dosis: _____			
Vacunación antitetánica: SI ☐ NO ☐ dT ☐ dPat ☐ Cuádruple ☐ Quintuple ☐ Gamma antitetánica ☐			
Vacunación antirrábica: SI ☐ NO ☐		Vacuna: _____ N° de dosis: _____ Fechas: _____	
4. CONSULTA MÉDICA ACTUAL			
Tratamiento de la herida: Curación ☐ Sutura ☐ Derivado a: _____			
Indicación de antibióticos: No se indica ☐ Continúa con lo indicado ☐		Se indica o rota ☐ Cuál?/dosis: _____	
Vacunación antitetánica: SI ☐ NO ☐ dT ☐ dPat ☐ Cuádruple ☐ Quintuple ☐ Gamma antitetánica ☐			
Vacunación antirrábica: NO ☐ Diferido ☐ SI ☐		Tipo de vacuna: _____ N° de dosis indicadas: _____ N° de dosis aplicadas: _____	
Gamma-globulina antirrábica: NO ☐ SI ☐		Dosis: _____ UI / Kg N° de ampollas: _____	
Serología: Fecha: ____/____/____		Resultado: _____	
Eventos adversos: SI ☐ Completar planilla de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI). Ministerio de Salud de la Nación.			
5. SEGUIMIENTO DEL CASO			

XIV.1.c. Planilla de remisión de muestras humanas:

1. DATOS DEL DECLARANTE			
Provincia:	Departamento:	Localidad:	
Establecimiento notificante:	Fecha de notificación:		
Apellido y nombre del profesional:	Fax:	E-mail:	
Tel.:			
2. IDENTIFICACIÓN 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 CLÍNICOS			
Fecha de inicio de los síntomas:	Fecha de primera consulta:		
Región anatómica de la mordedura:			
Cabeza, cuello o yema de los dedos: ☐	Miembros superiores: ☐	Otros: ☐	
Signos clínicos:			
Fiebre: ☐	Angustia: ☐	Cefalea: ☐	Alteración sensorial: ☐
Excitación: ☐	Hiperestesia: ☐	Fotofobia: ☐	Midriasis: ☐
Hipersalivación: ☐	Parálisis músculos respiratorios: ☐	Hidrofobia: ☐	Fonofobia: ☐
Convulsiones: ☐	Alteración de la conciencia: ☐	Coma: ☐	Muerte: ☐
3. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS			
Datos del paciente:			
Ocupación:			
Vacunación antirrábica:	Si ☐	No ☐	
Gamma globulinas antirrábicas:	Si ☐	No ☐	
Aplicación de protocolo farmacológico:	Si ☐	No ☐	
Datos del accidente de exposición:			
Mordedura de algún animal: S ☐ i ☐	No ☐	Otro tipo de accidente:	
Lugar geográfico donde ocurrió la exposición:			
Localidad:	Provincia:	País:	
Fecha de la exposición:			
Datos del animal sospechoso:			
Especie animal:	Perro ☐	Gato ☐	Murciélago: ☐
Estado del animal:	Vivo ☐	Muerto ☐	Desconocido ☐
Observación antirrábica:	Si ☐	No ☐	Otro: ☐
4. MUESTRAS			
ANTE - MORTEM:		POST - MORTEM:	
Suero	☐	Encéfalo completo	☐
LCR	☐	Muestra representativa de encéfalo	☐
Biopsia de nuca	☐		
Saliva	☐		
Otro: ☐			
FECHA DE TOMA DE LA MUESTRA:			
FECHA DE ENVÍO DE LA MUESTRA:			
CONSERVACION DE LA MUESTRA HASTA SU ENVÍO:			
Refrigerada		☐	
Congelada		☐	

XIV.1.d. Planilla de estudio de foco:

