

# Capítulo 14

## Rabia

*Carlos F. Amasino*

### Definición

La rabia es una enfermedad infecciosa, zoonótica, mortal, que cursa con sintomatología nerviosa excitativa o paralítica, usualmente transmitida por la mordedura de un animal eliminador de virus, que afecta a los animales de sangre caliente, producida por el virus de la rabia, un virus perteneciente al género *Lyssavirus* de la familia *Rhabdoviridae*.

### Sinonimias

Hidrofobia, *Lyssa*.

### Etiología

La Rabia en los animales y el hombre es producida por el virus de la Rabia o virus rábico.

**Clasificación:** El virus de la rabia pertenece a la familia *Rhabdoviridae*, que comprende virus con forma de bacilo (*rhabdos*= bastón) con ambos extremos redondeados o con forma de bala, un extremo redondeado y otro recto.

La familia *Rhabdoviridae* consta de los siguientes géneros:

#### **Familia *Rhabdoviridae***

#### **Géneros**

*Lyssavirus*: Virus de la Rabia y otros *Lyssavirus* relacionados

*Vesiculovirus*: Virus de la Estomatitis Vesicular

*Ephemerovirus*: Virus de la Fiebre Efímera bovina.

*Novirhabdovirus*: Virus de la Necrosis Hematopoyética

*Cytorhabdovirus*: de vegetales

*Nucleorhabdovirus*: de vegetales

### Género ***Lyssavirus***

Dentro del género *Lyssavirus* se encuentran las siguientes especies

VIRUS DE LA RABIA (Serotipo 1 (ST1))

VIRUS LAGOS-BAT (ST 2)

VIRUS MOKOLA (ST 3)

VIRUS DUVENHAGE (ST 4)

VIRUS EBL 1 (European Bat Lyssavirus 1) (ST 5)

VIRUS EBL 2 (European Bat Lyssavirus 2) (ST 6)

VIRUS ABL (Australian Bat Lyssavirus) (ST 7)

Los *Lyssavirus* tienen en común entre sí el antígeno nucleoproteínico (N: nucleoproteína de la nucleocápside).

El virus de la rabia difiere del resto de los *Lyssavirus* en el antígeno de envoltura por neutralización (G: glucoproteína de envoltura).

El virus de la rabia es el agente etiológico de la rabia en los animales de sangre caliente: mamíferos, incluyendo al hombre. Es muy raro en aves

Los restantes *Lyssavirus* (serotipos 2 al 7) ocasionan encefalitis en diversas especies.

## **Variantes antigénicas del virus de la rabia**

Dentro del Serotipo 1, o sea el virus de la rabia, se pueden hallar diferencias: antigénicas, utilizando anticuerpos monoclonales contra la nucleocápside del virus (Variantes antigénicas del virus rábico) o génicas, secuenciando los genes del ácido nucleico que inducen esas diferencias, luego de amplificarlos con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (genotipos del virus rábico).

Existen 11 variantes Antigénicas del virus de la Rabia, que se determinan por prueba con anticuerpos monoclonales. De ellas las más importantes en Argentina son la 1 (de la rabia canina urbana), la 3 (de la rabia desmodina) y la 4 (de los murciélagos insectívoros).

## **Características del virus de la rabia**

La partícula viral o virión tiene forma de bala, o sea forma alargada, con un extremo redondeado y otro recto. Sus medidas son: 180 nm de largo por 75-80 nm de ancho. El virus es envuelto. Consta de una nucleocápside helicoidal monocatenaria, en la cual el ácido nucleico es ARN de cadena simple, rodeada por una doble membrana de envoltura. La envoltura está provista en su parte externa de espículas superficiales y con aspecto hexagonal, que le dan apariencia de panal de abejas al microscopio electrónico. La envoltura no cubre completamente

el extremo recto del virión. En las espículas de la envoltura existe una glucoproteína (antígeno G) responsable de la inducción de anticuerpos neutralizantes de la infección viral. En la nucleocápside se encuentra una nucleoproteína (antígeno N) que induce anticuerpos precipitantes y fijadores de complemento, así como los que intervienen en las pruebas de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa. Actualmente se le ha comprobado una función protectora secundaria en el refuerzo de la inmunidad.

El virus de la rabia se puede multiplicar en el encéfalo de los mamíferos por inoculación intracerebral. Por adaptación se multiplica en embrión de pollo, células BHK, fibroblastos de embrión de pollo, etcétera. Últimamente ha probado ser un excelente sistema de multiplicación para el estudio de este virus el cultivo de células de Neuroblastoma de Ratón

Este virus se mantiene activo varios días a 4 °C y varios años (5 ó más) a -70 °C o liofilizado y mantenido a 4 °C.

Resiste un pH entre 5 y 10. Es rápidamente inactivado por la luz ultravioleta, el calor, los solventes de los lípidos, la cetrimida, los detergentes y las soluciones jabonosas.

El virus rábico sale por gemación de las células, liberándose al sobrenadante de los cultivos celulares. En las neuronas infectadas provoca la formación de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos acidófilos, llamados corpúsculos de Negri.

### **Virus de calle**

Se denomina virus de calle al virus rábico aislado de casos clínicos espontáneos de rabia (animales rabiosos de la calle). El virus de calle inoculado por vía intracerebral a ratones o conejos, por ej., los mata en un período variable de 7 a 21 días. Provoca en los animales infectados la aparición de corpúsculos de Negri y es patógeno por vía periférica, pues inoculado en forma subcutánea o intramuscular por la mordedura de un animal rabioso, o experimentalmente por inyección, alcanza el sistema nervioso central y produce encefalitis rábica mortal.

### **Virus fijo**

Fue logrado por Pasteur mediante pases sucesivos por vía intracerebral en conejo, del virus de calle. El virus fijo, inoculado por vía intracerebral a ratones o conejos, los mata en un período fijo de 7 días. En la experiencia de Pasteur, al ir pasando el virus por vía intracerebral, el período de incubación se iba acortando hasta llegar a 7 días, momento en el cual, aunque se sigan los pases, no se acorta más. Por tal motivo, al ser el período de incubación constante por esta vía, se lo denominó virus fijo. Habitualmente este virus fijo no provoca en los animales inoculados la formación de corpúsculos de Negri, o estos son pequeñísimos. Es muy poco patógeno (prácticamente apatógeno) por vía periférica, factor de importancia en la elaboración de vacunas.

## Patogenia

El virus inoculado por la mordedura (el virus de la rabia no atraviesa la piel intacta sino que debe haber lesión de la misma), sufre una multiplicación en la zona, especialmente en las células musculares y avanza siguiendo el trayecto de los nervios periféricos hacia el sistema nervioso central (vía nerviosa) a una velocidad máxima de 3 mm por hora. En condiciones experimentales, con altas dosis de virus se comprueba diseminación por vía linfática y sanguínea, las que no parecen jugar un papel importante en las exposiciones naturales.

