

La rabia: aspectos epidemiológicos, mecanismos moleculares de la infección y prevención

Ali Al-kassab-Córdova^{1,2,a}, Gonzalo Cornejo-Venegas^{1,2,a}, Conrad Ortiz-Alfaro^{1,b}

RESUMEN

La rabia es una infección zoonótica de amplia distribución en países en vías de desarrollo, causada por un rhabdovirus de ARN, que pertenece al género Lisavirus. En Perú esta infección se distribuye en mayor porcentaje en regiones vulnerables como Loreto y Puno. No obstante, desde el año 2015, Arequipa es considerada zona endémica. Conocer su mecanismo de acción molecular es de utilidad para tomar acciones adecuadas para su prevención. Si bien es cierto dichos mecanismos moleculares resultan complejos, en estos últimos años se está dilucidando cuáles son los sistemas comprometidos (sistema nervioso y periférico), receptores implicados (nicotínicos, mGluR2, etc.), neurotransmisores (acetilcolina, glutamato, GABA, etc.) y respuesta inmunológica comprometida. La prevención es clave para evitar la propagación y disminuir la incidencia. Así, la prevención primaria o secundaria, la inmunización activa o pasiva y, sobre todo, el conocimiento de la población sobre la “tríada preventiva” han demostrado tener efectos beneficiosos. El objetivo de esta revisión es discutir los aspectos epidemiológicos, moleculares y de prevención sobre la rabia, contribuyendo así a su comprensión holística.

Palabras clave : Rabia, zoonosis, transporte axonal, inmunización (Fuente: DeCS-BIREME).

Rabies: Epidemiological aspects, molecular mechanisms of infection and prevention

ABSTRACT

Rabies are a zoonotic infection of widespread distribution in developing countries caused by an RNA rhabdovirus. In Peru, this infection has a great porcentual distribution in vulnerable regions such as Loreto and Puno. That's why it's essential to know its molecular action mechanism and thus take appropriate prevention measures. While it's true these molecular mechanisms are complex, in recent years is being elucidated which are the compromised systems (nervous and peripheral system), involved receptors (nicotinic, mGluR2, etc.), neurotransmitters (acetylcholine, glutamate, GABA, etc.) and compromised immune response. Prevention is the key to avoid eventual spread and sequels. Thereby, primary or secondary prevention, active or passive immunization and, above all, population's knowledge about the “preventive triad” have proven to have beneficial effects. The aim of this review is to discuss the epidemiological, molecular and prevention aspects of rabies, therefore contributing to its holistic understanding.

Keywords: Rabies, zoonotic, axonal transport, immunization (MeSH-NLM).

¹ Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

² Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.

^a Estudiante de Medicina Humana.

^b Doctor en Farmacia con mención en Bioquímica y Biología Molecular.

Correspondencia: Conrad Ortiz Alfaro

Correo: pcmecort@upc.edu.pe

<https://doi.org/10.37065/rem.v5i3.309>

INTRODUCCIÓN

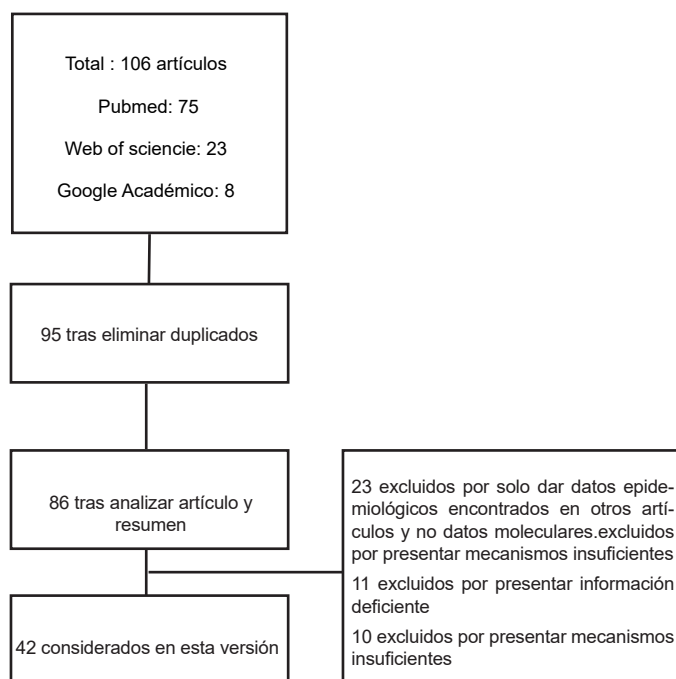
La rabia es una zoonosis fatal de rápida evolución que afecta al sistema nervioso central (SNC) de los animales mamíferos, incluyendo al ser humano. Es causado por el virus de la rabia (VR). Históricamente los antiguos griegos como Homero (siglo IX a. C.) asociaban la rabia con dioses malvados, y Aristóteles (siglo IV a. C.) reafirmaba la aparición de la rabia en animales, sobre todo en perros ⁽¹⁻³⁾. El VR pertenece al género *Lisavirus* (“*Lyssavirus*” en inglés) de la familia *Rhabdoviridae*. “*Lyssavirus*” deriva de la mitología griega “*Lyssa*”, diosa de la furia y la ira ⁽⁴⁾.

