

## Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **51**  
Volume

Número **3**  
Number

Julio-Septiembre **2004**  
July-September

*Artículo:*

**Rabia:**




**Visión nueva de un mal milenario**

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

# Rabia:

## Visión nueva de un mal milenar

**Palabras clave:** Rabia, *Lyssavirus*, epidemiología en México, diagnóstico, prevención.

**Key words:** Rabies, *Lyssavirus*, epidemiology in Mexico, diagnosis, prevention.

Recibido: 15/01/2004  
Aceptado: 13/02/2004

Teodoro Carrada-Bravo\*

\* Jefe de Educación Médica e Investigación. Hospital General de Zona de Medicina Familiar No. 2. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:  
Dr. Teodoro Carrada-Bravo  
Calzada de los Rincones No. 694, Colonia Las Plazas C. P. 36670,  
Irapuato, Guanajuato, México. E-mail: teocamx@yahoo.com.es  
Tel. 01 (462) 62 5 17 46

### Resumen

La rabia es una encefalitis viral aguda, progresiva e incurable. Los agentes causales son los ARN virus de la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus*. Los mamíferos reservorios son los *Carnivora* y los *Chiroptera*, pero a nivel mundial los perros representan el principal riesgo para la salud. La transmisión viral ocurre por la mordedura de un animal; si el virus es depositado dentro de la herida, hay un acarreo centripeto al sistema nervioso central; pero cuando el virus comienza a multiplicarse, la puerta de salida más importante son las glándulas salivales. Hasta la fecha, no se ha demostrado la existencia de "portadores" de importancia epidemiológica. Aunque el periodo de incubación es variable de uno a tres meses, el inicio de la enfermedad después de una exposición se ha medido en pocos días o años incluso. La rabia deberá sospecharse en aquellos pacientes con antecedentes de mordedura de animal, parestesias o dolor en el sitio de la mordedura, hidrofobia, delirio, agitación. Aproximadamente la quinta parte de los enfermos muestran la rabia paralítica o "forma muda". La patogenia no ha sido totalmente aclarada. Los cuidados generales se han reducido a sólo medidas paliativas; por tanto, el enfoque médico actual descansa principalmente en la prevención de la exposición y en las intervenciones antes del inicio clínico. La profilaxis integral implica tratamiento de la herida, administración de vacunas y uso de la inmunoglobulina antirrábica. Ciertamente, la rabia canina puede ser eliminada. Con el uso de las nuevas tecnologías de vacunación se ha logrado abatir la rabia silvestre en gran medida; sin embargo y a pesar del gran avance tecnológico del siglo pasado, la rabia es todavía un mal "descuidado", y

### Summary

Rabies is an acute, progressive, incurable viral encephalitis. The causative agents are neurotropic RNA viruses in the family *Rhabdoviridae*, genus *Lyssavirus*. Mammalian reservoirs include the *Carnivora* and the *Chiroptera*, but rabid dogs still pose the greatest hazard worldwide. Viral transmissions occurs mainly via animal bite, and once the virus is deposited in peripheral wounds, centripetal passage occurs towards the central nervous system. After viral replication, there is centrifugal spread to major exit portals, the salivary glands. The epidemiological significance of any host "carrier" state remains highly speculative. Although incubation periods average 1-3 months, disease occurrence days or years after exposure has been documented. Rabies should be suspected in patients with a concomitant history of animal bite and paresthesiae or pain near the exposure site, hydrophobia, delirium and agitation. About a fifth of patients present a paralytic or dumb form. Pathogenetic mechanisms remain poorly understood, and current care entails palliative measures only. Current medical emphasis relies heavily on prevention of exposure and intervention before clinical onset. Prophylaxis encompasses thorough wound treatment, vaccine administration, and inoculation of rabies immunoglobulin. Canine rabies can be eliminated, and application of a new vaccine technologies permits significant disease control among wildlife species. Nevertheless, despite much technical progress in the past century, rabies is a disease on neglect and presents a modern public-health conundrum. The aim of this review is a re-examination of rabies epidemiology in Mexico, diagnosis, prevention and effective dog's rabies control.

su manejo es un moderno pantanal de la salud pública. El objetivo de esta revisión es revalorar la epidemiología de la rabia en México, el diagnóstico, la prevención y el control efectivo de la rabia canina.

## Introducción

Aunque se han usado muchas modalidades terapéuticas e intervenciones clínicas muy sofisticadas, la rabia humana mantiene la distinción de seguir siendo la enfermedad infecciosa con la tasa de letalidad más alta.<sup>1,2</sup> En México, la rabia silvestre es enzoótica en los vampiros hematófagos (*Desmodus rotundus*) y otros murciélagos, los coyotes (*Canis latrans*), los zorros (*Urocyon cinereoargenteus*), los zorrillos (*Mephitis mephitis*) y mapaches (*Procyon lotor*), y posiblemente en otros mamíferos salvajes. Su presencia se ha establecido en casi todas las áreas pobladas del país, habiendo cobrado un tributo pesado y doloroso a la economía agrícola y la salud pública, con daños importantes al ganado y a la fauna silvestre. A pesar de todo

esto, no es una enfermedad con la cual “hayamos aprendido a convivir”.<sup>3-6</sup> El desenlace fatal, los espantosos sufrimientos y el horror al modo de morir han hecho sea uno de los males más temidos del hombre y de los perros domésticos. En este trabajo, se presenta la revaloración crítica de esta infección reemergente, las bases del diagnóstico y de las medidas preventivas que hoy recomiendan los expertos.<sup>7</sup>

## Biología y patogenia

Los *Lyssavirus*, agentes patógenos del orden *Mononegavirales*; familia *Rhabdoviridae* tienen la forma de un proyectil (figuras 1 y 2), longitud de 180 nm y diámetro de 75 nm, en promedio. El interior del virión lleva la nucleocápside (NC) helicoidal com-

Cuadro I. Miembros conocidos del género *Lyssavirus*.

Genotipo	Serotipo*	Reservorios
Rabia clásica (VRAC)	1**	Se ha encontrado en perros y otros carnívoros, en los 5 continentes, y en los vampiros de América Tropical.
Murciélago-Lagos (VMLAG)	2	Enzoótica en murciélagos frugívoros del África, no se han notificado casos humanos.
Mokola (MOK)	3	Murciélagos insectívoros y roedores en ciertas partes de África, pocos casos en animales domésticos, y dos casos humanos conocidos.
Duvenhague (DUVH)	4	Murciélagos insectívoros. Casos humanos identificados en Sudáfrica, Senegal y Zimbabwe.
1-Murciélago-europeo (VME-1)	5	Murciélago insectívoro europeo, <i>Eptesicus serotinus</i> .
2-Murciélago-europeo (VME-2)	6	Murciélagos insectívoros, <i>Myotis dasycneme</i> .
Murciélago-australiano (VMA)	7	Presente en los “zorros voladores” de Queensland. Se ha encontrado en 2 casos humanos, con periodos de incubación muy largos.