El virus rábico alcanza el sistema nervioso central provocando la infección de las neuronas y luego del ganglio de Gasser y las glándulas salivales, multiplicándose también en las células secretoras de las mismas y apareciendo en la saliva. También se elimina por secreción lagrimal luego de la infección de las estructuras del ojo. Durante su multiplicación en las neuronas induce la formación de los corpúsculos de Negri en el citoplasma de las mismas y la alteración funcional consecuente a la multiplicación viral, con fenómenos de excitabilidad o parálisis de acuerdo con el tiempo de infección neuronal y la localización secuencial de la infección, terminando con la muerte por paro respiratorio.

Desde el sistema nervioso central el virus rábico sigue su camino hacia estructuras periféricas en forma ahora centrífuga. Esto le permite infectar estructuras no habituales, lo que se comprobó al aparecer rabia en receptores de transplantes de órganos originados en fallecidos por rabia no detectados, como riñones y fragmentos arteriales, con períodos de incubación inusualmente largos.

## Presentación

### Distribución geográfica

La enfermedad está ampliamente distribuida en el mundo. Al existir una lucha constante para su control y cierta tendencia cíclica en los brotes de la enfermedad, la situación epidemiológica varía según las zonas y el período considerado.

Europa tiene problemas de rabia silvestre al igual que América del Norte; Zorros, zorrinos, mapaches y otras especies silvestres han mantenido una constante presencia del virus, si bien últimamente se ha avanzado mucho en su control con el uso de la vacuna recombinante VRG administrada en cebos.

América Central y del Sur poseen su principal problema en la rabia urbana o ciudadana (Bolivia, Nicaragua, Brasil, etc). Están libres de este tipo de rabia algunos países con barreras marítimas como Australia o Inglaterra y en general los que tienen un control permanente y organizado. En la India constituye un importante problema, al igual que en África.

Secundariamente en América del Sur y Central es un problema la rabia desmodina. Brasil, Argentina, Ecuador, etc. presentan brotes periódicos de este tipo de rabia.

Con respecto a la República Argentina, la rabia ciudadana, que provocara situaciones de extrema gravedad (la Provincia de Buenos Aires tuvo 4759 casos de rabia animal y 13 casos de rabia humana durante 1976) ha sido controlada. Esta provincia registró durante 1984 el último caso de rabia urbana, manteniéndose libre desde entonces, al igual que otras provincias como Tucumán y Santiago del Estero, que controlaron este tipo de rabia durante fines de la década del 90. El sur del país (Neuquén, Chubut, Santa Cruz, Tierra del Fuego) se encuentra libre de rabia urbana, por lo cual esta rabia está controlada en Argentina, salvo en algunas zonas fronterizas (Provincias de Jujuy y Salta, que reciben importación de casos de países limítrofes: p.ej. Jujuy registró durante la segunda mitad del 2003 un brote de rabia canina de tipo urbano al igual que Salta. En Jujuy se produjo un caso humano en 2008.

La rabia desmodina aparece principalmente en las provincias de Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa y Salta. La rabia silvestre no representa un problema importante en Argentina, debido probablemente a la baja densidad de animales transmisores del ciclo terrestre (zorros, zorrinos, hurones) por km<sup>2</sup>.

Como problema residual, en todos los territorios que se libraron de la rabia canina urbana, se advirtió la aparición de esporádicos casos de rabia en murciélagos no hematófagos (insectívoros, frugívoros) y la aparición de casos de rabia en mamíferos (gatos, perros y personas) con el virus habitual de estas especies de murciélagos. Estas cepas se han comprobado tanto en Argentina (incluyendo algunas zonas del Sur que nunca presentaron rabia urbana) como en el resto de América (Chile, Estados Unidos, etc.). Si bien estas cepas son de menor impacto epidemiológico, los murciélagos portadores viven tanto en zonas rurales como urbanas.

En el resto del mundo han comenzado a aparecer casos en murciélagos y humanos por *Lyssavirus* distintos del rábico (Europa (EBL 1 y 2) y Australia (ABL).

### **Clasificación epidemiológica**

Utilizando un criterio epidemiológico, se reconocen tres tipos de rabia:

1. Rabia urbana o ciudadana: ocurre en las ciudades, siendo sus vectores animales domésticos, principalmente el perro, secundariamente el gato. Es el tipo al que está más expuesto el hombre.
2. Rabia silvestre o selvática: ocurre en el campo, montes, selvas, estepas, siendo sus vectores especies silvestres (zorros, zorrinos, lobos, mapaches, mangostas, etc.). La exposición humana es esporádica.
3. Rabia desmodina, pareasiente o autóctona sudamericana: es aquella cuyos vectores son murciélagos hematófagos (*Desmodus rotundus*, *Diphylla ecaudata* y *Diaemus youngii*) y que se halla extendida desde el centro-norte de Argentina hasta México. Se presenta en bovinos y equinos. Afecta al hombre esporádicamente.

Dada la importancia que han adquirido los murciélagos en la reserva de ciertas cepas de virus, se emplea también la clasificación en ciclo aéreo (entre los murciélagos) y ciclo terrestre de la rabia (entre mamíferos terrestres). Enlace entre el ciclo aéreo y el terrestre es el pasaje de rabia de los murciélagos a los mamíferos terrestres.

## **Especies afectadas**

Son susceptibles los animales de sangre caliente incluyendo el hombre y las aves. Las principales especies afectadas por cada forma epidemiológica son:

Rabia urbana o ciudadana: perro, gato, hombre

Rabia silvestre: zorro, zorrino, lobo, hurón, mapache, coyote, mangosta, etc. y el hombre en un grado mucho menor que en la rabia urbana.

Rabia desmodina o paresiante: el vampiro (reservorio, transmisor y también enferma), bovino, equino, excepcionalmente el hombre.

Experimentalmente la enfermedad se puede reproducir por inoculación del virus en una vasta cantidad de especies, especialmente inoculando por vía intracerebral. Los animales de laboratorio más usados para pasajes, multiplicación de virus y diagnóstico son el ratón, el conejo y el criceto (hámster).

## **Fuente de infección, vías de transmisión y puerta de entrada**

La fuente de infección para un animal susceptible es un infectado eliminador de virus por la saliva, quien transmite la infección por medio de la mordedura, depositando el virus debajo de la piel (en subcutáneo y músculos).