La primera vacunación contra la rabia se dio en Francia en 1885, cuando Joseph Meister, de 9 años de edad, fue llevado por su madre al laboratorio de Louis Pasteur, luego de haber sufrido el ataque de un perro rabioso. Este eminente científico estuvo trabajando en dilucidar dicha infección en perros desde hacía mucho tiempo, pero nunca había realizado inmunizaciones en humanos ⁽⁵⁾.

Después del éxito de la vacuna de Pasteur, se descubrieron en los siguientes años, los mecanismos moleculares desencadenantes de los signos y síntomas característicos de esta infección, así como las respuestas inmunológicas implicadas. No obstante, aún quedan por dilucidar muchos mecanismos inmunológicos, es por ello que es necesaria la actualización constante en este tema y su importancia, por sus implicancias en la salud pública.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para esta revisión, se buscaron publicaciones en inglés y español con los términos MeSH “*Rabies*” “*immunological and aspects and rabies*” en Pubmed, para Scopus y Scielo, entre los años 2009 y 2018, aunque por relevancia se incluyeron algunas publicaciones anteriores, sobre todo para los datos históricos. Aquí mostramos la estrategia de búsqueda:



EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión de la rabia ocurre en uno de dos ciclos: rabia urbana, en la que el contagio se debe a mordedura de perro callejero; o rabia silvestre, en que el contagio se debe a la mordedura de un animal salvaje ⁽⁶⁾. A nivel mundial, no se conoce el número de infecciones debido a la ausencia de fuentes confiables en países donde la enfermedad es endémica ⁽⁷⁾, pero se estima entre 50 000 y más de 60 000 muertes anuales. Asimismo, 15 millones de personas reciben anualmente la profilaxis post exposición ^(6,7). En Latinoamérica y el Caribe, se reportaron 778 casos de rabia en el periodo 1998-2014. El 49 % de casos se transmitió desde un perro, mientras que el 38 %, desde un murciélago ⁽⁸⁾.

En Perú, para el año 2016 (último año en el que se presentaron casos de rabia humana) se reportaron 14 casos de rabia humana silvestre y 0 de rabia humana urbana. Ese mismo año se presentaron 304 casos de rabia animal de transmisión silvestre y 64 de rabia animal de transmisión urbana ⁽⁹⁾. En el año 2017 se reportaron 227 casos de rabia animal, de los cuales, 173 casos fueron de rabia animal silvestre, y de ellos, 128 se concentraron en los departamentos de Apurímac (53 casos), Cajamarca (29 casos), Ayacucho (26 casos) y San Martín (20 casos). El 86 % de los casos de rabia animal silvestre correspondieron a rabia bovina. Asimismo, de los 54 casos de rabia animal urbana reportados en el 2017, 52 se concentraron en Arequipa, correspondiendo 47 de ellos a rabia canina ⁽¹⁰⁾. A la semana epidemiológica 26 del 2018, no se reportaron casos de rabia humana. Hasta la misma fecha se reportaron 107 casos de rabia animal; de estos, 75 fueron de transmisión silvestre y 32 de transmisión urbana. En contraste con el 2017, no se reportaron casos de rabia canina en Arequipa ⁽¹¹⁾.