PLANILLA DE ESTUDIO DE FOCO

Fecha:	Localidad:			Municipio:			
DATOS CLINICOS							
Fecha de inicio de síntomas:				Fecha de muerte:			
Diagnostico clinico:				Lugar de muerte:			
Efectuado por:				Forma clínica:			
SINTOMATOLOGÍA							
	SI	NO	N/S		SI	NO	N/S
Cambio de carácter				Cambio de tono de voz			
Babeo				Contracciones			
Agresividad				Ingestiones			
Nerviosismo				Parálisis tren posterior			
Fiebre				Parálisis mandibular			
Alucinaciones				Enfermedad concomitante			
Depresión				Accidentes			
Anorexia				Otros			
DIAGNOSTICO DE LABORATORIO:							
Inmunofluorescencia:				Ensayo biológico:			
DATOS DEL DUEÑO Y LA ZONA							
Nombre y apellido:							
Domicilio:							
Localidad y Municipio:							
Características de la vivienda:							
Características de la zona:							
Zona vacunada:		SI	NO	Efectuada por:			
ANTECEDENTES DEL ANIMAL SOSPECHOSO							
Origen:				Individualización de especie: Perro Gato otro			
Residencia:							
Pertenencia desde:				Raza:			
Adquirido en:				Edad:		Sexo:	
Recogido en:				Tamaño:		Color:	
Nacido en:				Señas			
Hábitos:	Casero	Callejero	Permanente	Esporádico	Con control	Sin control	
VACUNACIÓN							
NO	Causas			SI	Efectuada por:		
Tipo:				Serie:		Origen:	
Vencimiento:				V. antes:			
POSIBLE CONTACTO							
Animal mordido	SI	NO	N/S	Contacto:	SI	NO	N/S
DATOS DEL ANIMAL MORDEDOR							
Deambulación en la vía pública:					Recorrido:		
En los 10 días previos a la presentación de síntomas:					Recorrido:		
Durante la enfermedad:					Recorrido:		
ESTUDIO DE FOCO							
Animales mordidos - Dueños	Fecha	Dirección	Última vacunación	Caract. del animal	Tratamiento		
Animales en contacto-dueños	Fecha	Dirección	Última vacunación	Características del animal	Tratamiento		
Personas mordidas	Fecha	Dirección	Avisados		En tratamiento		
Personas en contacto	Fecha	Dirección	Avisados		En tratamiento		
OBSERVACIONES DEL ENCUESTADOR:							

XIV.1.e. Descripción de las técnicas de diagnóstico de rabia:

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 por inoculación en ratones (EB)

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.

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, RT-Nested PCR y secuenciación directa (caracterización molecular).

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 alma-

cenamiento 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.

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 descriptas en el apartado "Titulación de anticuerpos vacunales").

a) 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 con 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 un animal, lo que es un índice del nivel de protección que el animal 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.

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 incuba 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 15 días), además de exigir la utilización y manutención de ratones.

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.

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).

XIV.1.f. Criterios de aplicación e interpretación de los resultados obtenidos con las técnicas de diagnóstico utilizadas en muestras de origen animal:

CALIDAD DE LA MUESTRA	TÉCNICAS			DIAGNÓSTICO FINAL	
	IFD	EB	RT-PCR		
FRESCAS (BIEN CONSERVADAS)	POSITIVO ⁽¹⁾	POSITIVO		POSITIVO	
		NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	
	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	
		NEGATIVO		NEGATIVO	
ESCASA CANTIDAD (BIEN CONSERVADA)	POSITIVO ⁽¹⁾	POSITIVO		POSITIVO	
		NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	
			NEGATIVO	NEGATIVO	
		NR	POSITIVO	POSITIVO	
	NEGATIVO		NEGATIVO	POSITIVO	
		POSITIVO		POSITIVO	
		NEGATIVO		NEGATIVO	
		NR	POSITIVO	POSITIVO	
	NR	NR		NEGATIVO	NEGATIVO
				POSITIVO	POSITIVO
				NEGATIVO	NEGATIVO
				POSITIVO	POSITIVO
LEVE DEGRADACIÓN HASTA PÉRDIDA DE LAS ESTRUCTURAS ANATÓMICAS (LICUEFACCIÓN)	POSITIVO ⁽¹⁾	POSITIVO		POSITIVO	
		NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	
	NEGATIVO		NEGATIVO	NEGATIVO	
		NEGATIVO		NEGATIVO	
		POSITIVO		POSITIVO	
		POSITIVO		POSITIVO	
	ND	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	
			NEGATIVO	NEGATIVO	
			POSITIVO	POSITIVO	
		ND	NEGATIVO	NEGATIVO, Si hay mordidos aplicar igualmente el tratamiento como en los casos positivos	
AVANZADA DESCOMPOSICIÓN (LICUADO PARDO-VERDOSO)	NR	NR	POSITIVO	POSITIVO	
			NEGATIVO	NEGATIVO, Si hay mordidos aplicar igualmente el tratamiento como en los casos positivos	
Muestras fijadas en formol, animales momificados en condiciones naturales o carentes de material encefálico: NO PODRÁN PROCESARSE POR NINGUNA TÉCNICA					

Algunos factores que disminuyen la sensibilidad de la IFD:

- El animal no concluyó el período de estado de la enfermedad por sacrificio o eutanasia.
- Muestras de encéfalo anatómicamente incompletas (falta de hipocampo, cerebelo y/o tronco encefálico).
- Muestras licuadas en las que no puedan identificarse las estructuras anatómicas.

(1) El resultado positivo de la IFD es suficiente para iniciar actividades de control de foco, independientemente del laboratorio que emita el resultado.