Además de la transmisión por mordeduras, más raramente, la infección puede contraerse por inhalación de aerosoles con altas concentraciones de virus (la inhalación de aire en cavernas con murciélagos infectados provocó la muerte de dos investigadores en América del Norte; la inhalación de aerosol de virus fijo de una licuadora provocó la muerte de un técnico en EE.UU.). Otras vías de menor importancia son la conjuntival y la digestiva, consignándose también algunas formas de transmisión excepcionales, como la registrada en Francia en 1979, en la cual un hombre de 36 años falleció de rabia a los 41 días de recibir el transplante de la córnea donada por una mujer de 57 años que había muerto con un síndrome de cuadriplejía flácida 2 meses después de regresar de Egipto, donde había sido mordida por un perro que murió. Se comprobó luego que la donante había fallecido de rabia.

Durante el año 2004 se informó en Estados Unidos de la aparición de cuatro casos humanos de rabia por transplante de diversos tejidos provistos por un donante que había muerto de rabia sin haber sido detectado como rabioso. Se han descrito posteriormente otros casos debido a transplantes (de riñón, de arterias, etc.).

Con respecto a la transmisión por mordedura es de hacer notar que el animal infectado elimina virus por la saliva no solamente durante el período clínico de la enfermedad o sea cuando presenta sintomatología, sino también varios días antes de ésta. En el perro existe eliminación hasta 3, 5 y 7, excepcionalmente 1 ó 2 días más antes de aparecer los síntomas. Es mayor el porcentaje de probabilidad cuanto más cerca se está de la iniciación de los síntomas, por lo cual la mordedura de un animal aparentemente sano en el momento en que se produce, resulta infectante si éste se encuentra en la última parte del período de incubación de la rabia.

## **Período de incubación**

El período de incubación natural de la rabia está comprendido entre los extremos de 10 a 365 días, siendo el período habitual de 30 a 60 días. La duración del período de incubación está influenciada por ciertos factores como la cercanía de las mordeduras infectantes al sistema nervioso central, ya que las mordeduras en la cabeza y cuello presentan períodos más cortos que las localizadas en las piernas; la ocurrencia de mordeduras múltiples; la profundidad de las mismas; la inervación de la zona; la cantidad de virus inoculado y la ausencia de tratamiento inmediato de las heridas. En ciertos casos debidos a transplantes de órganos este período puede superar el año desde el momento en que se recibió el transplante.

## **Formas de presentación**

Existen dos formas de presentación típicas de esta enfermedad: forma furiosa o clásica y forma paralítica o muda. En la rabia furiosa predominan los fenómenos de excitación, excepto en la etapa final. En la segunda, los fenómenos de incoordinación y parálisis dominan el cuadro desde el principio. Ambas formas se presentan en cualquier especie.

## **Sintomatología y evolución clínica**

### **Caninos**

**Forma furiosa:** comienza con un período prodrómico en el cual se detectan cambios en los hábitos del animal y un estado de progresiva ansiedad y excitación. Así, un perro por lo común reposado y poco sociable puede buscar con exageración la compañía de sus dueños, deambular con aspecto desorientado, echarse y levantarse súbitamente, ladrar o gruñir sin motivo aparente, etc. Por el contrario, un perro sociable puede hacerse huraño y ocultarse. Este período prodrómico dura 24-48 horas, momento a partir del cual aparece la sintomatología

clásica: el animal muestra el pelo erizado, especialmente en la zona de la cruz, mirada ansiosa con midriasis, enronquecimiento del ladrido y ataques de furor durante los cuales corre sin control y muerde objetos diversos, especialmente si se mueven. Se exagera la tendencia a deambular, el animal si puede huye de la casa y en su marcha ataca y muerde. Si bien la marcha es ágil, no es totalmente normal, observándose a veces ligera incoordinación y marcha lateral, además de manotazos a su garganta. La deglución dificultosa hace que la saliva se acumule en la boca y sea batida por el continuo masticar del perro, formando espuma a veces sanguinolenta debido a mordeduras en la lengua o a lesiones intensas en la boca producidas por morder hierros, maderas, etc., pudiendo haber rotura de dientes e ingestión de objetos extraños. Es frecuente que el perro rabioso muerda repetidas veces el mismo objeto, animal o persona. El animal con rabia furiosa vive aproximadamente de 5 a 7 días, sucediendo la muerte en una fase final de parálisis por encefalitis terminal y paro respiratorio, precedida de una marcada incoordinación e incapacidad para mantenerse en pie.



Rabia Furiosa en un canino. Período terminal. © Amasino

### **Forma paralítica o muda**

Comienza también con un período prodrómico de alteración de las actitudes normales, después la marcha se hace vacilante, lateral y el animal permanece quieto, en decúbito ventral, con el pelo ligeramente erizado. Se evidencia una notable disfagia por parálisis faríngea y de los músculos masticadores, por lo cual el perro permanece con la boca semiabierta y la mandíbula inferior péndula con escurrimiento de saliva filante. Observándolo de frente, es notable en la cara la presencia de estrabismo divergente y midriasis, que confiere al enfermo un aspecto obnubilado característico. Pueden observarse algunos movimientos de la cabeza

como si intentara cazar moscas imaginarias. La parálisis va progresando, el animal cae en decúbito lateral y muere a los 3-5 días de aparecida la sintomatología, existiendo casos en que mueren aún antes. El perro con rabia muda evidente no muerde, pero es importante también como transmisor de rabia ya que habitualmente el propietario cree que se le ha atravesado un hueso en la garganta y le introduce la mano en la boca para comprobarlo, con clara exposición a la enfermedad.

También durante la última parte del período de incubación, antes de los síntomas paralíticos, estos animales pueden transmitir el virus por mordedura.

**Felinos:** en los gatos es frecuente la rabia furiosa con marcada agresividad, siendo la exposición humana habitualmente grave por la característica de estos animales de saltar con gran agilidad y colocarse sobre o debajo de los muebles y al intentar capturarlos, morder y arañar en la cara y manos con lesiones profundas y desgarrantes.

**Bovinos:** En los bovinos la enfermedad puede adquirirse por mordedura de un enfermo con rabia clásica (perro, zorro, etc.), en cuyo caso la enfermedad cursará de modo característico con hiperexcitabilidad, temblores, agresividad, mugidos frecuentes y roncós, pujos anales, hiperexcitabilidad sexual en los toros, incoordinación, caída, parálisis y muerte, o por transmisión por murciélagos hematófagos (*Desmodus rotundus*) en sus zonas de distribución, apareciendo habitualmente en este caso una sintomatología paralítica caracterizada por parálisis progresiva del tren posterior, la que se inicia con tambaleo e incoordinación del mismo y luego parálisis, arrastrando el animal los miembros posteriores y sentándose sobre el tren posterior (a lo perro), progresando luego la parálisis en forma ascendente hasta la muerte del enfermo.

