

Rabia: infección viral del sistema nervioso central

Llamas López Leonardo,* Orozco Plascencia Eduardo**

RESUMEN

Desde la antigüedad la rabia ha sido descrita y clasificada, primero como una acción relacionada con las fuerzas sobrenaturales y, posteriormente, como una enfermedad virulenta transmitida por el contacto con animales infectados, principalmente el perro. Paulatinamente, el estudio de los síntomas se tradujo en un marco diagnóstico y eventualmente los tratamientos surgieron, entre ellos los debidos a Louis Pasteur (1885) y el Dr. Eduardo Liceaga (1887), quien promulgó la vacuna antirrábica fundada en los trabajos de Pasteur. Desde el punto de vista epidemiológico, la rabia se clasifica en urbana y selvática, destacando el perro como principal agente transmisor en la variante urbana y el murciélagos, coyote y zorro en la selvática. Tras la infección, los períodos subsiguientes son: incubación, prodromico, neurológico, de coma y de muerte. Para dichas etapas, el tratamiento consiste en profilaxis y en la administración de la vacuna. Aspectos que son revisados en este documento.

Palabras clave: rabia, diagnóstico, protocolo de tratamiento.

Rabies: Viral infection of the central nervous system

ABSTRACT

Since ancient rabies has been described and classified, first as an action involving supernatural forces and then as a virulent disease transmitted by contact with infected animals, especially dogs. Gradually, the study of symptoms resulted in a diagnosis and possibly treatment emerged, including those due to Louis Pasteur (1885) and Dr. Eduardo Liceaga (1887), who issued the rabies vaccine based on the work of Pasteur. From the epidemiological point of view, rabies is classified as urban and wild, including the dog as the main transmitter agent in urban alternative and bat, coyote and fox in the wild one. After infection, the subsequent periods are: incubation, prodromal, neurological, coma and death. For these stages, treatment consists of prophylaxis and vaccination. Aspects that are reviewed in this paper.

Key words: rabies, diagnosis, treatment protocol.

INTRODUCCIÓN

La rabia, palabra derivada de la antigua raíz india: “rabh”, que significa conducta violenta, es una enfermedad reconocida desde la antigüedad, probablemente más antigua que la raza humana; fue considerada como la acción de las fuerzas sobrenaturales sobre el hombre y otros mamíferos, principalmente el perro. Esta conducta violenta, irritable del perro, fue más frecuentemente observada en época de calor, por lo que a este lapso estacional se le conoció como “cánica” por la acción que ejercía la estrella Sirio de la constelación del Can Mayor sobre el sol.¹

Descripciones de la enfermedad fueron referidas en el código de Eshuma en Babilonia hace 4000 años,² en los códigos de la antigua Mesopotamia (400 a.C.); Aristóteles (322 a.C.) describió la rabia humana y su relación con mordedura de animales; Hipócrates (400 a.C.) la caracterizó por el delirio que las personas tenían de beber agua, así como el miedo, temblor al menor ruido, parálisis y convulsiones.³ Celso (100 a.C.) reportó los síntomas de la enfermedad y el tratamiento de las heridas por “cauterización”. Omar Khayyam (1017-1123) en su obra Rubaiyat, con abundancia de imágenes, en un recuadro relata la

brevedad de la vida y el destino fatal que sigue a la mordedura de un perro. Jerónimo Fracastoro (siglo XVI), afirmó que la rabia no podía ser contraída por ninguna clase de contacto, excepto cuando la piel ha sido rota por la mordedura de un perro. Gruner (1881) recomendó la inoculación de saliva de perros enfermos a animales sanos, como medio diagnóstico de la enfermedad. El químico biólogo francés, Louis Pasteur establece, a través de sus investigaciones, el principio de las vacunas preventivas, inoculando microbios de virulencia atenuada y culmina con el uso de la vacuna antirrábica en 1885.

En el continente americano es posible que la enfermedad existiese mucho antes de la colonización europea, ya que algunas leyendas relacionadas con la enfermedad entre los pobladores nativos de la región del Norte del Pacífico así lo demuestran. En México el prelado Málaga Alba fue el primero en señalar la enfermedad en el año de 1703.³ En Perú los primeros datos son recogidos en las obras científicas y literarias de don Hipólito Unuáne (1914) describiendo su aparición en los valles de la costa norte en 1803.⁴ En 1887 el Dr. Eduardo Liceaga, presidente del Consejo Superior de Salubridad en México, aprende de Pasteur la forma de preparación de la vacuna antirrábica que empieza a utilizarse en 1888, cuando ya se reconocía a la rabia como problema de salud pública.⁵ En Perú en el año 1983 se realizó la primera Reunión de Directores de Programas Nacionales de Control de la Rabia en Guaya-

* Neurólogo. Jefe de Neurología. Hospital Dr. Valentín Gómez Farías, Guadalajara, Jal.