IFD: Inmunofluorescencia directa

EB: Ensayo biológico

RT-PCR: Transcriptasa reversa - Reacción en cadena de la polimerasa

ND: No diagnosticado

NR: No realizado

XIV.1.g. Criterios de aplicación e interpretación de los resultados obtenidos con las técnicas de diagnóstico utilizadas en muestras de origen humano:

Pacientes con síntomas de encefalitis compatibles con rabia Muestras *pre mortem*

MUESTRA	DETECCION	TIPO DE
	DE ANTICUERPOS	CASO
SUERO ⁽¹⁾	POSITIVO	PROBABLE
	NEGATIVO	SOSPECHOSO
LCR ⁽¹⁾	POSITIVO	PROBABLE
	NEGATIVO	SOSPECHOSO

MUESTRA	IFD	EB	RT-NESTED PCR	DIAGNOSTICOT FINALC	IPO DE ASO
SALIVA		POSITIVO P		POSITIVO	CONFIRMADO
		NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SOSPECHOSO O PROBABLE
			POSITIVO	POSITIVO	CONFIRMADO
BIOPSIA DE PIEL DE NUCA			POSITIVO	POSITIVO	CONFIRMADO
			NEGATIVO	NEGATIVO	SOSPECHOSO O PROBABLE
BIOPSIA DE CEREBRO	POSITIVO	POSITIVO		POSITIVO	CONFIRMADO
		NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	CONFIRMADO
			NEGATIVO	NEGATIVO	SOSPECHOSO O PROBABLE
		NR	POSITIVO	POSITIVO	CONFIRMADO
	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	CONFIRMADO	
		POSITIVO P		POSITIVO	CONFIRMADO
		NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	SOSPECHOSO O PROBABLE
			NEGATIVO	NEGATIVO	SOSPECHOSO O PROBABLE
	NR	NR	POSITIVO	POSITIVO	CONFIRMADO
		NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	SOSPECHOSO O PROBABLE
			NEGATIVO	NEGATIVO	SOSPECHOSO O PROBABLE
		NR	NR	POSITIVO	POSITIVO
			NEGATIVO	NEGATIVO	SOSPECHOSO O PROBABLE
Muestras fijadas en formol NO PODRAN PROCESARSE POR NINGUNA TÉCNICA					

(1) Si el paciente presenta certificado de vacunación antirrábica, el resultado positivo no puede definir el caso como probable

LCR: Líquido cefalorraquídeo

IFD: Inmunofluorescencia Directa

EB: Ensayo biológico

RT-NESTED PCR: Reacción en cadena de la polimerasa - transcriptasa reversa

NR: No realizado

Muestras *post - mortem* (encéfalo)

CALIDAD DE LA MUESTRA	IFD (Diagnóstico inicial)	EB	RT-PCR (CNRC)		DIAGNÓSTICO FINAL
			Corresponde	Resultado	
FRESCAS (BIEN CONSERVADAS)	POSITIVO	POSITIVO	NO	-	POSITIVO
	POSITIVO	NEGATIVO	SI	POSITIVO	POSITIVO
	NEGATIVO	POSITIVO	NO	-	POSITIVO
	NEGATIVO	NEGATIVO	NO	-	NEGATIVO
EVE DEGRADACIÓN HASTA PÉRDIDA DE LAS ESTRUCTURAS ANATÓMICAS (LICUEFACCIÓN)	POSITIVO	POSITIVO	NO	-	POSITIVO
	POSITIVO	NEGATIVO	SI	POSITIVO	POSITIVO
	NEGATIVO	NEGATIVO	NO	-	NEGATIVO
	NEGATIVO o ND	POSITIVO	NO	-	POSITIVO
	ND	NEGATIVO	SI	POSITIVO	POSITIVO
				NEGATIVO	NEGATIVO
	ND	ND	SI	POSITIVO	POSITIVO
			NEGATIVO	NEGATIVO *	
AVANZADA DESCOMPOSICIÓN (LICUADO PARDO-VERDOSO)	NR	NR	SI	POSITIVO	POSITIVO
				NEGATIVO	NEGATIVO *

XIV.1.h. Algunos factores que disminuyen la sensibilidad de la IFD:

Muestras de encéfalo anatómicamente incompletas (falta de hipocampo, cerebelo y/o tronco encefálico).

Muestras licuadas en las que no puedan identificarse las estructuras anatómicas.

* Dado el estado de la muestra, la RT-PCR negativa no asegura la negatividad del resultado.