\* Seis de los serotipos se han encontrado en murciélagos de África, Europa y Australia.  
 \*\* La rabia clásica tiene su reservorio principal en perros domésticos, zorros, coyotes, chacales, mofetas, además de las especies de vampiros del género *Desmodus*, y numerosos murciélagos no-hematófagos.

Fuente: Modificado de Carrada-Bravo T. (Citas 4, 5).

**Cuadro II.** Los genes de los *Lyssavirus* y sus productos.

Genes virales	Sinónimo	Tamaño KD	Funciones
NC nucleocápside	–	50	
NE no-estructural	M <sub>1</sub> , P	40	Genera la proteína estructural, la cual es fosforilada por las cinasas del hospedador y se une a L.
M matriz	M <sub>2</sub>	26	Sirve para ensamblar y facilitar la gemación del virión, y en concertación con la GP se “pega” al receptor celular del hospedador.
GP glicoproteína	–	65	Es el antígeno más superficial, induce la síntesis de anticuerpos neutralizantes.
L. grande (large)	–	160-190	Es la polimerasa del ARN dependiente de ARN, se necesita para transcribir la cadena única de sentido negativo, y forma un complejo con la NE.

puesta de 30 a 35 hélices, y miden 4.2 a 4.6 nm, cada una. La nucleocápside está envuelta por la membrana matriz (M) lipoproteica de 7.5 a 10.0 nm de espesor y, sobre la cara más superficial, “encajan” los peplómeros de glicoproteína (GP), excepto en la porción roma de la partícula.<sup>8,9</sup> Actualmente se reconocen siete genotipos (*figura 3*), todos adaptados para replicarse en el encéfalo de los mamíferos, aunque las especies más afectadas son los *Chiroptera* o murciélagos<sup>10,11</sup> (*cuadro I*).

El genoma viral de ARN es monocatenario y de sentido negativo, con masa de 4.6 x 10<sup>3</sup> kD, capaz de codificar cinco genes-polipéptidos, monocistrónicos<sup>12</sup> (*cuadro II*). Al fosforilarse la nucleoproteína se regula la replicación del ARN-viral; este compuesto es inmunogénico, participa también en el cambio transcripcional del gene hacia la generación del ARN de sentido positivo.

Las glicoproteínas (GP) son microprotuberancias (spikes) superficiales y funcionan como ligandos del receptor celular, la variabilidad de este antígeno (Ag) explicaría las diferencias entre los serotipos de *Lyssavirus* conocidos e inducen la formación de anticuerpos (Ac) neutralizantes.<sup>13</sup> Cuando por una mutación se sustituye la glutamina o isoleucina en la porción 333 por arginina (*arg*), se modifica la virulencia de la cepa; el residuo *arg* es esencial para la fusión de la envoltura viral con la neurona del hospedador, y algunos otros cambios

físicoquímicos de la glicoproteína suelen incrementar la inmunogenicidad.<sup>14</sup>

La unión selectiva del virión a la membrana neuronal se realiza por medio de un gangliósido y por otros medios, como lo es la molécula de adhesión CD 56; aunque a nivel muscular el virus se une al receptor de ácido nicotínico-acetilcolina (*ania*) y se internaliza por endocitosis,<sup>15</sup> es decir, se forma una microfosa que se funde con el lisosoma, y la nucleocápside liberada escapa en el citosol. Adviértase que la envoltura lipoproteica del virión o peplos es de origen celular, y sobre ella se insertan las proteínas de la membrana matriz lipoproteica y glicoproteínas.<sup>16</sup>

El virus rábico no tolera el pH debajo de 3.0 ni arriba de 11.0; es inactivado también por la luz ultravioleta, la luz solar, la desecación o la exposición al formaldehído, la tripsina, la  $\beta$ -propionolactona y los detergentes.<sup>6</sup> El antígeno de la nucleocápside induce la síntesis de anticuerpos fijadores del complemento, y en el laboratorio se producen reactivos de inmunofluorescencia (IF), muy sensibles y específicos, sumamente útiles para confirmar el diagnóstico etiológico<sup>17</sup> (*figura 4*).

A través de una mordedura, el virus penetra en la piel, o bien los aerosoles infectantes atraviesan las mucosas. La replicación inicial ocurre en el músculo estriado más cercano al punto de inoculación (*figura 5*); los viriones llegan a los husos neu-

romusculares de las terminaciones nerviosas sensitivas y amielínicas<sup>6</sup> (*figura 6*). A continuación, el virus viaja probablemente en el axoplasma de los nervios periféricos, en dirección centrípeta, hasta llegar a la médula espinal, y se multiplica principalmente en la sustancia gris del encéfalo invadido<sup>18,19</sup> (*figura 7*). Finalmente, se propaga por los nervios vegetativos hacia las glándulas salivales, riñones, pulmones, corazón, músculo-esquelético y piel. Cuando el germen se ha replicado abundantemente en las células acinares mucinógenas (*figura 8*), en la trompa del perro afectado de rabia furiosa, la infección, por medio de la saliva, puede ser transmitida al hombre o a otro animal.<sup>20</sup>

En el estudio neuropatológico se ha descrito lesión isquémica y necrosis de la corteza cerebral, picnosis y neuronofagia, así como infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perigial y de los espacios de Virchow-Robin.<sup>21,22</sup> El hallazgo histológico más característico es la demostración de los cuerpecillos de Negri (CUNE) de inclusión intracitoplásmica, acidófilos, miden 10 nm, (*figuras 9 y 10*) formados por una matriz fibrilar fina con viriones periféricos, distribuidos en el asta de Ammon, la corteza cerebral, el hipotálamo, las células de Purkinje del cerebelo y los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal. Los cuerpecillos de Negri fueron encontrados en 71% de 49 casos investigados en el *Armed Forces Institute of Pathology*, pero su ausencia no excluye el diagnóstico de tal enfermedad.<sup>23-26</sup>

## Epidemiología

La rabia es una zoonosis, y los casos en los humanos son un reflejo de la distribución local o regional en las diversas especies de mamíferos, y del grado de exposición frente a los animales infectados. La rabia existe en todos los continentes excepto en la Antártida; se ha notificado su existencia en más de 106 países, habiendo sido causada principalmente por los perros (54%), otros mamíferos terrestres (42%) y los murciélagos (4%).<sup>27</sup>

En Australia se aisló un *Lyssavirus* endémico en la región de Ballina en Queensland, que infectaba a las "zorras voladoras" *Pteropus sp.*, generándoles encefalitis,<sup>28</sup> y pudo ser prevenido por medio de las vacunas antirrábicas estándar.<sup>29</sup>

En las Américas, el virus rábico se mantiene endémicamente a través de los ciclos siguientes: urbano (perros-gatos) (*figuras 11, 12 y 13*), silvestre (coyote, zorrillo, mapache y mangosta, entre otros) y el derrienge o rabia parálitica de los bovinos transmitida principalmente por el vampiro hematófago de patas pelonas (*Desmodus rotundus*)<sup>30,31</sup> (*figuras 14 y 15*).