**Equino, ovino y porcino:** la sintomatología en estas especies es semejante a la clásica de los bovinos.

**Especies silvestres:** se considera sospechosa de rabia a la especie silvestre (zorro, zorrino, hurón, gato montés, etc.), que en las zonas de distribución de la enfermedad adopta una actitud desusada para la especie, por ej. deambular errático cerca de las viviendas, aparecer durante el día, tomar agua en bebederos de animales domésticos o presentar incoordinación o parálisis al punto de no poder huir o permanecer indiferentes ante el hombre o los perros. El hombre está expuesto frecuentemente a mordeduras al manipular o tratar de capturar a estos animales, por lo cual en las zonas con rabia silvestre se recomienda no intentar la captura de los animales sospechosos o que han causado mordeduras, ya que pueden escapar y provocar nuevas exposiciones en las personas o perros que traten de apresarlos.

Es aconsejable cazarlos con armas de fuego cuidando de no lesionarlos en la cabeza, luego tomarlos de los miembros posteriores utilizando guantes, colocarlos en doble bolsa de polietileno, cerrar la bolsa, acondicionarla y remitirla al laboratorio de diagnóstico de la zona.

**Murciélagos:** hematófagos o no hematófagos. Cuando están rabiosos se caracterizan por la pérdida rápida de la capacidad de volar, haciéndose visibles durante el día. Todo murciélago que se encuentre en el suelo con síntomas de parálisis en sus alas es sospechoso de estar

enfermo, lo que se puede confirmar enviándolo a un laboratorio de diagnóstico. En caso de diagnóstico positivo, se recomienda clasificar al murciélago en un instituto especializado.

### ***Desmodus rotundus***

Dada la importancia de este murciélago hematófago en la transmisión de la rabia pareasiente, se describen brevemente sus características para una primera orientación en su identificación a campo, debiendo luego confirmarla un especialista en el tema (mastozoólogo): el *Desmodus rotundus* es un mamífero de hábitos hematófagos, de color marrón parduzco, que vive aproximadamente de 10 a 12 años. Presenta un solo par de incisivos superiores. La membrana que se extiende entre los dedos de las manos se denomina patagio y es la que usa para volar. La que se extiende desde el hombro hasta la mano se llama propatagio y la que lo hace entre los miembros posteriores a ambos lados de la cola es el uropatagio, siendo característico de este murciélago carecer de cola, estando reducido el uropatagio a una fina bandaleta entre los miembros posteriores. En Argentina se los encuentra en el norte de Santa Fe, Corrientes, Misiones, Chaco, Formosa, Córdoba, San Luis, Santiago del estero, Catamarca, La Rioja, Tucumán, Salta y Jujuy.

**Humanos:** se presenta también un período prodrómico en el cual puede haber dolor o prurito en el sitio de la mordedura, insomnio y ansiedad crecientes alternados con períodos de lucidez (existen casos de enfermos que reconocieron la enfermedad por sí mismos). Luego aparece disfagia, sialorrea, hidrofobia (espasmo faríngeo muy fuerte y doloroso que se produce al intentar beber o ante la sola vista de un vaso con agua), ataques convulsivos e hiperexcitabilidad (una corriente de aire en la cara puede desencadenar convulsiones). La mirada está ansiosa, luego perdida, se presenta parálisis progresiva y muerte en 1-2 semanas.

## **Anátomo e histopatología**

No existen lesiones macroscópicas características, presentándose congestión encefálica y lesiones por traumatismos (dientes rotos, lengua lastimada) o por ingestión de elementos anormales, pudiéndose hallar maderas, elementos metálicos, pelo, etc. en el estómago e intestino. Las lesiones microscópicas son las de una encefalitis no supurativa. En el citoplasma de las neuronas del Asta de Ammón, corteza cerebral, cerebelo y bulbo pueden ser observados los cuerpos de inclusión de Negri, cuya aparición confirma la enfermedad. La ausencia de los citados corpúsculos no la excluye, ya que en un 10-15% de casos de rabia pueden no estar presentes.

## **Diagnóstico clínico y de laboratorio**

El diagnóstico clínico de un caso de presunta rabia se efectúa en base a la anamnesis y a la observación clínica, debiéndose en caso de sospecha fundada de la enfermedad disponer el traslado del animal y el de las personas que pudieran haber estado expuestas al centro antirrábico más próximo. Allí se confirmará el diagnóstico y se dispondrán las medidas sanitarias pertinentes como consulta médica especializada a las personas expuestas, citación de expuestos que no hayan concurrido, comunicación de la detección del caso a las autoridades sanitarias para que apliquen las llamadas medidas de “foco rábico” en la zona, ejecución de pruebas de laboratorio sobre muestras del animal problema, etc.

## **Control antirrábico de animales mordedores**

Los animales que están incubando la rabia eliminan virus por saliva algunos días antes de presentar síntomas y también durante todo el período clínico. Por lo tanto, la mordedura de un animal aparentemente sano en el momento en que muerde resulta potencialmente infectante si el animal mordedor inicia sintomatología de rabia dentro de los 10 días posteriores a la mordedura. Por tal motivo, todo animal que haya expuesto a una persona, aunque esté clínicamente sano, debe ser sometido al control antirrábico durante los 10 días posteriores a la mordedura. En caso de no presentar el animal mordedor ninguna sintomatología sospechosa y permanecer sano al cabo de los 10 días, no existe riesgo de rabia para el mordido. Si en cambio el animal mordedor inicia sintomatología rábica dentro de los 10 días, existe tanto riesgo para el mordido como si el animal hubiera estado rabioso en el momento de la exposición. A este control debe someterse todo animal mordedor, esté o no vacunado contra la rabia.

El control antirrábico puede ser efectuado por los veterinarios del servicio oficial de lucha antirrábica o por los veterinarios del ámbito privado. El control oficial se hace internando el animal mordedor en jaula individual, llevando un registro diario de su evolución clínica y comunicando al médico actuante cualquier novedad con respecto a la sintomatología del animal.

El control antirrábico efectuado por los veterinarios del ámbito privado se conoce como control por consultorio externo y se realiza en el domicilio donde se encuentra el animal mordedor.