XV. Red nacional 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. La cooperación entre los distintos integrantes de la red es necesaria para efectuar un uso racional de los recursos existentes, mantener la calidad técnica de las pruebas de rutina, mejorar la tecnología diagnóstica e incrementar el conocimiento de la rabia en nuestro país, a fin de dar respuesta oportuna para la acción inmediata, protegiendo la salud de la comunidad.

Objetivos generales de la Red:

- Disponer de un conjunto de laboratorios organizados
- Lograr la equivalencia metodológica entre los distintos laboratorios miembros
- Generar información oportuna, comparable, reproducible y confiable
- Fortalecer la cooperación científico-técnica y el máximo aprovechamiento de los recursos disponibles.
- Generar una base de datos de todos los laboratorios integrantes de la Red.
- Organizar y promover programas de capacitación fomentando el intercambio de experiencias.
- Facilitar la disponibilidad de materiales de Referencia: cepas, reactivos, sueros testigos para serología de anticuerpos rápidos, etc.
- Regular los procedimientos técnicos y métodos de ensayo de manera de trabajar en forma armonizada, confiable, reproducible y transparente.
- Difundir toda la información generada por los laboratorios al interior y exterior de la Red.
- Propender a la formación de un sistema centralizado de información de Normas y documentos que posibilite el acceso a toda información tecnológica actualizada.

La Red está formada por los Laboratorios de Referencia y los Laboratorios Regionales. A su vez, tiene una estructura orgánica que incluye un Comité Ejecutivo.

Laboratorio de Referencia Nacional de Rabia	Departamento de Rabia, Dirección General de Laboratorios y Control Técnico (DILAB), Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca.	Tel: 011-4836-1114/1117 /1121 Av. Sir A. Fleming 1653 (1640) Martínez, Buenos Aires.
Laboratorio de Rabia Nacional (L.R.N.)	Departamento de Diagnóstico y Producción, Instituto de Zoonosis Luis Pasteur (IZLP), Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (G.C.A.B.A.).	Tel: 011-4958-9914 Fax: 011-4983-7300 Av. Díaz Vélez 4821 (1405) CABA
Laboratorio Coordinador (L.C.):	Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEL), ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".	Tel: 011-4301-7428, Fax: 011-4302-5064 Vélez Sarsfield 563 (1281) CABA

Funciones del laboratorio de referencia nacional de rabia (L.R.N.)

- Confirmar el diagnóstico de rabia por la técnica estándar de inmunofluorescencia directa (IFD), realizar el aislamiento del virus por los métodos clásicos (inoculación en ratón o en cultivos celulares) y caracterizarlo mediante anticuerpos monoclonales. Efectuar la notificación al Sistema de Vigilancia por Laboratorios del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SIVILA-SNVs).
- Informar a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través del Sistema Regional de Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en las Américas (SIRVERA) los diagnósticos de rabia efectuados en todos los laboratorios de la Red sobre muestras de animales de importancia económica (ADIE) y vampiros del país.
- Derivar en caso necesario las contra-muestras de los casos positivos a los otros dos laboratorios que integran el CNRC (MALBRÁN – PASTEUR).
- Titular anticuerpos antirrábicos por la técnica de seroneutralización en ratón, en cultivos celulares y/o por ELISA.
- Distribuir reactivos diagnósticos a los laboratorios de la RED.
- Capacitar en conjunto con el L.C. a profesionales y técnicos de los Laboratorios Regionales.
- Proveer un Manual de Diagnóstico que estandarice las metodologías utilizadas en la RED.
- Implementar controles de calidad sobre todos los laboratorios de la Red que realicen el diagnóstico.
- Estar sujeto a controles de calidad de un Organismo Internacional.
- Mantener un banco de muestras (cepario).

Funciones del laboratorio coordinador (L.C.)

- a) Coordinar la ejecución del plan de trabajo elaborado por el Comité Ejecutivo.
- b) Efectuar los diagnósticos de rabia, el aislamiento y caracterización viral en las muestras recibidas mediante las técnicas apropiadas y confirmar los resultados de los LR. Efectuar las notificaciones pertinentes.
- c) Titular anticuerpos antirrábicos.
- d) Derivar las contra-muestras de los casos animales positivos al SENASA y eventualmente los aislamientos o productos del RT-PCR al MALBRAN para su caracterización molecular.
- e) Coordinar eventuales derivaciones de muestras entre laboratorios de la red en casos de necesidad operativa.
- f) Propiciar la notificación de todos los casos en las modalidades numéricas y nominales al SIVILA-SNVS, analizar la información proveniente de todos los laboratorios de la red y la producida en el mismo Instituto a fin de contar en el Sistema Nacional con información permanentemente actualizada y representativa de la situación epidemiológica de la rabia en el país. Los informes serán distribuidos a los integrantes de la red semestralmente.
- g) Informar a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través del Sistema Regional de Vigilancia Epidemiológica de la Rabia en las Américas (SIRVERA) los diagnósticos de rabia efectuados en todos los laboratorios de la Red sobre muestras de animales domésticos, silvestres y murciélagos insectívoros del país,
- h) Recibir y canalizar las propuestas e inquietudes presentadas por los laboratorios de la RED.
- i) Intervenir junto al L.R.N. en la evaluación de todos los laboratorios de la Red que realicen el diagnóstico.
- j) Capacitar en conjunto con el L.R.N a profesionales y técnicos de los Laboratorios Regionales.