Vectores de propagación

Cabe resaltar que cualquier mamífero tiene la capacidad de transmitir el VR, aunque la mayoría de las transmisiones ocurre a través de carnívoros salvajes: mapaches, zorrillos, murciélagos y zorros. A nivel mundial, el 99 % de los casos en humanos, se atribuye a contagios desde perros. Sin embargo, la disminución de casos de rabia humana urbana en el Perú desde el año 2000, se ha traducido en una mayor carga de enfermedad atribuible a animales salvajes ⁽⁶⁾. El principal vector en Latinoamérica es el murciélago hematófago ⁽¹²⁾.

El VR se encuentra en la saliva de los animales infectados. Por lo tanto, se puede adquirir mediante la mordida de un animal infectado; y menos frecuentemente, por contacto con mucosas infectadas o inhalación de gotitas. De estas formas, la mordedura de un animal infectado es la más común. La mordedura puede definirse como provo-

cada o no provocada. La mordedura provocada es aquella que ocurre en un contexto en el cual el animal está salivando, así como durante la alimentación ⁽¹³⁾.

Desde el año 1978 hasta el 2017, la literatura ha reportado al menos 13 casos de rabia transmitida por órganos o tejidos trasplantados entre humanos. En estos casos, el tiempo de incubación ha fluctuado entre 11 días y 17 meses. Pese a que no se tiene clara la patogénesis, la vacunación post-exposición juega un rol importante para evitar el contagio. La mayoría de estos casos han sido por trasplante de córnea y riñón ⁽¹⁴⁾.

Mecanismos moleculares implicados en la infección y tolerancia inmunológica del virus

EL VR pertenece al género Lisavirus de la familia Rhabdoviridae. El VR es el prototipo del género, mismo que se define como un rhabdovirus clásico de vertebrados. Además, otros 14 virus pertenecen al género Lisavirus, entre los que destacan el virus Mokola, virus australiano del murciélago, virus Duvenhage, entre otros. El principal reservorio de los Lisavirus son murciélagos, seguidos de distintos carnívoros terrestres. Es un virus con envoltura, cuyo virión posee forma de bala y contiene ARN monocatenario negativo no fragmentado que codifica cinco proteínas: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína de matriz (M), glucoproteína (G) y una ARN polimerasa dependiente de ARN (L, llamada también proteína grande). El material genético se encuentra asociado a las proteínas N, L y P, y forman la ribonucleoproteína (RNP). La fosfoproteína P sirve como cofactor de L. La proteína M participa del ensamblaje del virión y la proteína G permite el acceso del virus a la célula ^(4,12,15). La estructura del virus de la rabia se observa en la figura 1.

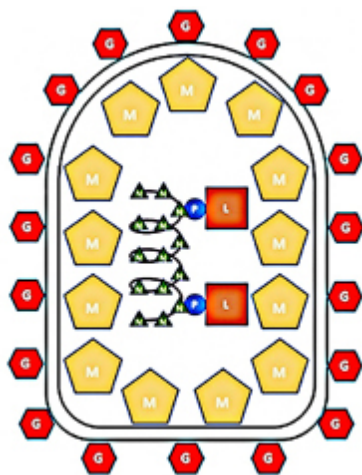


Figura 1. Estructura del virión del virus de la rabia. La nucleoproteína (N) rodea el ARN genómico. Unida a esta, se encuentra la fosfoproteína (P), que la estabiliza y sirve como cofactor de la polimerasa dependiente de ARN (L). La proteína de matriz (M) se encuentra por debajo de la envoltura, que a su vez se encuentra recubierta por la glicoproteína (G). La ribonucleoproteína se encuentra formada por la proteína N, la proteína P, la proteína L y el material genético.

1. Periodo preclínico

El VR tiene un curso progresivo, el cual resulta mortal una vez que inician los síntomas. Tras la exposición, el VR puede permanecer y replicarse durante un prolongado periodo de tiempo en el músculo esquelético, en donde es imposible detectarlo; para luego acceder al sistema nervioso periférico por medio de los terminales nerviosos no mielinizados ⁽⁶⁾.

El periodo de incubación es muy variable y puede ir de 6 días a 6 años, aunque los autores difieren con este rango de tiempo. Los factores y el rol que representa cada uno no se conocen con exactitud. Por un lado, se sospecha de factores propios del huésped, como el perfil genético, el grado de inervación de la región afectada y la distancia del sitio de la inoculación al SNC. Por otro lado, puede deberse a factores intrínsecos del virus, como el tamaño del inóculo y la virulencia de la cepa ^(12,13).