El control antirrábico por consultorio externo, se efectúa de acuerdo a los requisitos generales siguientes:

a. El veterinario del ámbito privado que efectúa observaciones antirrábicas debe estar registrado en el centro oficial, ante el cual debe mantener sus datos actualizados. Existen formularios preparados por los Colegios Veterinarios para uso de los profesionales.

b. Para cada observación antirrábica el veterinario privado recibe la autorización expresa del centro oficial, que podrá serle retirada en caso de incumplimiento. La autorización puede ser denegada en caso de existir causales excepcionales que impidan la delegación del control estatal (p.ej. intimación judicial expresa con respecto a ese caso).

c. El veterinario privado asume la responsabilidad por el control antirrábico del caso que le delega el centro oficial, contrayendo entre otras las siguientes obligaciones: realizar la observación del animal en el domicilio cada 48 horas, informar por escrito al centro oficial cada 48 horas del estado del animal, informar inmediatamente al centro antirrábico si se produjera la muerte del animal o iniciara éste sintomatología rábica, extender y comunicar el Alta correspondiente en caso de estar el animal normal al cabo de los 10 días, instruir al propietario sobre las medidas de seguridad para con el animal mordedor, que debe estar atado, no salir a la calle bajo ningún concepto, ya que si se pierde o muere por accidentes antes de terminar el control, el mordido deberá tratarse, etc.. Cualquier transgresión a estas disposiciones puede ocasionar la suspensión del consultorio externo y su continuación en el centro antirrábico oficial, ya que este control se realiza para asegurar la salud del mordido y evitar o disminuir el tratamiento específico que reciba, por lo cual la seguridad debe ser máxima. Por el mismo motivo el control es obligatorio, es decir que el propietario de un animal mordedor no puede negarse a efectuarlo, pudiendo requerirse el auxilio de la fuerza pública en el caso de negativas.

### **Remisión de material para el diagnóstico de laboratorio de la rabia**

El encéfalo es la muestra habitual a remitir al laboratorio para realizar el diagnóstico de rabia en un animal muerto. En caso de no ser posible su extracción se puede remitir la cabeza para que el centro de diagnóstico la efectúe.

El encéfalo se enviará refrigerado (3 a 5 ° C), acondicionándolo de la siguiente forma: se colocará en un recipiente impermeable no aislante, con tapa hermética. Una vez cerrado este primer recipiente, se lo colocará dentro de otro mayor aislante, de poliestireno expandido (tergopol) u otro material aislante de paredes gruesas. Luego se rellena el espacio que pueda libre dentro del recipiente grande con refrigerantes congelados ("sachets") o hielo, teniendo la precaución de evitar el contacto directo con el recipiente interno mediante servilletas de papel o copos de poliestireno y se lo tapa sellando la tapa con tela adhesiva. Se rotula el envase aislante, se envuelve el recipiente y se coloca en la envoltura externa un nuevo rótulo similar al anterior.

Estos rótulos contendrán los siguientes datos: laboratorio al que se dirige, dirección, datos del remitente y en caracteres bien visible "Urgente-Atención: este paquete contiene muestras de un animal sospechoso de haber muerto por rabia". Además se puede adherir al exterior del paquete el símbolo internacional de riesgo biológico. Es recomendable efectuar el envío personalmente o por mensajero. Se adjuntará un detallado protocolo en el cual consten los

siguientes datos: lugar y fecha, características del animal, especie, raza, sexo, edad, vacunado o no contra rabia, sintomatología previa a la muerte, forma de muerte: natural o sacrificado y en este último caso método usado, personas expuestas y datos de las mismas, dirección y teléfono al que se comunicarán los resultados, etc. La muestra deberá llegar dentro de las 24 horas al laboratorio de diagnóstico.

## **Diagnóstico de laboratorio**

En el diagnóstico de laboratorio se utilizan tres pruebas clásicas: investigación de los corpúsculos de Negri, Inmunofluorescencia e Inoculación intracerebral al ratón, las que se pueden complementar con la tipificación, en los casos positivos, del virus actuante por prueba de anticuerpos monoclonales o prueba de PCR (RT-PCR).

Actualmente, en la rutina diagnóstica se realizan la prueba de Inmunofluorescencia y la de inoculación intracerebral a ratones (debido a la escasa utilidad de la investigación de cuerpos de inclusión de Negri en los casos negativos y sólo emplean esta prueba en el entrenamiento de personal o en los estudios especiales).

### Investigación de corpúsculos de Negri

#### Técnica

1. Se extraen del encéfalo a estudiar trozos de asta de Ammón (de ambos hemisferios), de corteza cerebral (ídem) cerebelo y bulbo, colocándolos en una caja de Petri rotulada con el número correspondiente al caso.
2. Con pinza y tijera estériles se extraen porciones más pequeñas de las muestras tomadas, las cuales se colocan sobre baja lenguas o espátulas descartables.
3. Impresión: utilizando portaobjetos limpios y desengrasados, secos, rotulados, a los que se les ha trazado un línea a 1 cm del borde con un lápiz dermatográfico, se realizan las improntas apoyando la cara superior del portaobjetos sobre cada porción de la muestra, presionando levemente y luego levantando en sentido vertical (sin frotar), para confeccionar improntas finas del material a estudiar.
4. Tinción: sin secar, se sumergen las improntas durante 5 segundos en colorante de Sellers contenido en un vaso de Coplin o de precipitación, con la siguiente fórmula: 2 partes de solución de azul de metileno al 1 % en metanol y 1 parte de fucsina básica al 1 % en metanol. Estas soluciones se preparan y mantienen por separado, bien tapadas y al abrigo de la luz. Se mezclan, antes de usar, en la proporción arriba indicada.
5. Lavado, secado y observación: se lava con agua de canilla o solución tampón de pH 7, se seca con corriente de aire y se observa al microscopio óptico, primero con 400 aumentos y luego con 1000, estudiando detalladamente cada impronta.

Los corpúsculos de Negri se ven como estructuras intracitoplasmáticas, elipsoidales, de color violáceo rojizo (color heliotropo, lila o fucsia) de 1 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro con una fina estructura reticular más azulada y algunos gránulos pequeños del mismo color.

#### 1. Interpretación

a. Se observan corpúsculos de Negri. Diagnóstico = Rabia.

b. No se observan corpúsculos de Negri: no se puede emitir un resultado, ya que en este caso el animal puede haber muerto por otra causa o por rabia, porque en un 10-15 % de los animales rabiosos los corpúsculos de Negri no aparecen. Se debe entonces recurrir a otras pruebas.

## Inmunofluorescencia

Este método pone en evidencia el virus de la rabia en las improntas de encéfalo de un animal muerto por la enfermedad, utilizando anticuerpos antirrábicos marcados con una sustancia fluorescente (isotiocianato de fluoresceína). Al unirse el anticuerpo marcado específicamente al virus del preparado, permanecerá unido luego de los lavados a que se somete la impronta. Al observar el preparado en el microscopio de fluorescencia, se verá fluorescencia verdosa en los lugares donde se encuentra el virus.