Funciones del servicio de neurovirosis (SNV)

- a) Realizar el diagnóstico diferencial en los casos de encefalitis humana con sospecha de ser producidos por el virus de la rabia.
- b) Realizar la caracterización molecular de las cepas de rabia cuyo reservorio no pueda ser identificado mediante la caracterización antigénica por anticuerpos monoclonales.
- c) Confirmar mediante la caracterización molecular, cuando se considere necesario, los resultados obtenidos en la caracterización antigénica por anticuerpos monoclonales.
- d) Desarrollar nuevas técnicas rápidas de caracterización de variantes.

XV.1.a. Laboratorios de referencia provincial (Laboratorios regionales)

Las funciones de los Laboratorios Regionales son: realizar el diagnóstico inicial de rabia mediante la técnica de IFD y ensayo biológico en ratones (en aquellos laboratorios en

que está desarrollado), enviar las muestras que correspondan a los laboratorios del CNRC y efectuar la notificación pertinente a través del Sistema Nacional de Vigilancia.

Forman parte de la Red los siguientes laboratorios:

Provincia	Institución	Contacto
Buenos Aires	División de Zoonosis Urbanas	Teléfono: 011-4201-5397/2698 Italia 324 (1870), Avellaneda, Pcia. Buenos Aires
	Laboratorio Central de Salud Pública del M. Salud de la Pcia. de BsAs.	Teléfono: 0221-4832039 Calle 526 entre 10 y 11 (1900), La Plata, Pcia. de Bs.As.
Chaco	Laboratorio Regional de Diagnóstico de Rabia	Teléfono y Fax: 03722-468658 Echeverría 65 Av. Julio Roca 1388 (3500), Chaco
Córdoba	División de Rabia- Departamento de Zoonosis	Teléfono y Fax: 0351-4344112 Santiago Cáceres 1885 (5016), Córdoba
Corrientes	Laboratorio de Investigación y Diagnóstico de Rabia-Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNNE	Teléfono y Fax: 03783-425753 /422669 int. 161 Sargento Cabral 2139 (3400) Corrientes
Mendoza	División Zoonosis, Reservorios y Vectores-Sección Veterinaria y Laboratorio de Rabia	Teléfono y Fax: (0261) 4230440 Coronel Rodríguez 1207-1209. Mendoza
Santa Fe	División de Bioquímica, Farmacia y Droguería Central	Teléfono: 0342-4579238/9136 Fax: 0342- 4579227 Av. Blas Parera 8260 (3000) Santa Fe
Tucumán	División Zoonosis - Instituto Antirrábico	Teléfono: 0381-4234294 Av. Mate de Luna 1935 – SM de Tucumán
Salta	Laboratorio Regional de SENASA	Teléfono: 0387-4210638 Vicente López 230 (4400), Salta
Misiones	Laboratorio de La Candelaria-SENASA	Teléfono: (03752) 15359461 Pringles s/n (3308) Misiones.

Comité ejecutivo

El Comité Ejecutivo está integrado por:

Laboratorio de Referencia Nacional de Rabia (L.R.N.)	Departamento de Rabia, Dirección General de Laboratorios y Control Técnico (DILAB), Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca.	Tel. 011-4836-1114/1117/1121 Av. Sir A. Fleming 1653 (1640) Martínez, Buenos Aires.
Laboratorio Coordinador (L.C.)	Departamento de Diagnóstico y Producción, Instituto de Zoonosis Luis Pasteur (IZLP), Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (G.C.A.B.A.).	Tel: 011-4958-9914. Fax: 011-4983-7300. Av. Díaz Vélez 4821 (1405) CABA.
Servicio de Neurovirosis (SNV)	Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"	Tel: 011-4301-7428, Fax: 011-4302-5064 Vélez Sarsfield 563 (1281), CABA.
Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas		Tel: 011- 4379-9000/4379-9043 int. 4791/4792 Av. 9 de Julio 1425, CABA.