El virus ingresa al sistema nervioso periférico (SNP) a través de la placa mioneural, desde el músculo esquelético. El receptor específico por el que el virus ingresa a la célula no se ha identificado. Lo que sí se sabe es que es un proceso mediado por la glucoproteína vírica. Sin embargo, se sabe que en el proceso participan el receptor nicotínico de acetilcolina (por el que el virus muestra un marcado tropismo), la molécula de adhesión celular neuronal (NCAM) y el receptor de neurotrofinas p75. Los receptores de lipoproteínas también sirven para el acoplamiento del virus al axón ^(12,16). Recientemente, se ha demostrado que el virus ingresa al interactuar con el heparán sulfato (HS). La interacción G-HS se da mediante N- y 6-O sulfataciones, a diferencia de otros virus que usan el HS como receptor, que requieren 2-O sulfatación. Esto demostraría que el virus tiene un tropismo selectivo por el mismo ⁽¹⁷⁾.

El ingreso del virus a la célula se da por medio de endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina ⁽¹²⁾, formando un endosoma donde la disminución del pH facilita la fusión de la membrana vírica y del endosoma mediadas por la glucoproteína viral. Al ser liberado al citosol, comienza el proceso de replicación cuando la proteína de matriz se disocia de la RNP ⁽¹⁵⁾.

El complejo L-P se une al extremo 3' del ARN viral y comienza la transcripción de 6 fragmentos de ARN dirigido por la polimerasa: el fragmento líder y 5' ARNm para las proteínas virales. Solo los ARNm tienen caperuza y son poliadenosilados ⁽¹⁸⁾. La replicación del virus se da en un primer momento en el músculo esquelético, en donde es indetectable. Tras ascender por el SNP y llegar al SNC, se replica en los cuerpos de Negri (inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas que se usan como hallazgo patognomónico de la rabia), estos se encuentran principalmente en las células de Purkinje, las neuronas piramidales del

hipocampo y las neuronas de la neocorteza ^(12,16,18,19).

La traducción de los genes se da siguiendo una gradiente basada en qué tan lejos se encuentra el gen del extremo 3'. De esta forma, las cantidades proporcionales de cada proteína son las siguientes: N > P > M > G > L. En el genoma del VR, la fracción codificante de cada gen se encuentra rodeada por un fragmento no codificante antes y uno después de la misma. Cada vez que L alcanza este motivo entre dos genes, existe la posibilidad de que se disocie del ARN y se detenga la transcripción. Sin embargo, también podría continuar con la transcripción del siguiente gen ^(15,20). Esto explica la gradiente en función de la distancia desde el extremo 3'.

La eventual acumulación de proteínas produce que la actividad de L cambie de transcripción a replicación. Se sospecha que este proceso es activado cuando se ha transcrito suficiente N para acoplarse al nuevo ARN ⁽¹⁸⁾ o es inducido por M, que posee la capacidad de reducir la actividad transcrita y aumentar la replicación ⁽²⁰⁾. L sintetiza una cadena de ARN+ que es recubierta por la nucleoproteína. Esto permite el acoplamiento del conjunto L-P y el comienzo de la síntesis de la cadena negativa usando como molde el ARN+ recién sintetizado. La proteína P es encargada de proteger a N, evitando que forme agregados o interactúe con el ARN celular. Se sabe que la proteína G participa del control de la tasa de replicación, pero el mecanismo no se conoce ⁽¹⁶⁾.

La proteína G es traducida en los cuerpos de Negri y enviada al retículo endoplasmático, donde se dobla correctamente y forma trímeros gracias a las chaperonas BiP y calnexina. Mientras es transportada hacia las balsas lipídicas de la membrana, la proteína G es glucosilada. La proteína M se sintetiza en el citoplasma o unida a membranas. Ambas formas son reclutadas a la membrana plasmática para recibir al RNP recién ensamblado y permitir la gemación ^(16,21).