Técnica:

1. Impresión: Los portaobjetos se identificarán con el número de caso con un marcavidrios. Confeccionar 2 improntas de asta de Ammón sobre un portaobjetos, 2 de corteza cerebral sobre otro, 2 de cerebelo en un tercero y 2 de bulbo en un cuarto, con las muestras del animal a estudiar.

Confeccionar 2 improntas usando un cerebro normal (de un animal sano) en otro portaobjetos como testigo negativo.

Confeccionar 2 improntas utilizando un cerebro seguramente rabioso en otro portaobjetos como testigo positivo.

2. Secado: secar al aire a temperatura ambiente.

3. Fijación: sumergir los portas en acetona fría a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas.

4. Dilución del conjugado: el conjugado antirrábico consiste en las gammaglobulinas antirrábicas obtenidas por precipitación de un suero antirrábico de alto título, preparado en laboratorio hiperinmunizando cricetos con inyecciones de virus rábico multiplicado en la misma especie (para evitar anticuerpos antiespecie), las cuales han sido unidas a una sustancia (isotiocianato de fluoresceína), que al ser excitada por la luz ultravioleta emite luminosidad (fluorescencia) verdoso amarillenta visible. La unión de la sustancia fluorescente al anticuerpo se llama conjugación.

El conjugado debe ajustarse a una dilución llamada de trabajo, la que al ser diluida 1/5 da una coloración óptima. Para efectuar la dilución final del conjugado, se procede de la siguiente manera:

a. En un tubo rotulado CRN, colocar una parte del conjugado y 4 partes de suspensión de cerebro de ratón normal (dilución 1/5). La suspensión de cerebro de ratón normal es al 20 % de cerebro de ratón sano licuado en agua destilada con 2 % de suero equino inactivado y con 2 mg de estreptomina y 1 000 unidades de penicilina por mililitro. Se conserva congelada. Mezclar bien. El cerebro de ratón normal neutralizará cualquier anticuerpo anticerebro que pudiera haber, dejando libres los anticuerpos específicamente antirrábicos.

b. En otro tubo rotulado CVS, colocar una parte de conjugado y 4 partes de suspensión de cerebro de ratón infectado con virus rábico cepa CVS. La suspensión de cerebro de ratón rabioso es al 20 % de cerebro de ratón inoculado con la cepa CVS, licuado en agua destilada con 2 % de suero equino inactivado, 2 mg de estreptomina y 1 000 unidades de penicilina por mililitro. Mezclar. El virus rábico presente en la suspensión neutralizará los anticuerpos antirrábicos.

1. Tinción: terminada la fijación, sacar los portas de la acetona, escurrirlos, secar al aire y rodear las impresiones con un anillo trazado con un marcavidrios para que el conjugado no se extienda. La impronta más cercana a la línea de cada porta se cubre con la mezcla del tubo CRN y la otra con la mezcla del tubo CVS.

2. Incubación: se colocan los portas en una cámara húmeda y se incuban en estufa a 37 ° C durante 30 minutos.

3. Lavado: se enjuagan los preparados con solución de cloruro de sodio al 0,85 % tamponada con fosfatos y luego se sumergen en ella durante 10 minutos, pasados los cuales se enjuagan con agua destilada. Escurrir, secar y montar cubreobjetos con una mezcla de solución salina tamponada a pH 8,5 y 9 partes de glicerina.

4. Observación: se observan los preparados en un microscopio para fluorescencia, que puede ser iluminado por luz ultravioleta o con luz azul (sirve para la inmunofluorescencia con fluoresceína) existiendo dos tipos:

a) el de iluminación inferior o por luz transmitida: la luz sale de la lámpara, atraviesa un filtro excitador que deja pasar los rayos útiles, un filtro anticalórico y en algunos un filtro antirojo, llega al condensador (se usa un condensador de campo oscuro) e impresiona el preparado. La sustancia fluorescente, al ser excitada por esta luz, emite luz fluorescente visible que es tomada por el objetivo y llega por el ocular a los ojos del observador, previo paso por un filtro barrera colocado en el ocular.

b) de epiiluminación o por luz incidente: más modernos y de mejor resultado, en los que la fuente de luz y los filtros están entre la cabeza ocular y el objetivo. La luz ultravioleta o azul se refleja en un espejo dicróico inclinado y va hacia abajo por el objetivo que le sirve de condensador e ilumina el preparado, este emite luz por fluorescencia la que atraviesa el espejo dicróico y es observada por el ocular, previo paso por el filtro barrera.

5. Lectura: impronta testigo positiva teñida con la mezcla CRN: en esta mezcla el anticuerpo antirrábico está libre y se unirá al virus del preparado: se deberán observar inclusiones o puntos luminosos de color verdoso que indican positividad. Esta impronta debe ser siempre positiva.

Impronta testigo positiva teñida con la mezcla CVS: en esta mezcla el anticuerpo antirrábico está neutralizado: no se debe ver fluorescencia a pesar de que en la impronta hay virus rábico. Esta impronta debe ser siempre negativa indicando la inhibición específica de la reacción por neutralización previa del anticuerpo ocasionado por un virus rábico conocido, corroborando que la fluorescencia de la impronta anterior se debe específicamente a la unión virus rábico-anticuerpos antirrábicos.

Impronta testigo negativa teñida con la mezcla CRN: debe dar resultado negativo: los anticuerpos antirrábicos están libres pero no hay virus en el preparado.

Impronta testigo negativa teñida con la mezcla CVS: debe dar negativo: no hay virus en el preparado y los anticuerpos antirrábicos están neutralizados.

Improntas problema: si se observa fluorescencia en las improntas teñidas con la mezcla CRN y no se observa en las teñidas con la mezcla CVS, la prueba es positiva, el virus de la rabia está presente en el preparado. Si no se observa fluorescencia en ninguna de las improntas problema, la prueba es negativa.

#### Interpretación

A: Inmunofluorescencia positiva: diagnóstico = Rabia.

B: Inmunofluorescencia negativa: no excluye rabia, aunque la seguridad de esta prueba sea de alrededor del 99 %, ya que puede haber dado negativo por mala distribución del virus en el encéfalo, bloqueos por anticuerpos, etc., lo que si bien es excepcional, impide dar un diagnóstico negativo, debiendo practicarse la inoculación intracerebral a ratones.