Serán funciones del **Comité Ejecutivo**:

- Presentar a la Red la propuesta de plan de acción anual.
- Mantener un programa de capacitación de los RRHH de la RED en coordinación con el CNRC.
- Asegurar controles de calidad de los laboratorios de la RED desde el L.R.N.
- Elaborar el plan de trabajo a desarrollar.
- Promover la implementación o el fortalecimiento de sistemas de gestión de la calidad.
- Asegurar la circulación adecuada de la información integral sobre la vigilancia de rabia.
- Brindar asesorías técnicas a los miembros de la Red.

Dentro de las funciones del Comité Ejecutivo, el Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas tiene funciones específicas:

- Realizar actividades conjuntas con los demás integrantes del Comité Ejecutivo.
- Brindar apoyo técnico en investigación y control de brotes, ante la solicitud provincial.
- Proveer biológicos como vacuna antirrábica de uso veterinario para acciones de prevención y control.

- d) Monitorear el uso racional de los biológicos, compilando la información de las actividades realizadas con los mismos (campañas antirrábicas, control de focos, etc.)
- e) Propiciar la creación de un fondo para el financiamiento de la capacitación e intercambio internacional de los miembros del Comité Ejecutivo y grupos técnicos.
- f) Disponer de los fondos para las actividades de vigilancia, prevención y control.
- g) Las vacunas antirrábicas humanas y gammaglobulina antirrábica humana son provistas por el Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación.

Diagrama técnico-operativo de la red para muestras animales

Clasificación de los laboratorios según disponibilidad de técnicas de diagnóstico.

1) Técnicas de diagnóstico:

Laboratorios Regionales: De acuerdo a las técnicas de diagnóstico disponibles, los laboratorios regionales se clasificarán del siguiente modo:

* Laboratorios A: los que disponen de las técnicas de Inmunofluorescencia Directa (IFD) y Ensayo Biológico (EB).

* Laboratorios B: los que disponen sólo de IFD.

Laboratorios de Referencia: El Laboratorio del SENASA y del IZLP, disponen de las siguientes técnicas:

- IFD para diagnóstico.
- EB para diagnóstico.
- Transcriptasa reversa- Reacción en cadena de la polimerasa (RT- PCR) para diagnóstico y caracterización molecular.
- Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) con Anticuerpos Monoclonales (AM) para caracterización antigénica.
- Técnicas para titular anticuerpos antirrábicos en humanos con fines de diagnóstico ante mortem de rabia: Neutralización viral (NV) e Inmunofluorescencia indirecta (IFI) para líquido cefalorraquídeo y ELISA, NV e IFI para suero.
- * El SNV del INEI "Carlos G. Malbrán":
- Secuenciación genética (caracterización molecular) a partir de aislamientos o de productos de RT-PCR remitidos por SENASA o IZLP.

Resultados posibles: las mencionadas técnicas diagnósticas permiten obtener los siguientes resultados:

*-Positivo

*-Negativo

*-No diagnosticado (ND), cuando el mal estado de la muestra dificulta la realización de la técnica y por lo tanto no se puede alcanzar un resultado concluyente.

-No realizado (NR): Cuando por una determinada causa (el mal estado de la muestra, escasa cantidad de la misma, etc) no es posible realizar la técnica.

Las muestras sobre las que trabajen deben atender a lo siguiente:

Composición: para el diagnóstico de rabia, se debe tomar como muestra el encéfalo completo, que debe entonces incluir cerebro (ambos hemisferios), cerebelo y tronco encefálico.

En el caso de murciélagos o animales pequeños (ratones, ratas, etc) se debe tomar como muestra la totalidad del material ubicado en la cavidad craneana.

Los Laboratorios Regionales realizarán las técnicas diagnósticas utilizando sólo una mitad del encéfalo (tanto de cerebro como cerebelo y tronco encefálico) a fin de poder remitir, si correspondiera, la otra mitad intacta a los laboratorios del CNRC.

En caso de muestras escasas en cantidad, los Laboratorios Regionales deben prever la reserva de una alícuota para ser derivada al CNRC; por lo tanto, deben utilizar una cantidad mínima de la muestra para efectuar la IFD y remitirán el resto al CNRC. Esto significa que los laboratorios A se abstendrán de efectuar el EB. Asimismo, se abstendrán de efectuar la IFD y enviarán en forma directa la muestra al CNRC en caso de que su procesamiento implicara el uso de la totalidad de la misma.

Conservación: una vez extraído, el encéfalo debe conservarse a temperatura de refrigeración (en heladera a 4°- 8° C) por un plazo máximo de 3 días hasta el momento de su remisión a CNRC. 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.