El virus alcanza el SNC valiéndose del sistema axonal de transporte rápido retrógrado mediante dineínas. Es decir, va en dirección centripeta. Se sabe que la RNP se transporta gracias a la interacción de las proteínas P y L con las cadenas ligeras 1 y 8 de la dineína ^(18,22). La capacidad del virus de atravesar la hendidura sináptica se atribuye a las proteínas G y M, que facilitan la fusión de membranas y la gemación, respectivamente. La importancia de la proteína G en la difusión trans-sináptica se demostró cuando se eliminó el gen G en una cepa bacteriana y esta no pudo diseminarse luego de una administración intracraneal en ratones. El virus se termina de replicar en el ganglio de la raíz dorsal para luego transmitirse por diseminación trans-sináptica hacia el SNC ⁽²³⁾.

Recientemente, se ha demostrado la posibilidad de que el ingreso esté mediado por el receptor metabotrópico de glutamato tipo 2. Como se sabe, el receptor tipo 2 está acoplado a una proteína G inhibitoria y al interactuar con dicho

receptor, es internalizado hacia la célula a través de endosomas ⁽²⁴⁾.

2. Periodo clínico

Cuando el virus alcanza el SNC, se disemina en este, por medio de tres mecanismos: diseminación viral por el espacio extracelular (EC), transporte axonal y transmisión entre células contiguas; estos dos últimos mecanismos son dependientes de interacciones de la glucoproteína G. La diseminación viral por el EC, es rápida y eficiente, de manera que se relaciona a casos de rápida progresión. A diferencia del SNP, donde el transporte es únicamente retrógrado, el transporte axonal para la diseminación del virus en el SNC, es bidireccional (retrógrado y anterógrado), de manera que tanto la dineína como la kinesina (proteínas motoras) se encuentran implicadas.

La replicación del VR en el SNC se da principalmente en la sustancia gris. No obstante, a diferencia del ascenso por el SNP, en el SNC se cree que el virus se transmite únicamente por medio de axones motores. La alteración de los ganglios sensoriales y autonómicos se da por medio de propagación centrífuga desde el SNC hacia la periferia. Las neuronas infectadas son morfológicamente normales y continúan expresando neurotransmisores. Sin embargo, se han encontrado ciertas alteraciones en neurotransmisores como serotonina, GABA, acetilcolina y reducción funcional de canales iónicos de sodio y potasio, además de un aumento en la producción de óxido nítrico. Se ha observado que existe una disminución de la expresión de los genes constitutivos en las neuronas infectadas, lo que resulta en una inhibición generalizada de la síntesis proteica.

Es importante resaltar que el virus no causa alteraciones en la barrera hematoencefálica, por lo que perjudicialmente, células inmunes no logran ingresar al SNC durante la infección viral. En cambio, las células TCD4+, a través de un proceso dependiente de interferón-gamma, aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite la entrada de linfocitos B y anticuerpos al SNC. La fosfoproteína viral antagoniza las respuestas del interferón-gamma: inhibe la fosforilación del factor regulador del interferón 3 (IRF-3), y por lo tanto, su función como factor de transcripción; se une e inhibe a Stat 1; e induce la disociación de los cuerpos nucleares formados por la proteína leucemia promielocítica ^(6,13,16).

Una vez en el SNC, el virus afecta a distintas funciones del cerebro observando los cambios emocionales y de comportamiento que son característicos de la rabia. Estos cambios son producidos por la temprana localización del virus en el sistema límbico, sin afectar la corteza cerebral. Esto explica los cambios del comportamiento en sujetos por lo demás lúcidos, que facilitan la transmisión del vi-

rus mediante la mordida. El compromiso del SNP se da por diseminación centrífuga por los pares craneales y nervios raquídeos, que permiten la infección de órganos periféricos; destacándose glándulas salivales, folículos pilosos y córneas⁽¹²⁾. Estudios diagnósticos han encontrado un importante grado de degeneración axonal y desmielinización en los pares craneales V y VII, por esta razón estas regiones son consideradas de importancia para el diagnóstico laboratorial *post mortem*⁽²⁵⁾.