** R4MI.

quil, Ecuador en la cual se aprobaron las estrategias del Plan de Acción para la eliminación de la rabia urbana.⁴

En España la rabia fue endémica hasta mediados de la década de 1960, desapareciendo a partir de entonces en humanos y mamíferos terrestres gracias a la vacuna antirrábica desarrollada por Pasteur.⁶

EPIDEMIOLOGÍA

Es considerada una zoonosis, el hombre no es el eslabón de la cadena que asegura en la naturaleza la conservación y transmisión del virus, es considerado un huésped accidental, que en la mayoría de los casos llega a ser el huésped terminal. La rabia se encuentra en todos los continentes excepto en la Antártida; se ha registrado su existencia en 106 países, siendo el perro el transmisor principal.⁷

Existen dos formas epidemiológicas de rabia: la urbana, propagada principalmente por perros o gatos domésticos^{2,8,9} que puede manifestarse en forma “furiosa” o “paralítica”, y la forma selvática, llamada vulgarmente “derriengue”^{5,10} como resultado de mordeduras por murciélagos infectados,¹¹ así como coyotes, zorros, zorrillos, mapaches y posiblemente otros mamíferos terrestres.⁷

Esta zoonosis se mantiene a expensas de la fauna doméstica o salvaje y la presencia de casos en seres humanos responde principalmente a transmisión por su mordedura; en países donde el control antirrábico es inadecuado, el perro es el medio de transmisión en 90% o más de los casos, en países desarrollados representa sólo 5%, en éstos los animales salvajes son los transmisores más frecuentes.^{2,3,6} Los quirópteros, del género *Desmodus rotundus*, murciélagos hematófagos, son responsables de 74% de los casos de rabia selvática y reservorio natural y principal vector de la rabia del ganado.^{12,13}

En Estados Unidos desde 1980, 58% de los casos han sido debido a mordedura de murciélagos.¹⁴

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1992 se presentaron 36,000 casos de rabia en humanos, 97% de ellos en Asia, particularmente en India (30,000 casos en ese año). Le siguió África con 1.4% (494 casos), Oceanía con 0.8% (317 casos), América con 0.6% (220 casos) y Europa con tan sólo 0.05% (20 casos).³

De acuerdo con la fuente de exposición: en América, el perro fue responsable de 805 de los casos y los animales salvajes lo fueron en 20%; en Europa, las especies salvajes lo fueron en 80%, el perro en 16% y los murciélagos en 4%; en África, el perro fue la fuente más frecuente, con 96% de casos y las especies salvajes con 4%; en Asia, el perro causó 80% de los casos y los animales salvajes 2%.³

En México, la especie agresora más frecuente continúa siendo el perro. De 1983 a 1988 se reportaron 426

casos de rabia humana, con un promedio anual de 71 casos y una tasa de 0.095 por 100,000 habitantes, es decir, una reducción en el número de casos de 44%, para los últimos seis años.^{3,5,7} En el periodo de 1990-1995, el Estado de México fue la entidad con mayor número de casos,¹⁵ seguido de Puebla con 31, el DF con 27, Oaxaca con 24 y Guerrero con 19 casos de rabia humana, Jalisco ocupó un noveno lugar con nueve casos.³

En la actualidad se ha reportado un estimado total de aproximadamente 40,000 a 50,000 casos anuales de rabia mundial, la mayoría ocurriendo en países en desarrollo y originados de perros infectados.^{16,17} En el año del 2008 se reportaron en América 22 casos de rabia en humanos.¹⁸

ETIOPATOGENIA

La rabia se transmite por inoculación que procede de un animal infectado y raramente puede darse el caso de transmisión de persona a persona por transplante de tejidos (córnea principalmente).¹⁹ La vía respiratoria como puerta de entrada se halla restringida a condiciones excepcionales de exposición en ambientes fuertemente contaminados como laboratorios y cavernas.^{20,21} Dietzschold y Koprowski describieron una nueva forma de rabia humana que es difícil de diagnosticar, el vector: murciélagos plateados. Esta nueva variante presenta dificultad en el diagnóstico porque no está asociada con los modos usuales de transmisión, mordedura o arañazo de un animal infectado; la transmisión se realiza desde las capas superiores de la piel, sin que haya inoculación, se cree que esta variante posee un tropismo celular único, lo que facilita que el virus se replique en la dermis con más facilidad que la rabia clásica, el mecanismo no es bien entendido aún.²²

El virus de la rabia es asignado a la familia *Rhabdoviridae* (del griego *rhabdos* = bastón), que incluye cinco virus, todos serológicamente relacionados con el virus de la rabia; por microscopía electrónica se define su forma como bala, compuesto de un núcleo de RNA helicoidal,²³ de tira única, con polimerasa de RNA.²⁴ El virión maduro tiene longitud de 180 nm por 75 nm.^{7,25} El interior del virón lleva la nucleocapside helicoidal, la cual está envuelta por la membrana matriz lipoproteica y sobre la cara más superficial se encuentran los peplómeros de glicoproteína. Actualmente se reconocen siete genotipos.⁷ El virus no tolera el pH debajo de 3 ni arriba de 11; es inactivado por la luz ultravioleta, la luz solar, la desecación, la exposición a formaldehido, tripsina, b propionolactona y los detergentes.⁷ Una vez adquirido el virus se localiza en receptores que parecen ser de tipo colinérgico,^{26,27} demostrándose experimentalmente que después de la inoculación viral, el antígeno puede ser detectado por inmunofluorescencia, en sitios colinesterasa positiva.