2) Ruta de las muestras y de los resultados:

Laboratorios regionales:

- Realizar las técnicas diagnósticas sobre muestras animales de acuerdo a lo establecido en el ítem 2
- Identificar la totalidad de las muestras animales recibidas con la Identificación alfa numérica (IAN), a fin de favorecer su trazabilidad. El IAN consiste en un código alfa numérico conformado por tres letras y cuatro dígitos. Las tres letras corresponderán a la identificación de la provincia o localidad donde está ubicado el laboratorio remitente, los cuatro dígitos se aplicarán en forma correlativa partiendo del 0001. En caso de que el número de muestras supere los cuatro dígitos, deberá agregarse un dígito al código IAN.

AVE: Avellaneda	MEN: Mendoza
COR: Córdoba	MIS: Misiones
CHA: Chaco	SAL: Salta
CTE: Corrientes	SFE: Santa Fe
LPL: La Plata	TUC: Tucumán

c) Remitir las muestras animales a los Laboratorios de Referencia (SENASA y/o IZLP):
 Tipo de muestra: la muestra a remitir dependerá de la clase del Laboratorio Regional remitente. Los Laboratorios A remitirán cerebro original y de ser posible también pasaje en ratón, mientras que los Laboratorios B remitirán sólo cerebro original.
 La remisión se hará de acuerdo al detalle que sigue, y se comunicará al o a los laboratorios de referencia, a través del SIVILA (en cuyo caso figurará en el sistema como “muestra derivada”). Para ingresar al SIVILA, los Laboratorios Regionales deben solicitar asesoramiento al Área de Vigilancia del Ministerio de Salud de la Nación.

Laboratorios A:

Remitirán:

- Totalidad de las muestras IFD positivas, ND o NR, cualquiera sea el resultado de EB.
- Totalidad de las muestras IFD negativas que arrojen un EB positivo.
- Un porcentaje de las muestras IFD y EB negativas, de acuerdo al siguiente detalle:
 - * Remisión trimestral del 10% de estas muestras en los casos en que su número en el trimestre sea igual o mayor a 10.
 - * Remisión trimestral de la totalidad de estas muestras en los casos en que su número en el trimestre sea menor a 10.
- Totalidad de las muestras que pertenezcan a adultos de las especies bovina y felina (gato), negativos a rabia, para ser utilizadas en la investigación de la encefalopatía espongiforme transmisible (EET).

En todos los casos las muestras serán remitidas inmediatamente después de tener el resultado de EB.

Laboratorios B:

Remitirán:

- Totalidad de las muestras diagnosticadas por IFD (positivas, negativas, ND o NR). Plazo máximo de derivación: 15 días a partir del momento de ingreso de la muestra.
- Las muestras remitidas deben ir acompañadas de la planilla de remisión de muestras animales que figura en el ANEXO.

Nota: Las muestras serán enviadas de acuerdo a lo descripto en el apartado “Envío de muestras animales”.

d) Notificar los resultados al SIVILA: (Ver página 11)

Laboratorios de referencia (SENASA e IZLP):

Les corresponde:

- a) Realizar el diagnóstico de aquellas muestras que ingresen en forma directa como muestra propia, o como muestra derivada vía SIVILA o remitida en forma convencional por efectores de salud nacional, provincial o municipal. A estas muestras se les asignará el mismo tipo de identificación alfa numérica que utilizan los Laboratorios Regionales, siendo sus letras SEN para SENASA y PAS para IZLP respectivamente.
- b) Realizar el diagnóstico de las muestras remitidas por los Laboratorios Regionales, manteniendo el código IAN generado en el laboratorio de origen. De este modo con-

firmarán o rectificarán los resultados de dichos Laboratorios, emitiendo el resultado definitivo.

c) En los casos positivos, identificar la variante viral aislada. Eventualmente realizarán RT-PCR, pudiendo derivarse su producto o el aislamiento al SNV INEI ANLIS “Carlos G. Malbrán” para su secuenciación genética, el que a su vez informará el resultado al laboratorio remitente.

d) El laboratorio IZLP remitirá al Laboratorio de SENASA todas las muestras diagnosticadas como negativas que pertenezcan a las especies bovina y felina (gatos), para ser utilizadas en la vigilancia de la encefalopatía espongiforme transmisible (EET); y toda muestra positiva de origen perro o gato, que implique un cambio en el estado sanitario del país, para notificar la situación ante los organismos internacionales pertinentes.

e) Notificar en forma inmediata los casos diagnosticados como positivos en sus laboratorios a través del SIVILA-SNVS.

g) Establecer un flujo permanente de información horizontal. Esto se llevará a cabo del siguiente modo:

- 1- Cada laboratorio notificará en forma semanal, en el grupo Vigilancia Animal del SIVILA, el total de muestras analizadas y positivas. Consultar “Definición de caso” en la pág. 11.