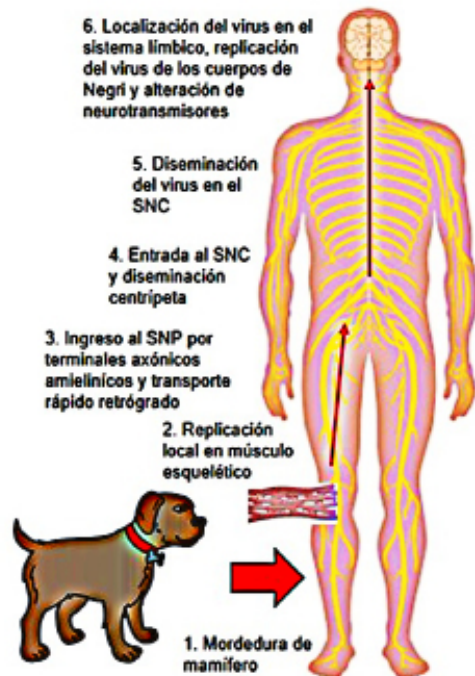


Figura 2. Patogenia de la rabia en el cuerpo humano. 1. Mordedura de mamífero infectado e inóculo del virus. 2. Replicación local del virus en el músculo esquelético. 3. Ingreso al SNP por terminales axónicos amielínicos desde la placa mioneural. 4. Entrada del virus al SNC. 5. Diseminación del virus en el SNC. 6. Localización del virus en el sistema límbico, replicación del virus de los cuerpos de Negri y alteración de neurotransmisores.

Es importante destacar que el VR muestra una relación inversa entre replicación y patogenicidad. Cepas modificadas para replicarse en mayor cantidad muestran menos poder de producir enfermedad. Esto podría deberse a que, manteniendo su replicación al mínimo, mantiene intacta la red de transporte axonal y la integridad de las neuronas; y evaden la inmunidad hasta llegar al SNC. Asimismo, muestra una relación directa entre la expresión de proteína G y su potencial de inducir apoptosis, inflamación y respuesta inmune⁽¹⁶⁾.

El virus muestra un marcado tropismo neuronal y rara vez produce compromiso de las células de la glía. El estudio del tejido infectado por rabia muestra hallazgos indicativos de infección vírica del SNC en grado esperable o mínimo. No se observa degeneración neuronal ni apoptosis en la rabia humana. Se observa cambios inflamatorios inespecíficos con predominio del rombencéfalo y la médula espinal. Sin embargo, el virus afecta neuronas en toda la sustancia gris del cerebro^(12,16).

El cuadro clínico de la rabia se presenta en tres etapas: prodrómica, neurológica aguda y coma. Los síntomas de la etapa prodrómica pueden aparecer luego del periodo de incubación. Estos son inespecíficos y consisten en parestesias en el lugar de la mordida, náusea, vómitos, fiebre, cefalea y mialgias. La fase neurológica aguda se manifiesta en forma encefálica o furiosa (80 %), con afectación de la corteza cerebral y las estructuras subcorticales; o paralítica (20 %), con compromiso predominante de la médula espinal y los nervios raquídeos. En el pasado, se consideraban una distribución de 2:1 con mayor prevalencia de la forma encefálica⁽²⁶⁾. Invariablemente, la forma encefálica parece ser la más común.

La forma encefálica de la enfermedad cursa con agitación, confusión y alteraciones del comportamiento. La forma paralítica representa un cuadro de parálisis flácida que comienza en la extremidad mordida antes de difundirse al resto del cuerpo. La disfunción autonómica es característica de la forma encefálica, aunque puede estar presente en la mitad de casos paralíticos. Cursa con dolorosos espasmos faríngeos y laríngeos, responsables de la hidrofobia característica de la enfermedad, hipersalivación, aerofobia, disnea y priapismo^(13,27).

Cabe mencionar que los niveles del antígeno antirrábico y de ARN viral han sido encontrados en niveles mayores en la forma furiosa. No obstante, la inflamación es mayor en la forma paralítica⁽⁶⁾. Pueden presentarse otros signos inespecíficos que sugieren compromiso del SNC: fasciculaciones y convulsiones. No se conoce los mecanismos que subyacen la aparición de una u otra forma de la enfermedad. Entre 7 y 10 días luego de la aparición de los síntomas, los pacientes entran en coma, seguido de depresión respiratoria, paro cardíaco y la muerte⁽¹²⁾.