La rabia canina es problema mexicano ancestral. La primera epizootia se registró en la ciudad de México en 1709, favorecida por la abundancia de perros callejeros, y se diseminó al ganado y a los humanos.<sup>32</sup>

En el periodo 1983–1988, en la República Mexicana se registraron 462 casos de rabia humana, promedio anual 71 casos, tasa 0.9 x 10<sup>6</sup> habitantes. El perro era el reservorio transmisor principal con 374 (87.8%) casos (*figura 17*), los murciélagos en segundo lugar con 36 (8.5%), seguidos por los gatos domésticos con siete (1.7%) y los zorrillos o mofetas con seis (1.5%); 70.22% de los casos humanos se registraron en las comunidades rurales con menos de 10,000 habitantes y sólo 65 (15%) de los pacientes rabiosos recibieron tratamiento vacunal, incompleto o tardío.<sup>5</sup> Adviértase que el número de personas mordidas en este lapso de cinco años fueron 661,527 (promedio anual de 110,255) y que los más agredidos fueron los niños de entre cuatro y 11 años de edad,<sup>5,33</sup> principalmente en la cara (*figuras 18 y 19*).

En el decenio 1990–1999, hubo 310 casos de rabia humana notificados (*figura 20*), pero la incidencia disminuyó de 72 en 1990 a sólo nueve en 1999 (Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud de México).

En el periodo 1993–1999, se investigaron detalladamente los casos de animales confirmados por estudios de laboratorio (*cuadro III*); se registraron

**Cuadro III.** Epidemiología de la rabia en la República Mexicana casos animales confirmados por inmunofluorescencia 1993-1999.

Perros domésticos		Especie de animal transmisor Vampiro hematófago**		Zorrillo***	
Especie mordida	Casos	Especie atacada	Casos	Especie mordida	Casos
Humanos	19	Humanos	1	Humanos	1
Perros	64	Perros	1	Perros	4
Bovinos	12	Bovinos	23	Bovinos	13
Varios otros*	7*	Varios*	2	Varios*	18
Totales	92		27		37

\* Incluye equinos, porcinos, caprinos y felinos.  
 \*\* *Desmodus rotundus*, especie de predominio tropical.  
 \*\*\* *Mephitis mephitis*.

Fuente: Modificado de cita 34.

93 casos caninos, 27 transmitidos por mordeduras de vampiros hematófagos y 37 por los zorrillos *Mephitis mephitis*.<sup>34</sup> En otros estudios se enfatizaba la importancia creciente de los murciélagos como agentes transmisores de la rabia.<sup>35,36</sup> En la *figura 21* se resumen los ciclos de transmisión de la rabia en la república mexicana.

Las primeras experiencias de vacunación canina exitosas se dieron en 1968, en el Distrito Federal y en 12 ciudades de la frontera norte de México. En la década de los 90, se dispuso de una vacuna antirrábica canina de calidad y se intensificó la vacunación perruna masiva y gratuita (*figura 22*). Con esta estrategia se redujeron los casos caninos de 3,049 en 1990 a sólo 317 en 1999, pero lo más trascendente: los casos humanos se abatieron drásticamente a sólo tres confirmados por laboratorios en 1999 (*figura 23*). Además, estaba en marcha el programa de crear los centros antirrábicos municipales, esterilizar las mascotas y sacrificar a los perros no deseados o callejeros.<sup>37</sup>

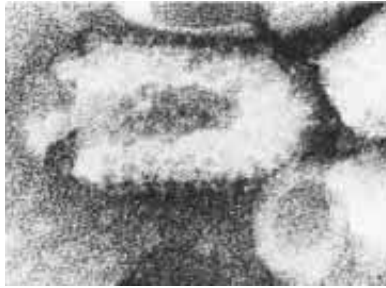
## La rabia humana

La probabilidad de sufrir rabia dependerá de la localización y gravedad de las mordeduras y de la

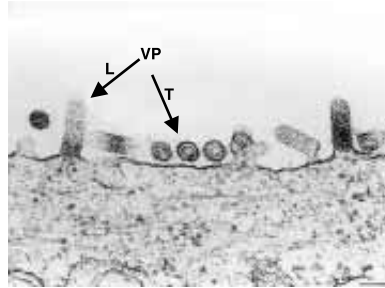
concentración del virus en la saliva del animal agresor. Las mordeduras sangrantes sobre la cara, las manos o el cuello, o las heridas múltiples, son de peor pronóstico; pero en el caso de los murciélagos rabiosos, el riesgo es grande aunque la herida sea pequeña o invisible, debido a la capacidad de tales *Lyssavirus* de replicarse en la dermis y la epidermis, incluso.

El periodo de incubación ha variado de uno a dos meses (rango: siete días a seis años). Los más largos de 27 meses a seis años se asociaron con el *Lyssavirus* australiano.<sup>39</sup> Los síntomas prodrómicos suelen ser vagos e inespecíficos; pero la existencia de dolor o adormecimiento sobre la herida, que luego se extiende a todo el miembro afectado, puede ser indicador clínico de la rabia.<sup>40</sup>

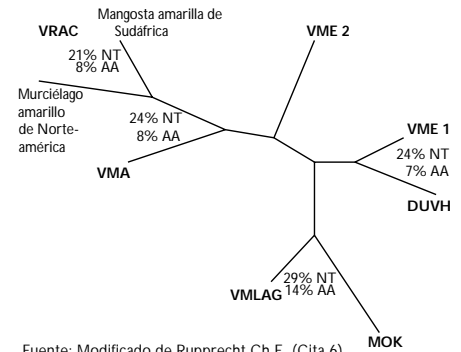
Dos tercios de los enfermos con rabia clásica tienen encefalitis (rabia furiosa) (*figuras 24 y 25*) y sólo un tercio comienza con parálisis (rabia muda); los primeros mueren en cinco a siete días y el segundo grupo en dos semanas.<sup>41</sup> El síntoma más temprano es la hiperactividad motora, agravada por el miedo, el ruido, la sed y otros estímulos, además de fiebre, espasmos fóbicos inspiratorios, y nivel de conciencia muy cambian-



**Figura 1.** Microfotografía electrónica del virus rábico, tiene la forma de bala. Tinción negativa de ácido fosfotúngstico x 80,000.

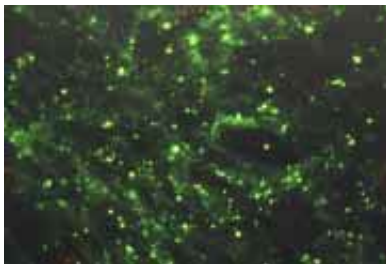


**Figura 2.** Corte transversal de una célula de neuroblastoma infectada con el virus de la rabia. Sobre la membrana se observan viriones (VP) cortados longitudinalmente (L) o transversalmente (T). Microscopía electrónica de transmisión (MET) x 40,000.