Después de su fijación al sitio receptor, el virus se introduce al citoplasma por un proceso celular denominado viropexis o mecanismo fagocítico.²⁷ Una vez dentro del citoplasma de la célula, en el sitio de inoculación o en la neurona, localiza la polimerasa de RNA, con lo cual inicia la síntesis de formas replicativas de RNA y de esta forma la progenie de viriones maduros, que pueden ser vistos por microscopía de luz, formando parte de los Cuerpos de Negri.⁸ Al mismo tiempo se producen inhibidores del RNA celular, así como la síntesis de proteínas, que puede explicar el daño celular²⁸ o el daño neuronal. Dentro de la célula, el virión induce la producción de interferón, proteínas de bajo peso molecular, que protegen en la etapa inicial a grupos celulares no infectados del virión, a través de la producción de proteínas antivirales que inhiben la auto duplicación viral, esto sirve como base para la utilización experimental, con resultados favorables de ácido Poli-I-poli-R, como inductores sintéticos de interferón en conejos expuestos en virus de la rabia.²⁹

El siguiente paso es el transporte centrípeta del virión a través del flujo axónico al sistema nervioso central (SNC), a una velocidad de 3 mm/hr (5 cm/día aproximadamente),^{3,30} algunos autores refieren velocidades de 8 a 20 mm/día.³ El lapso desde el inóculo hasta las manifestaciones clínicas es conocido como periodo de incubación, el cual se reporta entre seis días a 14 meses,^{25,31} por lo que las manifestaciones de la enfermedad dependen de:

- Cantidad del inóculo viral.
- La proximidad de la herida al SNC.^{1,32}

Localizado en el SNC se inicia la replicación viral con selectividad en las células de Purkinje, neuronas del asta de Ammon, región hipotalámica;^{31,33} estas neuronas presentan estructuras eosinófilicas, conteniendo gránulos basófilos descritos por Negri en 1903, que contienen partículas virales;³⁴⁻³⁶ es en este paso en que se inicia la "rabia clínica" para que posteriormente el virus tenga una diseminación centrífuga a toda la economía.³¹

PATOLOGÍA

La presencia del virión y su interacción con la célula huésped neuronal se traduce en cambios macroscópicos poco específicos a nivel medular y encefálico; la diferencia con otros tipos de encefalitis de etiología viral radica principalmente en su distribución topográfica, la encefalomielitis rágica afecta fundamentalmente la sustancia gris³⁷ y se desconoce si esta distribución está dictada por la presencia de actividad colinérgica, aun así, la localización de las lesiones del sistema límbico ofrecen

una fascinante correlación clínico-patológica de la adaptación viral a estas estructuras neuronales.³¹

Escobar y cols.²¹ reportan que la médula y el encéfalo presentan congestión vascular y edema generalizado, de los casos estudiados el aplanamiento de los surcos de la convexidad, los cortes del encéfalo mostraron discreto "puntilleo" vascular que corresponde a la congestión referida.

Los hallazgos microscópicos demuestran infiltrado perivascular de linfocitos y células plasmáticas, hemorragias perivasculares, nódulos gliomesenquimatosos compuestos de astrocitos, microglías y algún grado de neuronofagia frecuentemente encontrado, con infiltrado perineural de células inflamatorias, cuadro conocido como Nódulo de Babes, descritos en 1892.²⁵

La presencia de inclusiones citoplásicas es la característica de la enfermedad y su ausencia no descarta el diagnóstico, pues en 25 a 30% de los casos no es posible la demostración de los Cuerpos de Negri,^{21,38} por lo que es necesario recurrir a técnicas de inmunofluorescencia.

En el tronco cerebral el bulbo raquídeo es el más afectado, con lesiones en todos los núcleos grises: oliva, ambiguo, gracilis y cuneatus, trigémino, vago e hipogloso y formación reticular. En protuberancia, la porción tegmental y los núcleos motores son los más afectados. En mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal y los núcleos del techo, así como núcleo rojo y formación reticular.

En el diencéfalo y ganglios basales se observan lesiones en el hipotálamo, periventricular y ventral, así como eminencia media; globus pallidus y algunos núcleos del tálamo.²¹

A pesar de los hallazgos histopatológicos, ésta tiene una presentación variable en el grado de lesión, llegando incluso a ser mínimas y a pesar de esto el desenlace es fatal. La correlación clínica y patológica en casos fatales con lesiones severas demuestra que la afección del tronco cerebral, sitios donde se integran una serie de reflejos y funciones viscerales, imprescindibles para la vida, se constituyen lesiones que por sí solas justifican 100% de la mortalidad en los casos de rabia.²¹ Estudios clínico-patológicos indican también que alteraciones pulmonares, v. gr. infecciosas, por alteraciones en el recambio alveolo-capilar, alteraciones miocárdicas^{28,39,40} ocurren en la rabia humana y pueden ser factores determinantes en esta enfermedad.³⁰

HISTORIA NATURAL DE LA RABIA CLÍNICA EN EL HOMBRE

La rabia en humanos se distingue por cinco estadios:

- **Periodo de incubación.** Usualmente entre 20 a 90 días, de acuerdo con las variables de cantidad del inóculo y distancia del sitio de inoculación y el SNC.² Se han re-

portado períodos de incubación de 27 meses a seis años en casos de contagio por *Lyssavirus australiano*.⁷