La forma atípica de la rabia ha aumentado su frecuencia en años recientes. En esta, no se observa el compromiso habitual de las regiones descritas, ni los síntomas clásicos de la enfermedad⁽¹³⁾. Se ha descrito un caso que debutó con cefaleas y vómitos que evolucionaron a deterioro del sensorio y coma, sin llegar a la muerte⁽²⁸⁾. Asimismo, en otro caso se reportó dolor abdominal severo, seguido de fiebre, vómitos y diplopía; la muerte se produjo al quinto día⁽²⁹⁾. Finalmente, un caso reportó debilidad en ambos miembros superiores, con conservación de las funciones superiores, estabilización durante dos días y un rápido deterioro que llevó a debilidad, hipotonía y abolición de reflejos, antes de morir al tercer día⁽³⁰⁾. En ninguno de los casos se reportó hidrofobia, parálisis o agitación.

PREVENCIÓN E INMUNIZACIÓN

1. Prevención

a. Primaria

Para garantizar la prevención de la transmisión a huma-

nos, es importante controlar la exposición al vector. Se debe educar a la población, orientándola a evitar el contacto con animales desconocidos. En caso haya exposición con murciélagos vivos o muertos, estos deben ser reportados al organismo local de control de animales y se debe realizar una prueba al animal para que en caso esté infectado, la persona expuesta busque atención médica ⁽³¹⁾.

En Perú, el Ministerio de Salud promueve el conocimiento sobre el procedimiento a seguir cuando una persona es mordida. Este procedimiento se denomina la “tríada preventiva” y consiste primero en lavar la herida con agua y jabón inmediatamente después de la mordida; segundo identificar al animal mordedor; y tercero acudir al establecimiento de salud más cercano ⁽³²⁾.

Los profesionales de salud que traten a pacientes infectados por el VR, deben usar métodos de barrera como máscaras, guantes, mandiles y gafas; para así prevenir la transmisión ⁽³¹⁾.

La vacunación pre-exposición ha resultado ser efectiva e inmunogénica y debe considerarse en casos de acceso limitado a profilaxis post-exposición; también en situaciones en que haya un alto riesgo de exposición y cuando haya un difícil control de la rabia en la población animal. Sin embargo, este procedimiento no debe reemplazar la educación en la población, la vacunación canina, ni la profilaxis post-exposición ⁽³³⁾.

Como la transmisión de la rabia se da comúnmente por mordedura, su control en las poblaciones animales es indispensable para prevenir su transmisión a humanos. En caso se trate de animales domésticos, como gatos y perros, la vacunación pre-exposición ha resultado ser efectiva, mientras que la vacunación post-exposición no es recomendable. Para el control de la rabia en canes, es necesario vacunar al menos al 80 % de la población total estimada de canes, por 6 años seguidos para lograr la interrupción, con el fin de lograr la inmunidad colectiva. El sacrificio de canes no es recomendable, ya que no es efectivo y demanda un alto costo. Para el control de la rabia en animales de granja, ha resultado ser efectiva la vacunación y la prevención a la exposición ⁽³⁴⁾.

Por otra parte, para los carnívoros de vida salvaje (como coyotes, zorros grises y rojos, y mapaches), la disminución de la población animal ha resultado ser inefectiva por aspectos humanos, económicos y ecológicos; y la vacunación oral masiva, que es el principal y más efectivo método, busca lograr una inmunidad colectiva suficiente para controlar la transmisión. En caso de rabia en murciélagos, actualmente no es posible su eliminación. Es por esto que para prevenir la infección en humanos es necesario educar a la población; y en caso de haber poblaciones ubicadas en áreas enzoóticas y que tengan un acceso limitado a atención médica, se debe plantear la vacunación preventiva ⁽³⁵⁾.

b. Secundaria

Con la finalidad de estandarizar los niveles de exposición en

áreas enzoóticas y el manejo que se le debe dar a cada uno, la OMS ha categorizado dichos niveles como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Niveles de exposición en áreas enzoóticas y el manejo de la rabia.

Categoría	Exposición	Características	Manejo
I	No	Tocar o alimentar a un animal.	No indicado.
II	Sí	Mordisqueo de la piel descubierta, rasguños leves o abrasiones sin sangrado (de ser murciélagos, se considera categoría III).	Vacunación post-exposición. Manejo adecuado de la herida
III	Sí	Mordeduras o arañazos transdérmicos únicos o múltiples; contaminación de las membranas mucosas y piel dañada con saliva tras ser lamido por el animal; contacto directo con murciélagos.	Vacunación post-exposición. IGRH. Manejo adecuado de la herida.