Otra opción de trabajo es realizar la prueba confeccionando una impronta testigo positiva, las improntas problema y una impronta testigo negativa. Utilizando el conjugado diluido con CRN, se efectúa la prueba sobre este juego simple de improntas. Si el resultado de las muestras problema es negativo (Impronta testigo negativo no da fluorescencia, improntas problema no dan fluorescencia, impronta testigo positivo da fluorescencia) el resultado es negativo. Si el resultado de las muestras problema fuera positivo (Impronta testigo negativo no da fluorescencia, improntas problema dan fluorescencia, impronta testigo positivo da fluorescencia), debe corroborarse que esa reacción es específica, por lo que sobre otro juego de improntas se hará la prueba nuevamente con el conjugado diluido con CVS. Deberá, en caso de ser rabia, de neutralizarse específicamente la reacción y no observarse fluorescencia en las improntas.

## **Prueba de inoculación intracerebral a ratones**

### Técnica

1. Preparación del inóculo: se toman porciones de asta de Ammón, corteza cerebral, cerebelo y bulbo del animal problema, se suspenden al 20 % peso en volumen en agua destilada estéril con 2 % de suero equino inactivado y antibióticos (penicilina-estreptomina) y se trituran en una licuadora hermética, bajo refrigeración.

2. Inoculación: se inoculan por vía intracerebral 10 ratones con 0,03 ml c/u. Si se utilizan ratones lactantes se inocularán con 0,01 ml.

3. Observación: los animales se controlan durante 21 días. El virus rábico mata al ratón entre los 7 y 21 días post-inoculación intracerebral, con sintomatología previa de erizamiento del pelo, cola erecta, incoordinación, parálisis, postración y muerte. Se descartan los ratones que mueren entre el 1° y 2° días post-inoculación, ya que su muerte es debida al traumatismo de inoculación.

4. Si bien la sintomatología en el ratón es clara, se confirma el resultado realizando inmunofluorescencia sobre los ratones que mueren. Es habitual procesar un ratón de los inoculados al 8° día post-inoculación, aunque esté sano, a los efectos de investigar si hay positividad por inmunofluorescencia, para graduar el tratamiento de las personas expuestas. En casos especiales se puede hacer desde el 5° día post-inoculación en los ratones adultos y desde el 3° si son lactantes.

En caso de permanecer vivos y sanos los ratones al cabo de los 21 días post-inoculación, se toman dos al azar y se procesan por inmunofluorescencia y en caso de resultado negativo se descartan los ratones restantes, resultando entonces negativa la prueba de inoculación.

La negatividad de esta prueba de inoculación sumada a la negatividad inicial obtenida por la inmunofluorescencia del material original del animal problema, permiten emitir un resultado negativo al diagnóstico de rabia de ese caso.

En resumen:

Inmunofluorescencia Positiva del material original:

diagnóstico = Rabia

Corpúsculos de Negri Positivos del material original:

diagnóstico = Rabia

Inmunofluorescencia Negativa o Corpúsculos de Negri Negativos

=No se puede excluir rabia. Inocular ratones

a. Los ratones inoculados mueren con alteraciones características y de las muestras de su encéfalo se obtiene positividad a la inmunofluorescencia o corpúsculos de Negri: diagnóstico = Rabia

b. Los ratones inoculados permanecen sanos hasta el final de la prueba (21 días). La inmunofluorescencia e investigación de corpúsculos de Negri del material encefálico de dos de ellos tomados al azar es negativa: diagnóstico = no es rabia.

Diagnóstico sobre individuos vivos

Se puede realizar por inmunofluorescencia de improntas de córnea, biopsia de piel, folículos pilosos y glándulas salivales, investigando anticuerpos antirrábicos en el paciente e inoculando a ratones saliva o material de hisopados faríngeos. Puede utilizarse la PCR sobre estas muestras.

# Tratamiento

## Antirrábico postexposición

Las heridas provocadas por la mordedura de un animal deben lavarse inmediatamente con abundante agua y jabón, utilizando un algodón para hisopar la herida y enjuagando con abundante agua. Este tratamiento local reducirá la cantidad de virus rábico en la herida. Puede utilizarse detergente o cetrimida en vez de jabón. El mordido será luego trasladado a un centro antirrábico, de ser posible con el animal mordedor vivo, para someterlo al control antirrábico. Se debe tratar de conservar siempre el animal mordedor vivo, porque su control puede evitar el tratamiento si permanece sano durante los 10 días de control en las exposiciones comunes, o decidir un tratamiento inicial y esperar el resultado en las de más riesgo. En cambio, si el animal desaparece, el paciente se tratará como si aquel hubiera estado rabioso, y si muere, se tratará al paciente hasta que se obtenga un resultado negativo por parte del laboratorio.

El médico actuante evaluará el o los tipos de mordedura, la localización de las mismas, si el animal mordedor se encuentra bajo control veterinario, etc., prescribiendo el tratamiento adecuado a cada caso y confeccionando el registro y ficha clínica del paciente. Los esquemas de tratamiento antirrábico específico están basados en recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) utilizando como elementos básicos vacunas antirrábicas para uso humano y gammaglobulina antirrábica humana o gammaglobulina antirrábica equina.

Los esquemas de tratamiento antirrábico actualmente utilizados, son básicamente los siguientes:

1. Mordeduras en el tronco y extremidades: animal mordedor rabioso, desaparecido o muerto: tratamiento específico del mordido: 9 dosis de vacuna antirrábica para uso humano aplicadas una por día las 7 primeras y las 2 restantes a los 10 y 20 días.

2. Mordeduras en el tronco y extremidades: animal mordedor sano y bajo control veterinario: el mordido no se trata específicamente si el animal permanece sano hasta finalizar el control. Si iniciara sintomatología rábica dentro del período de control, se realizará el tratamiento completo.

3. Mordeduras en la cara, cuello, mucosas, dedos, o mordeduras graves y extensas en el tronco y extremidades: animal mordedor rabioso, desaparecido o muerto: tratamiento específico del mordido con gammaglobulina humana antirrábica (20 UI/ kg /peso) o gammaglobulina antirrábica equina (40 UI / kg / peso) y tratamiento con vacuna antirrábica completo.

4. Mordeduras en la cara, cuello, mucosas, dedos o mordeduras graves y extensas en el tronco y extremidades. Animal mordedor sano y bajo control veterinario: se efectúa el tratamiento antirrábico correspondiente durante 3 días. Si el animal continúa sano al 3er. día, el tratamiento se suspende hasta el momento en que el animal controlado inicie los síntomas, en cuyo caso se completará el tratamiento. Si permanece sano hasta los 10 días, el tratamiento no se reinicia.

Se agregará, de acuerdo al caso, medidas para prevenir el tétanos u otras infecciones derivadas de la mordedura.

En zonas no endémicas y especialmente tratándose de mordeduras de roedores, en algunos países se suspende el tratamiento directamente con un resultado negativo a la prueba de inmunofluorescencia.

Se efectúa tratamiento vacunal completo en casos de mordeduras de murciélagos.