Fuente: Modificado de Rupprecht Ch E, (Cita 6)

**Figura 3.** Con técnicas de análisis genético antigénico, se han separado 7 genotipos de *Lyssavirus*: VRAC = rabia clásica, virus de las zorras voladoras de Australia (VMA), Lagos (VMLAG), Mokola (MOK), Duvenhage (DUVH), Murciélago-europeo 1 (VME-1), Murciélago-europeo 2 (VME-2).



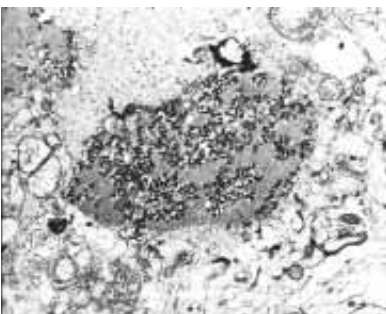
**Figura 4.** La nucleocápside inyectada en conejos de laboratorio induce la síntesis de inmunoglobulinas específicas, que se pueden marcar con fluoresceína. Da focos brillantes "como cielo estrellado", sobre fondo verde manzana. Inmunotinción fluorescente directa (IFD) del Ag-rábico.



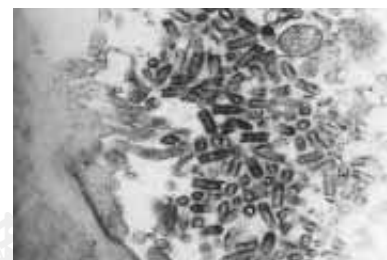
**Figura 5.** Después de la mordedura, el virus rábico se multiplica localmente en el músculo estriado del animal infectado, en esta etapa es factible la profilaxis. Tinción IFD x 500.



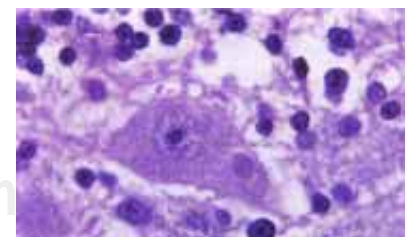
**Figura 6.** El virión rábico invade los huesos fusiformes en la unión neuromuscular. El Ag-viral se hace visible en las terminaciones nerviosas amielínicas. Tinción IFD x 500.



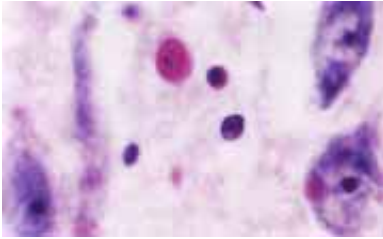
**Figura 7.** Corte ultraestructural del encéfalo humano, de un niño con rabia furiosa. Se observa una matriz fibrilar y varias partículas "en proyectil" características de los *Lyssavirus* x 25,000.



**Figura 8.** Microscopía electrónica de transmisión. Corte muy fino incluido en epón, de la glándula salival de un zorrillo *Mephitis sp* rabioso. Obsérvese la gran cantidad de *Lyssavirus* dentro de los acinos glandulares x 65,000.



**Figura 9.** Virus rábico dentro de la célula de Purkinje. El cuerpo de Negri, acidófilo, intracitoplásmico es de forma ovoide. Tinción de Lendrum x 1,000.



**Figura 10.** Cuerpo de Negri ovoide y de color rojo, con pequeños granulillos azurófilos en su interior, encontrado en el encéfalo de un niño con rabia. Tinción de Mann x 1,500.



**Figura 11.** El perro doméstico no vacunado, es el principal reservorio de la rabia urbana, y suele excretar los virus por la saliva.



**Figura 12.** Zorro Gris americano de la especie *Urocyon cinereoargenteus*, este animal rabioso atacó a 2 trabajadores henequeneros en una hacienda cercana a Mérida, Yucatán, uno de ellos falleció por rabia furiosa.



**Figura 13.** Los gatos domésticos rabiosos, suelen causar heridas profundas y múltiples. Este gato mordió a un adulto y tres niños. Uno de los pequeños falleció de rabia furiosa.



**Figura 14.** El vampiro hematófago de patas pelonas *Desmodus rotundus*, especie tropical, suele transmitir la rabia paralítica al ganado y a los humanos. Foto del vampiro sano.



**Figura 15.** El vampiro rabioso y paralítico es incapaz de volar, o vuela erráticamente. En México esta especie es de gran importancia epidemiológica.



**Figura 16.** La rabia furiosa canina fue representada gráficamente en Persia Antigua y en Europa Medieval, pero en México el primer brote enzoótico se registró en la Nueva España a comienzos del siglo XVIII.



**Figura 18.** Niña de Ciudad Juárez, Chihuahua, recibió múltiples mordeduras sobre la cara, no recibió suero y tuvo sólo 4 dosis de vacuna antirrábica tipo fuenzalida, falleció con rabia furiosa.

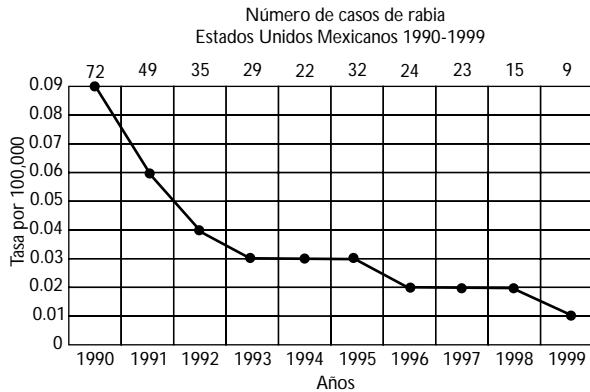
**Figura 17.** Perro rabioso con parálisis en los cuartos posteriores, este animal no-vacunado, mordió a 9 niños y uno de ellos murió de rabia.



**Figura 19.** Mordedura de perro infectada, se observó en un niño de 10 años de México, D.F., quien falleció con rabia paralítica.





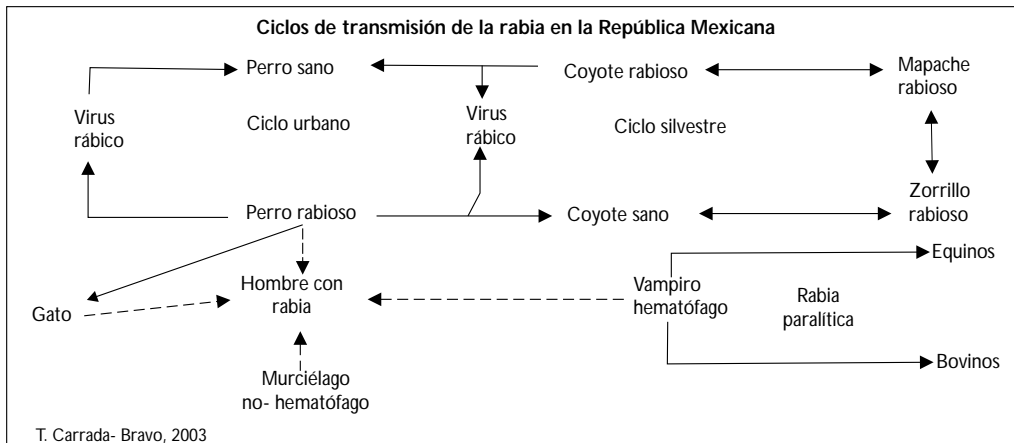


**Figura 20.** Se demuestra la disminución decenal, progresiva, de la rabia humana, casos notificados por el Sistema Nacional de Salud (Dirección General de Epidemiología, SSA).