- **Periodo prodromico.** Ocurre de dos a 10 días postexposición generalmente con datos inespecíficos, en esta etapa 50 a 52% de los pacientes experimentan dolor o parestesias en el sitio de inoculación. Otros síntomas incluyen: hipertermia, cefalalgia, náusea, vómito, agitación, irritabilidad; sugiriendo estos últimos involucramiento neurológico,^{2,41,42} con duración de dos a 10 días.⁴¹
- **Periodo neurológico.** Los signos neurológicos incluyen: hiperactividad, alucinaciones, convulsiones, parálisis. La hiperactividad es intermitente, de uno a cinco minutos de duración, que ocurre espontáneamente o es precipitado por estímulos visuales, auditivos y táctiles. En 30 a 50% de casos el intento de beber durante el periodo de hiperactividad es seguido por espasmos severos de laringe y faringe; estos síntomas son precipitados por ver agua (“hidrofobia de Celso”) o por soplar aire en la cara del paciente (“aerofobia”). Respiración con patrón irregular puede ser relacionado a mioclonus respiratorio, en el que la respiración rítmica es interrumpida por movimientos inspiratorios, la causa probable se localiza en tallo cerebral,⁴³ en el estudio neuropatológico se aprecia que el tegmentum pontino y núcleos de pares craneales del piso del cuarto ventrículo son severamente afectados por cambios inflamatorios, como probable causa de esta sintomatología. A menos que el paciente muera por afección respiratoria (lesión pontina, ponto-bulbar, neumonitis rágica),²⁸ afección cardiaca (miocarditis),³⁰ la parálisis es el hallazgo neurológico prominente, ésta puede ser difusa y simétrica, siendo mayor en la extremidad que se recibió el inóculo o ascendente como en el Síndrome de Guillan-Barré;⁴¹ el periodo neurológico agudo termina en dos a siete días, con una duración mayor para las formas paralíticas, seguido por coma o muerte súbita.
- **Periodo de coma.** Ocurre de siete a 10 días posterior al periodo neurológico. Una variedad de complicaciones ocurren en esta fase: respiratorias, neurológicas: aumento de la presión intracranial, involucramiento hipotalámico produciendo diabetes insípida o SIHAD; disfunción autonómica produciendo hipertensión, hipotensión, arritmias, hipertermia e hipotermia.²
- **Periodo de muerte.** Puede ocurrir dos o tres días posteriores al periodo de coma pero puede retrasarse con equipo de soporte.² Hay quien menciona recuperación, lo que ocurre muy raramente. La rabia clínica es universalmente fatal, pero tres casos son reportados como no fatales³⁹ recibiendo profilaxis preexposición o postexposición antes del inicio de la enfermedad.