### **Tratamiento antirrábico preexposición**

Se recomienda para todas las profesiones expuestas a rabia o a mordeduras de animales: productores de vacunas, laboratoristas de diagnóstico, veterinarios de servicios antirrábicos, personal de captura de animales callejeros, etc. Consiste en 3 dosis de vacuna a razón de una cada 5 - 7 días y un refuerzo a los 30 días de la última, seguido por un dosaje de anticuerpos neutralizantes a los 30 días del refuerzo, para comprobar la efectividad de la protección. Existe otro esquema de tres dosis dadas día por medio y un refuerzo al mes.

## **Profilaxis**

### **Vacunas antirrábicas**

#### **Vacunas para uso veterinario a virus inactivado**

Para la prevención de la rabia en los animales se utilizan actualmente las siguientes vacunas:

Vacuna antirrábica CRL (Fuenzalida-Palacios) Preparada con virus rábico fijo de cepas CVS, 91 y 51 multiplicadas en cerebro de ratón lactante, con una concentración del 5 %, inactivada por radiación ultravioleta o betapropiolactona. La dosis es de 1 ml. Potencia mínima 1 UI o mayor.

Vacuna antirrábica BHK: virus de cepa PV-BHK u otras cepas adaptadas a esta línea celular, multiplicadas en células de línea BHK 21 C13 e inactivada con betapropiolactona, bifenilamina o luz ultravioleta. La dosis es de 1 ml. Potencia mínima 1 UI o mayor.

Estos dos tipos de vacunas inactivadas son los más usados en Argentina por su buena antigenicidad, su estabilidad y su utilización en la mayoría de las especies expuestas. En perros se administran a partir de los 3 meses de edad, con revacunación anual. Se utilizan también para gatos, bovinos, equinos, etcétera.

**Vacunas para uso veterinario a virus activo:** Actualmente no se utilizan en la República Argentina.

**Vacunas para uso veterinario para fauna silvestre:** Para vacunar fauna silvestre (zorros, zorrinos, mapaches, etc.) se emplea actualmente, en algunos países, bajo aplicación controlada supervisada por los servicios veterinarios estatales, vacunas que llevan la información de los antígenos del virus rábico expresado por otros virus soportes. Una de ellas es la vacuna VRG (vaccinia-rabies glycoprotein) que consiste en un virus variólico vacunal

activo (virus vaccinia) al que se le ha insertado la información para codificar la glucoproteína del virus de la rabia, la cual expresa en su superficie. Esta vacuna se administra en cebos adecuados para la especie a vacunar y el virus vaccinia modificado los infecta e induce en ellos la formación de anticuerpos neutralizantes contra la rabia.

**Vacunas para uso humano:** las más importantes en la actualidad son las siguientes:

Vacuna Fuenzalida-Palacios a Cerebro de Ratón Lactante (CRL): consiste en una suspensión de virus rábico fijo inactivado (cepas CVS, 91 y 51) multiplicadas en encéfalo de ratón lactante, con una concentración del 2 % en solución de agua destilada con 1 ‰ de fenol, 1 ‰ de Metorgan y 5 % de glucosa. Se presenta en dosis de 1 ml. Potencia mínima 1,3 UI o mayor.

Vacunas antirrábicas a virus multiplicado en cultivos celulares: existen varias vacunas producidas en células para uso humano, como la producida en células Vero o MRC5, con virus de la cepa PM, inactivándose con betapropiolactona. y la vacuna producida en fibroblastos de embrión de pollo (PCEC), etc. Algunas son concentradas. Las vacunas para uso humano son a virus inactivado, con la recomendación de la OMS de no utilizar para el hombre vacunas a virus activo o con porcentajes de virus activo residual.

## **Policía sanitaria**

En la República Argentina las acciones antirrábicas están sujetas a las legislaciones sanitarias nacionales y provinciales, como por ej. La Ley 8056 de Profilaxis de la Rabia de la Provincia de Buenos Aires del año 1973, que por ser una de las zonas con mayor problema de rabia fue una de las primeras en crear una norma legal específica. Estas leyes se completan con los respectivos decretos reglamentarios y las normas técnicas de ejecución adecuadas. Existen reuniones periódicas de comités de expertos sobre el tema, quienes redactan informes o recomendaciones de acuerdo con el estado actual de los conocimientos, que se utilizan en la preparación de las normas a aplicar.

## **Bibliografía**

Amasino, C. F., Avolio, J., Fava, F., Fernandez, R., Pereira, D. Rabia en murciélagos insectívoros: Nuevos diagnósticos efectuados en el Laboratorio Central de Salud Pública de la Prov. de Buenos Aires. Veterinaria Argentina. Vol. III. N° 28. (735-739) Oct. 1986.

Amasino, C.F.; González, O. E.; Urrutia, M.I.; Fuentes, L.S. Caracterización de las exposiciones por mordeduras de animales en el partido de La Plata y alrededores. Analecta Veterinaria. 1998: 18, ½. (21-28).

C. F. Amasino, F. Gury Dohmen, J. De Gaetano, C. Mena Segura J. Cerviño, H. Amelio  
Exposición humana a rabia por un murciélago insectívoro de la localidad de Villa Mercedes  
(San Luis-Argentina). Revista Veterinaria Argentina. Volumen XIX. Nº 189. Noviembre 2002.

CF Amasino, CJ Garbi, MF Amasino La rabia urbana en la provincia de Buenos Aires,  
Argentina: Origen-Evolución-Actualidad.

Revista Analecta Veterinaria 2002; 22, 1. (17-31)

C.F. Amasino, F. Gury Dohmen, J. de Gaetano, C. Mena Segura & A. Palazzolo. Rabia  
debida a virus de murciélago en un gato de la provincia de Buenos Aires, Argentina

Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 2003, 22 (3).

Amasino, C.F.; Fava, F.A.; Cassini, E.; Garbi, C.J.; González, O.E.; Maio, T.A.  
Determinación de anticuerpos antirrábicos en humanos por inmunofluorescencia indirecta. Vet.  
Arg. 1996.Vol. XIII N-129

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. Vol. 212, Iss. 1. (79-87).

Kaplan, M. M. , Koprowski, H. La Rabia. Técnicas de Laboratorio. 3ª. Ed. Organización  
Mundial de la Salud. Ginebra. Suiza. 1976.

Meslin, F.X., Kaplan, M.M., Koprowski, H. Laboratory technics in rabies, Fourth edition.  
World Health Organization. Geneva. 1996.

Nadindavis, S.A.Polymerase-chain-reaction protocols for rabies virus discrimination. Journal  
of Virological Methods. 1998. Vol. 75, Iss. 1,

Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos de la OMS sobre Rabia.