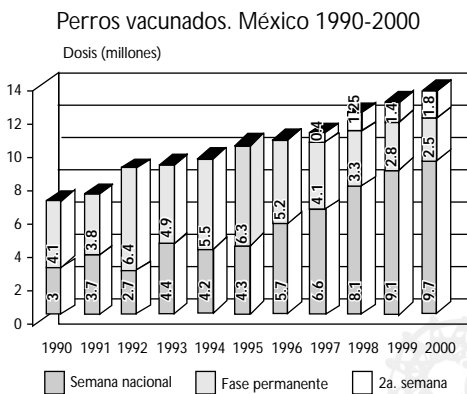
te, con periodos de agitación (*figura 26*) o depresión, deterioro mental progresivo y coma.

La hidrofobia y la aerofobia se acompañan de signos faciales, de dolor y sufrimiento intensos, hiperventilación y, a veces, hay opistótonos franco.

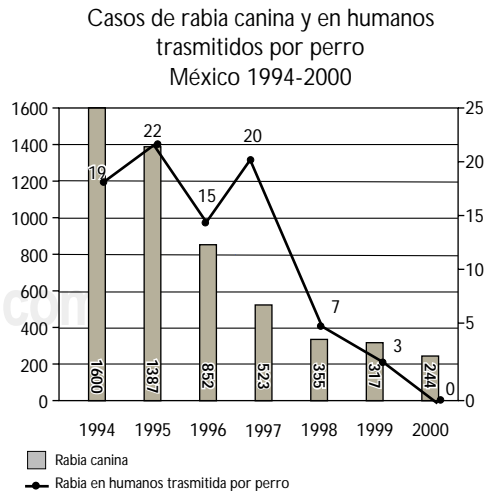
En algunos pocos enfermos se ha descrito anisocoria, piloerección, sudoración excesiva, priapismo, eyaculación espontánea y convulsiones en fase preterminal. Clínicamente, este cuadro es muy semejante a las encefalitis causadas por el enterovirus 71, la encefalitis japonesa y por el virus *Nipah*.<sup>1</sup>



**Figura 21.** En el ciclo urbano el perro es el reservorio principal, pero en el ciclo silvestre predominan las mordeduras causadas por murciélagos y zorrillos rabiosos.



**Figura 22.** Se demuestra el incremento muy significativo de los perros y gatos domésticos vacunados. Se aplicaron  $7 \times 10^6$  dosis en 1990, y 11.5 millones en el año 2000 (Dirección General de Epidemiología, SSA).



**Figura 23.** Los casos de rabia canina y humana diagnosticados, descendieron drásticamente como resultado de la vacunación animal intensificada, con gran ahorro de recursos (Dirección General de Epidemiología, SSA).

La variedad paralítica o muda (*figura 27*) deberá distinguirse del síndrome de Guillain-Barré (SGB) como sigue: fiebre desde el comienzo de la debilidad muscular presente en uno o ambos miembros, funciones sensoriales intactas, disfunción vesical y mioedema (esto es, hinchazón temporal del músculo al percutirlo, que desaparece en pocos segundos), espasmos fóbicos sólo en

50% de los enfermos y parálisis ascendente bilateral (*figura 28*).<sup>1,42</sup>

En algunos de los enfermos mordidos por murciélagos, se dice, el dolor neuropático es más frecuente; puede haber neuralgia radicular o déficit motor y movimientos coreiformes del miembro afectado, mioclonus, ataxia, vértigo, hemiparesia, síndrome de Horner y crisis convulsivas. Muy po-

**Cuadro IV.** Susceptibilidad variable de los animales frente a la rabia.

Muy alta	Alta	Moderada	Baja
Lobos Zorros Coyotes Ratas canguro Ratas algodoneras Chacales Ratones de campo	Cricetos Zorrillos Mapaches Gatos domésticos Conejos Murciélagos* Ganado vacuno	Perros Primates	Tlacuaches ( <i>Didelphys sp</i> )
* Las especies hematófagas o vampiros son transmisores importantes, además de los murciélagos insectívoros y frugívoros infectados.			

Fuente: OMS Sexto Reporte del Comité de Expertos en Rabia. Rep Téc 523, 1973.

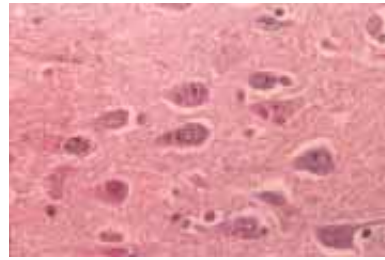
**Cuadro V.** Guía básica de profilaxis antirrábica.

Animal agresor según especies	Evaluación y disponibilidad para observación*	Recomendaciones de profilaxis posexposición
Perros y gatos. Los cachorros sin vacunar son riesgo para niños pequeños.	Aspecto saludable del animal. Se pone en observación por 10 días. Rabioso o sospechoso de tener rabia.  Se escapó o es desconocido.	La persona no debe vacunarse, a menos que el animal manifieste signos de rabia. Vacunar de inmediato, de acuerdo a la Norma Técnica de la Secretaría de Salud** Consultar con el epidemiólogo de la localidad***
Zorrillos, mapaches, zorros, murciélagos y otros carnívoros.	Considérelos rabiosos, a menos que resulten negativos en las pruebas de laboratorio.	Indicar la vacunación inmediata. Las mordeduras de murciélagos suelen ser poco aparentes, pero riesgosas.
Bovinos, roedores pequeños, conejos, liebres, castores, marmotas y ardillas.	Considerar individualmente. Las mordeduras de estos animales no requieren del tratamiento antirrábico.	Educar al público, no vacunar a la persona mordida.
* Bajo vigilancia de un veterinario experimentado, o en el Centro Antirrábico más cercano. ** Lavar las heridas con jabón al 20% y agua en abundancia. *** En los Servicios de Salud si se conocen las especies rabiosas, confirmadas por inmunofluorescencia.		

Fuente: Carrada-Bravo T. Profilaxis efectiva de la rabia, 2004.



**Figura 24.** Paciente de 16 años con rabia furiosa, presentó inquietud creciente, excitación psicomotriz y alucinaciones. Fue mordido por un perro rabioso, y no recibió ningún tratamiento protector.