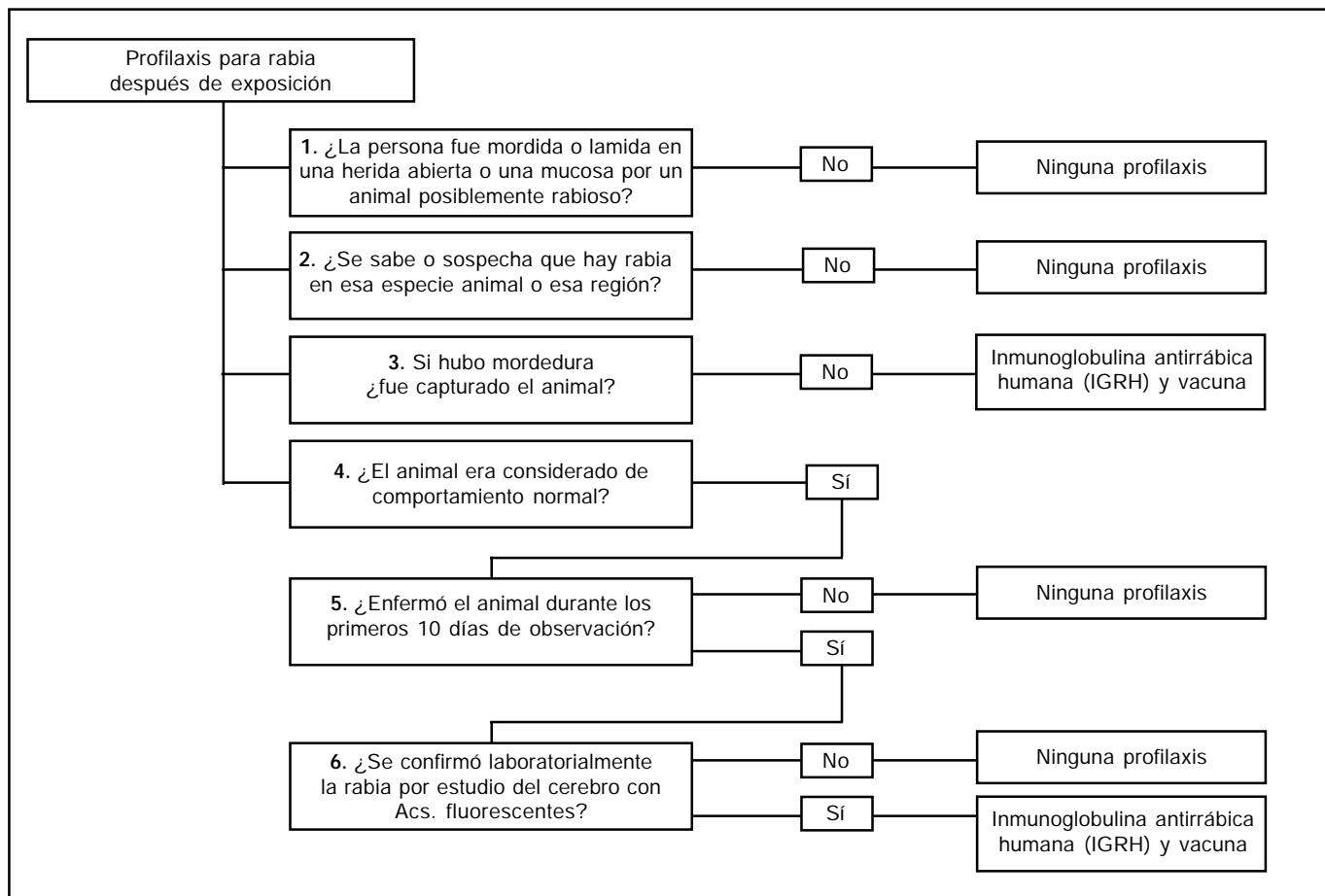
DIAGNÓSTICO

La primera lesión cerebral diagnosticada fue reportada por Adolchi Negri en 1903, quien describió un organismo dentro del citoplasma neuronal que consideró como protozoario, ahora conocido como acumulación de antígenos virales. La baja sensibilidad de los métodos para detectar los Cuerpos de Negri⁴⁴ hicieron de la técnica de anticuerpos inmunofluorescentes (IFA) el método preferido de diagnóstico.⁴⁵

Los métodos diagnósticos para el periodo neurológico e incluso prodromico son basados en la patogénesis de la enfermedad. Después de la multiplicación en el SNC, el virus se dirige en forma centrífuga a través de los nervios o los órganos periféricos,^{23,25,32} epitelio corneal como impronta para tinción con anticuerpos inmunofluorescentes (prueba de Schneider), IgM e IgG para Rabia, biopsia de piel de 3-5 mm de profundidad para demostración del antígeno viral en las terminaciones nerviosas que rodean el folículo piloso, aislamiento del virus a partir de saliva con al menos 500 µL o aspirado traqueal por inoculación son métodos de diagnóstico premortem,^{17,46} incluyendo la demostración de Anticuerpos neutralizantes en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR), en ausencia de inmunización activa o pasiva.^{41,46,47} Los exámenes de diagnóstico postmortem incluyen el método de tinción de Cellers para la detección de Cuerpos de Negri, aunque la observación de estos cuerpos de inclusión citoplásica confirman el diagnóstico de rabia, sólo se encuentran en 75 a 80%.⁴⁶ Debido a la baja sensibilidad el resultado se confirma por prueba directa de Acs. inmunofluorescentes para demostrar la nucleocápside de proteica del virus, previa inoculación de éste en cerebro de ratones. Actualmente este método es reemplazado con frecuencia por el igualmente sensible y mucho más rápido aislamiento *in vitro* a partir del cultivo de células nerviosas.^{36,48} La aplicación de técnicas moleculares como la reacción en cadena de polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) y análisis de secuencia de nucleótidos, prometen aumentar la sensibilidad para el diagnóstico premortem e identificación del RNA viral aun en muestras mal conservadas⁴⁹ y probablemente en muestras de más de dos semanas después del inicio de la enfermedad clínica, cuando se han desarrollado Acs. neutralizantes.⁴¹

TRATAMIENTO

En una región donde la rabia es un problema de salud pública, cualquier mordedura de animal tiene que ser considerada sospechosa y deben tomarse medidas de precaución.^{5,33,50,51} La figura 1 muestra el procedimiento de profilaxis posterior a la exposición de un contagio de rabia.

Figura 1. Algoritmo de profilaxis para rabia después de exposición.⁸

SUMARIO DEL TRATAMIENTO DE RABIA EN EXPOSICIÓN A MORDEDURA^{1,2,7,8,51,52}

Tratamiento del paciente

- Si se sospecha rabia iniciar el tratamiento inmediatamente para reducir al mínimo la cantidad de virus inoculados.
- Manejo de la herida. Limpiar profundamente con lo siguiente: jabón y agua por cinco minutos o cloróxido en dilución 1 en 20 o compuestos de amonio cuaternario (cloruro de benzalconio al 1 a 4%) que inactivan a los virus.
- Aplicar desinfectante:
 - Isodine o alcohol al 40-70%.
- No suturar ni aplicar vendaje compresivo.
- Administrar toxoide tetánico y/o antibiótico si es necesario.
- Inmunización pasiva con suero antirrábico:

a) **Inmunoglobulina antirrábica humana:** 20 unidades/Kg de peso, 50% infiltrado localmente en la herida, resto I.M. en glúteo.

b) **Antisuero equino:** 40 unidades/Kg de peso, 50% se infiltra en la herida y el otro 50% en glúteo.

- Es preferible la IGRH porque el antisuero equino puede causar enfermedad del suero.
- Inmunización activa con vacuna antirrábica:
 - Vacuna humana de células diploides (VHCD).** *Hay dos preparados:*
 - Cepa viral Pitman-Moure que se hace crecer en cultivos de células diploides humanas.
 - Cepa viral Kissling adaptada a células diploides de pulmón fetal de mono Rhesus. Ambas son eficaces y seguras.

b) **Existen otras vacunas que han resultado eficaces:** Vacuna purificado de células VERO

Tabla 1
Tratamiento antirrábico postexposición recomendado por la OMS

Categoría	Descripción	Manejo
I	Tocar o alimentar animales o lameduras de piel intacta.	Usar inmunoglobulina más vacuna.
II	Arañazos menores, abrasiones sin sangrado o lameduras en la piel dañada o mordisqueo de la piel erosionada.	Usar sólo vacuna.
III	Mordeduras transdérmicas únicas o múltiples, arañazos o contaminación de las mucosas con saliva (lameduras).	No hay exposición; por consiguiente, no tratar si la historia es confiable.