- 2- Todos los casos con resultados positivos deberán notificarse en planilla individual nominal y derivarse al CNRC según la normativa vigente. Cada laboratorio participante en el estudio del caso agregará a la misma ficha los estudios realizados constituyendo un historial del caso que estará disponible para todos los participantes y niveles centrales de las jurisdicciones implicadas.

Envío de muestras animales: las muestras se remitirán a los laboratorios del CNRC (SENASA y PASTEUR), acompañadas de la planilla de remisión de muestras animales que figura en el ANEXO.

Condiciones de remisión de las muestras:

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). Las tapas a rosca se reforzarán con medios eficaces tales como tela adhesiva, cinta de enmascarar, cinta de embalar, parafina, parafilm, etc. Si el tamaño de la muestra supera este volumen, la misma deberá ser fraccionada, ubicándose cada porción en diferentes envases primarios. 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. Rotular cada recipiente primario con el IAN correspondiente a la muestra que contiene

- 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 adhesi-

va, cinta de enmascarar, cinta de embalar, parafina. Rotular cada recipiente secundario el/los que corresponda/n al/los recipiente/s que contiene

- 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 derretándose 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.

El formulario de datos correspondiente a la o las muestras y debe estar protegido por doble bolsa plástica sellada herméticamente pudiendo ubicarse dentro del recipiente terciario, o adherido firmemente al exterior de la tapa (figurando el destinatario).

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:



Debe incluir el texto:

Si el paquete sufre daños o fugas, notificar inmediatamente a las autoridades sanitarias

- 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, en caso indicado.
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 un recogedor 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 (véase el apartado siguiente, Notificación de incidentes).

- 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.

ALGORITMO

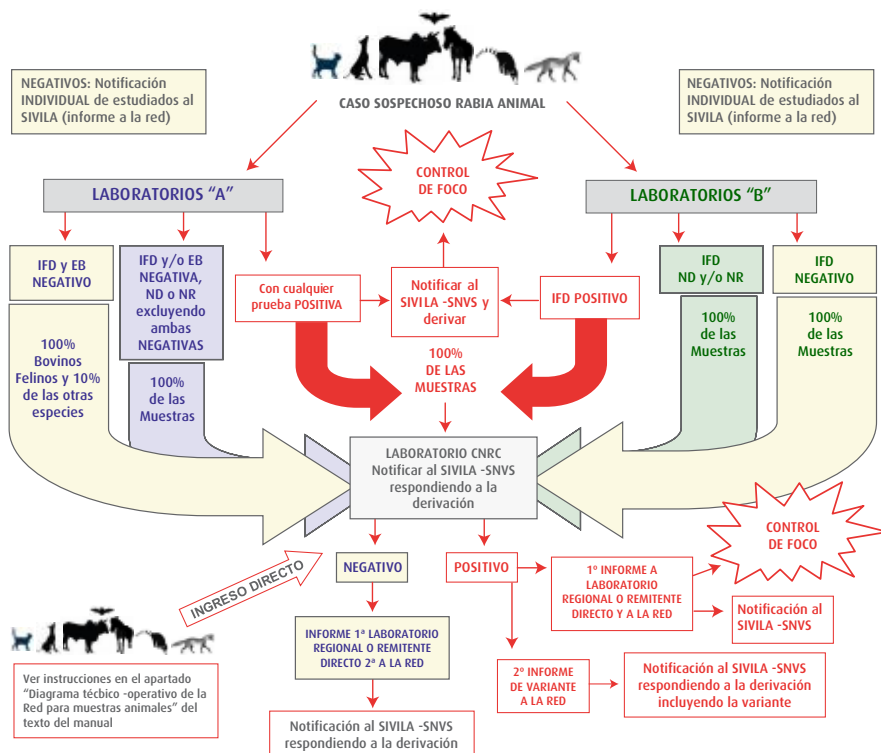


Diagrama técnico-operativo de la Red para muestras HUMANAS

Las muestras humanas enviadas desde cualquier efector de salud nacional, provincial o municipal, serán recibidas por el Servicio de Neurovirosis (SNV) INEI ANLIS “Carlos G. Malbrán”. Este Servicio las notificará en el módulo C2 y SIVILA y realizará la derivación virtual a través del sistema.

El SNV INEI ANLIS “Carlos G. Malbrán” procederá a efectuar el diagnóstico de encefalitis virales y reenviará a su vez una muestra representativa al IZLP, donde se efectuarán las pruebas diagnósticas de rabia. En caso de que el resultado sea positivo, realizará RT-PCR, y derivará su producto o el aislamiento al Malbrán para su secuenciación genética. El SNV INEI ANLIS “Carlos G. Malbrán” y el IZLP informarán, respectivamente, los resultados obtenidos al remitente a través del SIVILA.

www.msal.gov.ar
0-800-222-1002