**Figura 25.** El diagnóstico de rabia humana se confirmó por la demostración de cuerpos de Negri en las neuronas de la corteza gris y del hipocampo (Mismo caso figura 24). Tinción HE x 200.



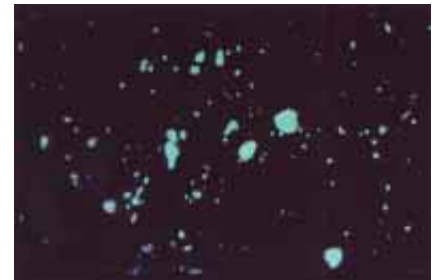
**Figura 26.** Rabia humana con hidrofobia-aerofobia registrada en un enfermo oaxaqueño de 23 años de edad, quien fue mordido por un gato rabioso. Recibió sólo 5 dosis de vacuna Fuenzalida.



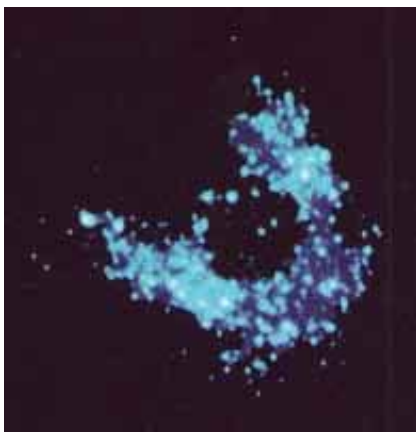
**Figura 27.** Caso infantil de rabia parálitica, con hiperventilación, sudoración y hematemesis. Este niño fue mordido por un murciélago pequeño que volaba erráticamente dentro de su habitación. No tuvo heridas aparentes y nunca recibió tratamiento preventivo.



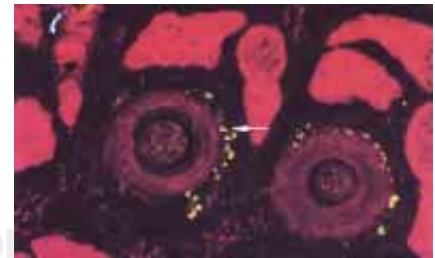
**Figura 28.** Obsérvese la cara inexpresiva de este niño con rabia muda. Fue mordido mientras jugaba con un murciélago café de aspecto insignificante que yacía caído en el corral de su casa. Nunca recibió tratamiento protector.



**Figura 29.** Frotis del hipocampo obtenido de un perro con rabia furiosa. Se observan cuerpos inmunoteñidos de color verde manzana. Técnica de IFD x 700.



**Figura 30.** Frotis del raspado corneal de un niño con rabia parálitica. Se observan cuerpos verdes positivos al antígeno rábico. IFD x 700. Esta técnica está en desuso.



**Figura 31.** Corte por congelación obtenido de la región cervical más cercana a los pelos de la cabeza. Se observa el Ag-rábico positivo alrededor de los folículos pilosos (flecha). IFA contrastada con rodamina x 250.

cos han logrado sobrevivir al feroz ataque de la fatídica enfermedad.<sup>43</sup>

## Diagnóstico

La historia clínica del enfermo no-inmunizado con hidroaerofobia y antecedente de exposición al perro rabioso, permite sospechar el diagnóstico, pero en periodo de incubación lo importante es: iniciar el tratamiento, sin demora.

Cuando los síntomas se manifiestan, es imposible distinguir la rabia de otras meningitis virales asépticas: el líquido cefalorraquídeo tiene pleocitosis (5 a 30 células/mm<sup>3</sup>), la glucosa es normal, con elevación moderada de las proteínas (menos de 100 mg/dL); la imagenología es de poca ayuda.

El método más confiable para establecer el diagnóstico es la inmunofluorescencia directa a partir del material de biopsia o de la necropsia<sup>17</sup> (*figura 29*). Durante la primera semana de la enfermedad, en los humanos, se pueden demostrar los antígenos virales en la microbiopsia del cuero cabelludo y la inmunotinción positiva se ha descrito alrededor de los folículos pilosos<sup>44</sup> (*figura 30*). La reacción de transcriptasa-polimerasa inversa en cadena permite determinar el genotipo viral y puede aplicarse incluso cuando el material cerebral está en descomposición.<sup>45,46</sup>

El método serológico de neutralización de focos fluorescentes suele hacerse positivo en el suero al sexto día de la enfermedad, 50% de los enfermos en el octavo día y 100% en el décimo quinto día. Cualquier título positivo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene valor diagnóstico, aun cuando el enfermo haya sido vacunado.<sup>47</sup> Se puede buscar también las bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo como procedimiento válido para confirmar la encefalitis rábica.<sup>1,48</sup>

## Medidas preventivas

Es recomendable vacunar a los gatos y perros domésticos. La vacuna antirrábica, bien conservada

y de buena calidad, deberá ser aplicada bajo la supervisión de un veterinario competente. En las áreas donde haya vampiros hematófagos, es recomendable vacunar al ganado.<sup>49</sup> En el *cuadro V* se demuestra que los animales tienen grados de susceptibilidad diferente frente a la rabia.

La inmunización de los animales silvestres es efectiva, con el uso de las nuevas vacunas orales. Después de cuatro años de vacunación, en Bélgica se erradicó la rabia de los zorros; del mismo modo, se podría usar para los perros silvestres o callejeros. La vacunación tipo Semple fabricada en cerebro de borrego cuesta \$ 5.0; la de cerebro de ratón lactante (tipo Fuenzalida) que se usa en México cuesta \$ 7.0; la vacuna preparada en Francia en células Vero \$ 160.0, y la de las células diploides, de importación, costaría más de \$ 500.0 (precios en dólares norteamericanos).<sup>6</sup>

La vacunación preexposición debe aplicarse a los espeleólogos, veterinarios, laboratoristas que manejan virus rábico, personas en contacto cercano con murciélagos o fauna silvestre. Se recomienda aplicarles tres dosis, los días 0, 7 y 28 por vía intramuscular 1 mL/ o por vía intradérmica 0.1 mL, con refuerzos cada dos a tres años.<sup>50,51</sup> La respuesta serológica se considera protectora cuando el título de anticuerpos neutralizantes es de 1:5 (técnica de inhibición de focos fluorescentes).<sup>52</sup> La educación sanitaria de la población y de los grupos de riesgo alto es deseable y necesaria. No es recomendable tener en el hogar carnívoros silvestres, ni se deben adoptar de la calle cachorros o perros que no estén inmunizados contra la rabia.<sup>53</sup>

Cuando la persona ha sido mordida, la primera medida es lavar la herida con agua jabonosa al 20%; si el animal permanece 10 días sin enfermarse, no hay necesidad de aplicar la vacuna. En el *cuadro V* se presenta una guía básica de profilaxis antirrábica; en caso de duda debe consultarse la Norma Técnica vigente o solicitar asesoría del personal de salud pública.<sup>54</sup>