Tabla 2
Esquema autorizado por el Centro de Control de Enfermedades en USA

Personas previamente inmunizadas	Personas no inmunizadas	Personas con inmunocompromiso
No se administra I G R H	< 48 horas post exposición Administrar I G R H	> 48 horas post exposición Administrar I G R H
Terapia con vacuna	Terapia con vacuna	Terapia con vacuna
Día 0-una dosis	Día 0-una dosis	Día 0-doble dosis
Día 3-una dosis	Día 3-una dosis	Día 3-una dosis
	Día 7-una dosis	Día 7-una dosis
	Día 14-una dosis	Día 14-una dosis
	Día 28-una dosis	Día 28-una dosis

(PVRV) VerorabMR, ImovaxMR, Rabies veroMR, TRC VerorabMR y la vacuna purificada de células de embrión de pollo (PCECV) RabipurM.⁵³

Tan pronto como se pueda, tras la exposición se administran I.M. cinco dosis (régimen de “Essen”) de 1 mL de VHCD. La primera dosis acompañada de IGRH I.M.; las dosis deben administrarse en 28 días, en los días 0, 3, 7, 14 y 28 o 30. La OMS también recomienda un ciclo de 21 y de 90 días. La mujer embarazada en riesgo también puede recibir la vacunación.^{7,53}

Existen nuevas modalidades de tratamiento antirrábico post-exposición sugeridos por la OMS que se describen en las tablas 1 y 2.⁵³

La rabia no es inevitablemente fatal. La presencia de anticuerpos neutralizantes como reacción del huésped que recibe el inóculo es considerada la causa de la resistencia a la infección del hombre y animales;⁵⁴ al iniciar Pasteur la prevención de la rabia con vacunas de virus atenuados, pronto se conocen las reacciones adversas que ocasiona este tipo de terapéutica.

Las vacunas producidas en tejido nervioso⁹ han sido ampliamente usadas, desde la original usada por Pasteur, hasta las elaboradas por Fermi o Semple, la mayoría en desuso por las reacciones provocadas por el factor “encefalitogénico” que posee el tejido nervioso;^{49,55,56} esta razón que motiva al uso de tejido cerebral no mielinizado llevó a Fuenzalida y Palacios a la producción de la vacuna en cerebro de ratón lactan-

te;^{57,58} sin embargo, esta vacuna produce complicaciones neurológicas.⁵⁹ El virus en embrión de pollo conduce a una vacuna menos inmunogénica,^{60,61} presentando complicaciones en menos de 1% en los primeros 15 días de su aplicación.⁶²

En Europa y Estados Unidos de Norteamérica se han preparado vacunas en tejidos humanos, siendo la más conocida la elaborada en el sistema de células diploides humanas, con valores superiores de anticuerpos neutralizantes con reacciones generales y locales mínimas por el uso de ésta.^{43,60,63-65}

Por otro lado, la producción de niveles elevados de anticuerpos neutralizantes ha sido llevada a cabo por el uso de inmunoglobulina antirrábica, homóloga o heteróloga, y su uso está indicado tan pronto como se pueda después del contacto;⁵² el uso conjunto de ésta con la inmunización activa, dada por cualquier tipo de vacuna referida previamente, inhibe la acción de la inmunoglobulina;^{8,15} actualmente de más uso y más tolerancia es el suero inmune humano.⁶⁶ La profilaxis preeposición es recomendada para personas con alto riesgo para la exposición a la enfermedad como: veterinarios, espeleólogos, laboratoristas, personas que manejan animales; deben recibir profilaxis con VHCD, tres inyecciones intramusculares o tres dosis intradérmicas de 0.1 mL los días 0, 7 y 28.^{8,9,67,68}

Existen referencias en las que se ha utilizado un protocolo llamado Milwaukee con el que se ha tratado la rabia en una paciente de 15 años de edad que fue mordida por un murciélagos *Desmodus rotundus* en el índice izquier-

do. Dicho tratamiento consistía en inducir a la paciente a un coma terapéutico con midazolam y ketamina. Después se le administró fenobarbital y drogas antivirales como la ribavirina y amantadina, mientras se esperaba que su sistema inmunológico produjera anticuerpos que atacaran el virus y después de siete días fue retirada del coma terapéutico inducido, después de 31 días se le realizaron estudios saliendo negativos para el virus de la rabia. Este protocolo ha sido utilizado por otros sin obtener resultados alentadores en los que los pacientes hayan salido con vida.^{16,69}

El tratamiento del cuadro clínico establecido está encaminado a los cuidados intensivos para apoyo cardiovascular y respiratorio,⁷⁰ siendo los principales problemas clínicos: hipoxia, arritmias, desequilibrio hidroelectrolítico, hipotensión y edema cerebral. Algunas medidas específicas han sido infructuosas como el uso de antivirales^{30,71} e interferón.^{29,41} La recuperación de la rabia clínica es posible y requiere un manejo interdisciplinario.

REFERENCIAS

1. Hildreth E. Prevention of rabies. *Ann Int Med* 1963; 58: 883-97.
2. Hankins DG, Rosekrans JA. Overview, prevention, and treatment of rabies. *Mayo Clinic Proc* 2004; 79: 671-6.
3. Jiménez A, Torres JL, López S. Situación epidemiológica de la rabia a nivel mundial y en México. *Enfermedades infecciosas y microbiología* 1996; 16(1): 29-38.
4. Navarro AMV, Bustamante NJ, Santo AS. Situación actual y control de la rabia en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2007; 24(1): 46-50.
5. Campillo CS, Cota-Mujica C. La rabia humana en México. *Gac Med Mex* 1980; 116: 517-23.
6. Gómez JA. La rabia: ¿una historia de nunca acabar? *Neurología* 2006; 21(4): 169-70.
7. Carrada TB. Visión nueva de un mal milenario. *Rev Mex Patol Clin* 2004; 51(3): 153-66.
8. Corey L. Rabia, enfermedades por Rabdovirus y por agentes del tipo Marburg. En: Harrison: Principios de Medicina interna. 13a Ed. Interamericana; 1994, Cap. 158, p. 966-70.
9. Mann J. Immunization against rabies pre-and postexposure. En: Winkler WG (ed.). *Rabies concepts for medical professionals*. Miami: Merieux, Inst; 1984, Cap.7, p. 51-8.
10. Atanasio P, Gamet A. Rabies. En: Vinken PJ, Bruyn GW (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*. North Holland, Amsterdam; 1978, Vol. 3, p. 235-71.
11. Valdez A. Diagnóstico clínico de la rabia en el perro. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 375-7.
12. Higuera F. Aspectos generales de la rabia en México. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 379-83.
13. Kaplan M. Epidemiology of rabies. *Nature* 1969; 221: 421-5.
14. Haider S. Rabies: old disease, new challenges. *CMAJ* 2008; 178(5): 562-3.
15. Hattwick M, Rubin R. Postexposure rabies prophylaxis with human rabies immune globulin. *JAMA* 1974; 227: 407-10.
16. McDermid RC, Saxinger L, et al. Human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. *CMAJ* 2008; 178(5): 557-61.
17. Epidemiological Bulletin/PAHO 2000; Vol. 21, No. 3.
18. <http://siepi.panaftosa.org.br/Painel.aspx>
19. Houff S, Burton R. Human to human transmission of rabies virus by corneal transplant. *New Engl J Med* 1979; 300: 603-4.
20. Conomy J, Leibovitz A. Airbone rabies encephalitis demonstration of rabies virus in human central nervous system. *Neurology* 1977; 27: 57-69.
21. Escobar A, Ramírez R, Hernández-Pagaza R, Rivera L. Manifestaciones clínicas y neropatológicas de la rabia. Estudio de cinco casos. *Gac Med Mex* 1980; 116: 523-8.
22. Fox S. New form of rabies. *Infect Med* 1997; 14(8): 293, 612.
23. Murphy F. The rabies virus and pathogenesis of the disease. En: Winkler WG (ed.). *Rabies concepts for Medical Professionals*. Miami: Merieux, Inst; 1984, Cap. 2, p. 11-6.
24. Atanasiu P. El virus de la rabia. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 345-50.
25. Miller A, Nathanson N. Rabies: Recent advances in pathogenesis and control. *Ann Neurol* 1977; 2: 511-9.
26. Lents T, Burrage T. Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor? *Science* 1982; 215: 182-4.
27. Weiner L, Fleming J. Viral infections of the nervous system. *J Neurosurg* 1984; 61: 207-24.
28. Ross E, Armentrout S. Myocarditis associated with rabies. *New Engl J Med* 1962; 266: 1087-9.
29. Fenge P, Postic B. Protection of Rabbits against experimental rabies by poly-I-Poly C. *Nature* 1970; 226: 171-2.
30. Maton P, Pollard J. Human rabies encephalomyelitis. *Br Med J* 1976; 1: 1038-40.
31. Johnson R. Viral infections of the nervous system. N.Y.: Raven Press; 1982, Cap.7, p. 159-68.
32. Macrae A. Rabies. *Br Med J* 1973; 1: 604-6.
33. Hummeler K, Koprowski H. Investigating the rabies virus. *Nature* 1969; 221: 418-21.
34. De Brito T, Araujo M. Ultrastructure of de Negri Body in human rabies. *J Neurol Sci* 1973; 20: 363-72.
35. García-Tamayo J, Avila-Mayor A. Rabies virus neuronitis in humans. *Arch Path* 1972; 94: 11-5.
36. Rengell F. Envío de especímenes al laboratorio y técnicas de exámenes para el virus de la rabia. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 385-94.
37. Adams JH. Virus diseases of the nervous system. En: Blackwood W, Corsellis JAN (eds.). *Greenfield's Neuropathology*. London: Arnold; 1976, Chapt. 8, p. 308-10.
38. Johnson K, Swoveland P. Rabies. En: *Neurologic Clinics*. Philadelphia, Pa.: WB Saunders; 1984, Vol. 2, p. 255-65.
39. Hattwick M, Weiss T. Recovery from rabies. *Ann Int Med* 1972; 76: 931-42.
40. Warrell D, Davidson N. Pathophysiologic studies in human rabies. *Am J Med* 1976; 60: 180-90.
41. Bernard KW. Clinical rabies in humans. En: Winkler WG (ed.). *Rabies concepts for medical professionals*. Miami: Merieux Institute; 1984, Cap. 5, p. 45-50.
42. Wilson J. Presenting features and diagnosis of rabies. *Lancet* 1975; 2: 1139-40.
43. Turner G. Human diploide cells strain rabies vaccine. *Lancet* 1976; 1: 1379-81.
44. Derakshan I. Light-microscopical diagnosis of rabies. *Lancet* 1978; 1: 302-3.
45. Johnson K, Swoveland P. Diagnosis of rabies by immunofluorescence in trypsin-treated histologic sections. *JAMA* 1980; 244: 41-3.
46. Fekadu M, Smith J. Laboratory diagnosis of rabies. En: Winkler WG (ed.). *Rabies concepts for medical professionals*. Miami: Merieux, Inst; 1984, Cap. 5, p. 37-43.
47. Bryceson A, Greenwood B. Demonstration during life of rabies antigen in humans. *J Infect Dis* 1975; 131: 71-4.
48. Trimarchi C. Rabies diagnosis and laboratory science. NYS Department of Health, Rabies Laboratory.
49. Fenichel G. Neurological complications of immunization. *Ann Neurol* 1982; 12: 119-28.
50. Cohen S, Gardner S. A case of rabies in man: some problems in diagnosis and management. *Br Med J* 1976; 1(6017): 1041-2.
51. Corey L, Hattwick M. Treatment of persons exposed to Rabies. *JAMA* 1975; 232: 272-6.
52. Geyer R, Sastry L. Human rabies Montana and Washington, 1997, Centers for Disease Control. *MMWR* 1997; 46(33): 770.
53. <http://www.paho.org/English/HCP/HCV/ZNS/rabia.htm>