Si el animal bajo vigilancia presenta síntomas de rabia, debe sacrificarse; si en el frotis del en-

céfalo o examen histopatológico se confirma el diagnóstico de rabia, hay tiempo suficiente para empezar la vacunación. La mujer embarazada en riesgo puede también recibir la vacunación. En caso de exposición leve, se aplicarán 14 dosis de 1 mL, una diariamente, por vía subcutánea (tipo Fuenzalida). La inmunización con vacuna de células diploides o de células Vero es de cinco dosis, los días 0, 3, 7, 14 y 30, vía intramuscular, en la región deltoidea.<sup>55-57</sup>

Cuando la mordedura está en la cara o las manos o hay heridas múltiples, debe aplicarse la vacuna más suero heterólogo (40 IU/kg peso) o inmunoglobulina humana (20 IU/kg peso). Los anticuerpos homólogos o heterólogos se infiltran en el sitio de la herida. Es ventajoso leer el instructivo del fabricante, tener siempre a la mano la Norma Técnica y, en caso de duda, remitir el paciente al epidemiólogo-infectólogo de la localidad.<sup>58-60</sup>

164

## Discusión

Aunque la información disponible sobre la rabia en México no es lo completo que se desea, es indudable que los sistemas de vigilancia epidemiológica y de vacunación canina han mejorado sustancialmente. Se mudó la vieja estrategia de vacunar a los humanos mordidos, por otra de inmunizar a los perros; se ha superado la calidad de los inmunógenos producidos en el país, pero queda aún mucho por hacer en materia de educación sanitaria. En los años venideros, será preciso reforzar la legislación sanitaria, fortalecer la investigación virológica y hacer mucho más para reducir al mínimo los sufrimientos lastimosos de las víctimas de tan temible mal.

Es conveniente y necesario renovar las instalaciones, los métodos de trabajo y la organización de los centros antirrábicos, se requiere un censo más completo y oportuno de las especies infectadas y de los mecanismos de transmisión. Dado que la rabia tiene muchos reservorios, es imposible

aspirar a erradicarla, pero sí se podría intentar vacunar a los zorrillos y otros animales silvestres, por medio de los "cebos vacunales".

Los médicos seguirán viendo casos de rabia paralítica causada por murciélagos no hematófagos, situación que dificultará el diagnóstico, puesto que las heridas cutáneas son casi imperceptibles; por ello, es útil afinar la metodología diagnóstica del laboratorio y poner al alcance de los clínicos e investigadores las herramientas más finas como la polimerasa-transcriptasa inversa en cadena.

El objetivo de esta monografía es el de motivar a los estudiosos. La rabia, aunque disminuida, permanecerá con nosotros hasta el final de los tiempos: debemos aprender a conocerla bien y a prevenirla de modo eficaz, oportuno y certero: tal es el reto del porvenir cercano.

## Agradecimientos

El autor hace manifiesto su agradecimiento al Dr. Charles e Rupprecht, del *Centers for Disease Control*, Atlanta, GA, quien me facilitó las magníficas publicaciones y documentos técnicos referentes a la epidemiología y las formas clínicas. Mis gentiles amigos Frederick A Murphy D.V.M. (virólogo); William G. Winkler D.V.M. (epidemiólogo) y Michael B, Gregg M.D. (investigador), me proporcionaron la información más reciente referente a las técnicas de laboratorio y el diagnóstico de la rabia. El Dr. George Baer (epidemiólogo veterinario) en su Curso de Avances en Rabia, excelente y de calidad excepcional, me motivó siempre a investigar en este tema importante y fascinador, todos ellos son expertos reconocidos y maestros creadores. Les reitero mi gratitud profunda, y sentimiento de gran amistad.

## Referencias

1. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: A disease of complex neuropathogenic mechanism and a diagnostic challenge. *Lancet Neurol* 2002; 1: 101-109.