54. Doege T, Northrop R. Evidence for an apparent rabies infection. *Lancet* 1974; 2: 826-9.
55. Appedbaum E, Greenberg M. Neurological complications following antirabies vaccination. *JAMA* 1953; 151: 188-91.
56. Lombardo L. Complicaciones de la vacuna antirrábica. *Gac Med Mex* 1980; 116: 528-31.
57. Fuenzalida E. Consideraciones sobre la vacuna en cerebro de ratón lactante. *Salud Pub Mex* 1954; 16: 443-50.
58. Heed J. Inmunización humana con vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 469-80.
59. Escobar A, Ledesma de Dauzón F, Romero C. Meningoencefalomieltitis por vacunación antirrábica con vacuna preparada en el cerebro de ratón lactante. *Gac Med Mex* 1979; 115: 363-8.
60. Ajjan N, Sudebot J. Intradermal immunization with rabies vaccine. *JAMA* 1980; 244: 2528-31.
61. Garner W, Jones D. Problems associated with rabies preexposure prophylaxis. *JAMA* 1976; 235: 1131-2.
62. Rubin R, Hattwick M. Adverse reactions to duck embryo rabies vaccine. *Ann Int Med* 1973; 78: 643-9.
63. Atanasiu P. Consideraciones sobre los nuevos tipos de vacunas antirrábicas. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 437-41.
64. Bahmanyar M, Fayaz A. Successful protection of humans exposed to rabies infection. *JAMA* 1976; 236: 2751-4.
65. Turner G, Aoki F. Immunogenicity and acceptability of a human diploid-cell culture rabies vaccine in volunteers. *Lancet* 1975; 1: 660-2.
66. Atanasiu P, Fuenzalida E. El suero antirrábico. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 465-7.
67. Anderson L, Wuinkder W. Profilaxis for persons in contact with patients. *New Engl J Med* 1980; 302: 967-8.
68. Tierkel E, Sikes K. Preexposure prophylaxis against rabies. *JAMA* 1967; 201: 91-4.
69. Willoughby RE Jr, Tieves KS, et al. Survival after treatment of Rabies with induction of Coma. *NEJM* 352(24): 2508-14.
70. Gode G, Raju A. Intensive care in rabies therapy. *Lancet* 1976; 2: 6-8.
71. Jáuregui-Álvarez P. Quimioterapia del virus de la rabia en cultivos de tejidos. *Gac Med Mex* 1982; 118: 379-87.
72. Atanasiu P. Patogenia de la rabia. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 357-60.
73. Báez M. La intervención de la vacunación antirrábica, obra cumbre de Pasteur. *Salud Pub Mex* 1973; 16: 337-44.
74. Cohen C, Sartorius B, Sabetta C, Zulu G, Paweska J, Mogoswane M, et al. Epidemiology and molecular virus characterization of reemerging rabies, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(12): 1879-86.
75. Cox H. Rabies: Laboratory diagnosis and postexposure to Rabies. *JAMA* 1975; 232: 272-6.
76. Rengell F. Vacunas antirrábicas: aplicación, indicaciones y resultados. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 489-503.
77. Rengell F. Patología y patogenia de la rabia. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 361-3.
78. Silvia M. Tratamiento profiláctico después de la exposición a la rabia. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 481-7.
79. Vionet A, Cerdá M. Patología de la rabia. *Salud Pub Mex* 1974; 16: 365-73.



Correspondencia: Dr. Leonardo Llamas López
Correo electrónico: llamli@prodigy.net.mx