2. Larraza O, Olvera-Rabiela JE, Poucel-López S. Rabia humana: Estudio clínico y anatomopatológico de 52 casos. *Patología (Mex)* 1978; 16: 59-64.
3. Carrada-Bravo T. El problema de la rabia en México. *Medicina al día, IMSS (Mex)* 1978; 21: 82-83.
4. Carrada-Bravo T. La rabia como problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; 46: 432-443.
5. Carrada-Bravo T, Barbosa-Corona JE. La rabia en la República Mexicana (1983-1988). *Pediatr Nuevo Leon (Mex)* 1991; 3: 11-20.
6. Rupprecht ChE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet* 2002; 2: 327-343.
7. Organización Mundial de la Salud. *WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies*. Ginebra, Suiza: WHO/EMC/ZOO/96.6.1-24, 1997. <http://www.who.int/emc-documents/rabies/whoemczoo966c.htm>, acceso Mayo 8-2002.
8. Wunner WH, Larson JK, Dietzschold B, Smith CL. The molecular biology of rabies virus. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl 4): S771-S784.
9. Tordo N. Characteristics and molecular biology of the rabies virus. In: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H (eds). *Laboratory techniques in rabies*. 4th ed. Ginebra, Suiza: World Health Organization 1996: 28-51.
10. Stoeckle MY. *Rhabdoviridae*. In: Mandell GM, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Nueva York: Churchill-Livingstone 1994: 1526-1527.
11. Rupprecht CE, Dietzschold B, Wunner WH, Koprowski H. Antigenic relationships of lyssaviruses. In: Baer GM. *The natural history of rabies*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991: 69-100.
12. Sokol F, Schlumberger HD, Wiktor TK. Biochemical and biophysical studies on the nucleocapsid and on the RNA of rabies virus. *Virology* 1969; 38: 651-665.
13. Coll JM. The glycoprotein GP of rhabdoviruses. *Arch Virol* 1995; 140: 827-851.
14. Seif I, Coulon P, Rollin PE, Flamand A. Rabies virulence: Effect on pathogenicity and sequence characterization of rabies virus mutations affecting antigenic site III of the glycoprotein. *J Virol* 1985; 53: 926-934.
15. Kawai A, Morimoto K. Functional aspects of *Lyssavirus* proteins. In: Rupprecht CE, Dietzschold B, Koprowski H (eds). *Lyssaviruses*. Berlin: Springfield-Verlag; 1994: 27-42.
16. Gaudin Y, Tuffereau C, Durrer P, Brunner J, Flamand A, Ruigrok R. Rabies-virus induced membrane fusion. *Mol Membr Biol* 1999; 16: 21-31.
17. Blended DC, Creech W, Torres-Anjel MJ. Use of immunofluorescence examination to detect rabies virus in the skin of humans with clinical encephalitis. *J Infect Dis* 1986; 154: 698-701.
18. Murphy FA, Bauer SP, Harrison AK, Winn WC. Comparative pathogenesis of rabies and rabies-like viruses. Virus infection and transit from inoculation site to the central nervous system. *Lab Invest* 1973; 28: 361-376.
19. Watson HD, Tignor GH, Smith AL. Entry of rabies virus into the peripheral nerves of mice. *J Gen Virol* 1981; 56: 371-382.
20. Tsiang H. Pathogenesis of the rabies virus infection of the nervous system. In: Maramorsch K, Murphy FA, Shatkin AJ (eds). *Advances in virus research*. Vol 42. New York: Academic Press, 1992: 375-412.
21. Bagoz N, Frosch M. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Presentation of a rabies case. *N Engl J Med* 1998; 339: 105-112.
22. Dupont JR, Earle KME. Human rabies encephalitis: a study of forty nine fatal cases with review of the literature. *Neurology* 1965; 15: 1023-1034.
23. Sung J, Hyano M, Mastro AR, Okagati T. A case of human rabies and ultrastructure of Negri body. *J Neuro Pathol Exp Neurol* 1976; 35: 541-559.
24. Fishbeid DB, Robinson LE. Rabies. *N Engl J Med* 1993; 329: 1632-1638.
25. Tsiang H. Evidence for an intraxonal transport of fixed and street rabies virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1979; 28: 286-299.
26. Iwasaki Y, Liu DS, Yamamoto T, Cono H. On the replication and spread of rabies virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 185-195.
27. Organización Mundial de la Salud. *World Survey of Rabies No. 32 for the Year 1996*. Ginebra, Suiza: Doc Téc WHO, 1998. Disponible en: <http://www.who.int/emc-documents/rabies/whomczdi984c.html>.
28. Speare R, Skerratt L, Foster R. Australian bat *Lyssavirus* infection in three fruit bats from North Queensland. *Commun Dis Intell* 1997; 21: 117-120.
29. Torvaldsen S, Watson T. Rabies prophylaxis in Western Australian bat *Lyssavirus*. *Commun Dis Intell* 1998; 22: 149-152.
30. Vilchis-Villaseñor J, Fernández de Castro D, Cárdenas-Lara J. La rabia en México. *Sal Pub Mex* 1966; 8: 581-592.
31. Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos-Preciado JI. Rabia. En: *Manual de infectología clínica*. 16a ed. México D.F: Méndez Ed, 2001: 297-308.
32. Carrada-Bravo T. Investigación documental de la primera epidemia de la rabia registrada en la república mexicana en 1709. *Sal Pub Mex* 1978; 20: 705-716.
33. Martínez-Medina MA. Mordeduras de perro en la infancia. Estudio epidemiológico y clínico de 118 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55: 458-462.
34. Velasco-Villa A, Gómez-Sierra M, Hernández-Rodríguez G, Juárez-Islas V, Meléndez-Félix A, Vargas-Pino F et al. Antigenic diversity and distribution of rabies in Mexico. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 951-958.
35. Carrada-Bravo T. La rabia y los murciélagos de México. *Medicina al día IMSS (Mex)* 1979; 2: 1-3.
36. Jiménez A, Garza-Escamilla S. Rabia en murciélagos insectívoros. *Infectología (Mex)* 1984; 4: 328-330.
37. Vargas-Pino F. Control de la rabia canina en México. *Bol Epidemiol (Mex)* 2001; 18 (27): 1-3.
38. Morimoto K, Patel M, Corisdeo S. Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for a newly emerging human cases in North America. *Proc Nactl Acad Sci USA* 1996; 93: 5658-5663.
39. Hanna JN, Carney IK, Smith GA. Australian bat *Lyssavirus* infection: a second human case, with a long incubation period. *Med J Aust* 2000; 172: 597-599.
40. Hemachuda T. Rabies. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds). *Handbook of clinical neurology, revised series*. Amsterdam: Elsevier Pub, 1989: 383-404.
41. Hemachuda T, Phuapradit P. Rabies. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 260-267.
42. Phuapradit P, Manatsathit, Warrell MJ, Warrell DA. Paralytic rabies: some unusual clinical presentations. *J Med Assoc Thai* 1985; 68: 106-110.
43. Arellano-Cervantes E, Ávila-Cortez FJ, Pineda-Tapia C, Mendoza-Cruz JF, Orozco-León F. Recuperación parcial de rabia humana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997; 54: 195-198.
44. Bryceon AD, Greenwood BM, Warrell DA. Demonstration during life of rabies antigen in humans. *J Infect Dis* 1975; 131: 71-74.
45. Nadin-Davis SA. Polymerase chain reaction protocol for rabies virus discrimination. *J Virol Methods* 1998; 75: 1-8.

46. Whitby JE, Johnstone P, Sillero-Zubiri C. Rabies virus in the decomposed brain of an Ethiopian wolf detected by nested reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Wild Dis* 1997; 33: 912-915.
47. Smith JS, Yager PA, Baer GM. A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. *Bull WHO* 1973; 48: 535-541.
48. Warrell MJ, Looareesuwan S, Manatsathit S. Rapid diagnosis of rabies and post-vaccinal encephalitides. *Clin Exp Immunol* 1988; 71: 229-234.
49. Moran GJ, Talan DA, Mower W. Appropriateness of rabies post-exposure prophylaxis treatment for animal exposures. *JAMA* 2000; 284: 1001-1007.
50. Warrell MJ, Warrell DA. Intradermal postexposure rabies vaccine regimens. *Clin Infect Dis* 2000; 3: 844-845.
51. Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay Y et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bull WHO* 2000; 78: 693-698.
52. Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure treatment of rabies infection: can it be done without immunoglobulin? *Clin Infect Dis* 2002; 24: 477-480.
53. Hanlon CA, Niezgodá M, Morrill PA, Rupprecht CE. The incurable wound revisited: progress in human rabies prevention. *Vaccine* 2001; 19: 2273-2279.
54. Lang J, Hoa DQ, Gioi NV. Immunogenicity given during an Expanded Programme of immunization session in Viet Nam: Results of a comparative randomized trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 199; 93: 208-213.
55. Lodmell DL, Parnell MJ, Bailey JR, Ewalt LC, Hanlon CA. One-time gene gun or intramuscular rabies DNA vaccination on non-human primates: comparison of neutralizing antibody responses and protection against rabies virus 1 year after vaccination. *Vaccine* 2001; 20: 838-844.
56. Morimoto K, Schnell MJ, Pulmanusahakul R. High level expression of human rabies virus-neutralizing monoclonal antibody by rhabdovirus-based vector. *J Immunol Methods* 2001; 252: 199-206.
57. Hanlon CA, DeMattos CC. Experimental utility of rabies virus-neutralizing human monoclonal antibodies in post-exposure prophylaxis. *Vaccine* 2001; 19: 3834-3842.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Compendium of animal rabies prevention and control-United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rec Rep* 2001; 49: 21-30.
59. Baer GM. Oral rabies vaccination: an overview. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl 4): S644-S648.
60. Wandeler AI. Oral immunization against rabies: afterthoughts and foresight. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2000; 142: 455-462.