*En caso de exposición a un animal confirmado como rabioso, se debe vacunar independientemente del tiempo transcurrido desde que se dio la exposición. Tabla adaptada de ⁽³⁵⁾.

El manejo local inmediato de todas las heridas es a través del lavado de estas con agua, jabón y la aplicación de povidona o algún agente viricida. En caso de haber heridas sangrantes, estas deben ser infiltradas con inmunoglobulinas. Para grandes heridas se deben usar vendajes diarios o suturas secundarias en caso sean necesarias. Si es que no se pueden evitar las suturas, la herida debe ser infiltrada por varias horas para permitir la difusión de la inmunoglobulina a los tejidos. En el caso la herida este infectada, también se deben usar inmunoglobulinas; además se debe administrar antibióticos y profilaxis antitetánica según corresponda ⁽³⁵⁾.

El diagnóstico se confirma post mortem debido a la gran distribución del virus. Pese a los nuevos conocimientos que se tienen en cuanto al comportamiento del VR, no se tiene una prueba de laboratorio precisa y rápida para el diagnóstico de la rabia, la cual es vital previo al inicio de los síntomas. Actualmente la reacción en cadena de polimerasa hemipasada por transcripción inversa (RT-hnPCR) es la mejor prueba de diagnóstico *ante mortem* ⁽³⁶⁾.

La encefalomiелitis rábica es mortal en la gran mayoría de casos y constituye un gran reto terapéutico. En el 2004, una paciente de Wisconsin sobrevivió a esta infección gracias a un tratamiento experimental centrado en el coma terapéutico y el antagonismo del receptor N-metil D-aspartato

(NMDA); el cual se denominó protocolo de Milwaukee y ha venido siendo usado como opción terapéutica en casos de encefalomielitis rábica. Cabe mencionar que este protocolo ha ido variando en el transcurso de los años. No obstante, existe controversia sobre la efectividad de este ^(37,38).

De acuerdo con la OMS, existen dos tipos de tratamiento en pacientes infectados: el tratamiento paliativo y el agresivo. La mayoría de pacientes no son candidatos al tratamiento agresivo. El tratamiento paliativo consiste en recibir hidratación, sedación y cuidados médicos adecuados. Mientras que el tratamiento agresivo, pese a que garantizan la supervivencia del paciente, ofrecen una posibilidad de manejo ⁽³⁵⁾.

2. Inmunización

La profilaxis post-exposición consiste en la administración conjunta de IGRH y la vacuna post-exposición ⁽³⁵⁾. La administración simultánea de la IGRH o la IGRE (inmunoglobulina anti-rábica equina) y la vacuna durante el periodo de incubación (previo a la aparición de síntomas), ha demostrado ser más efectiva que la administración de estas por separado, llegando a casi 100 % de efectividad ⁽³⁹⁾.

a. Pasiva.

La administración de la IGRH o la IGRE constituye un mecanismo inmunológico pasivo, el cual actúa de manera inmediata e independientemente del estado inmune del receptor. Éste es de suma importancia para evitar la diseminación viral, ya que actúa inmediatamente; a diferencia de la vacunación, que requiere tiempo para inducir una respuesta humoral. Estas inmunoglobulinas proporcionan inmunidad durante el tiempo previo que tarda en darse la respuesta humoral a la vacunación (aproximadamente 1 semana). Cabe mencionar que son inefectivas después que se iniciaron los síntomas, ya que no cruzan la barrera hematoencefálica ⁽³⁹⁾. De acuerdo con la OMS, la IGRH o la IGRE debe infiltrarse en la herida o tan cerca como sea posible de esta ⁽³⁵⁾. En la actualidad se cuenta con la inmunoglobulina equina purificada y la humana, las cuales no tienen reacciones adversas significativas. Además, no necesitan de pruebas de alergia, las cuales eran requeridas en el pasado ⁽³⁵⁾.

b. Activa.

Los anticuerpos IgG producidos contra la rabia son considerados neutralizantes, más no los IgM. Para generar estos anticuerpos, la respuesta de la células TCD4+ es la más importante e indispensable ⁽⁴⁰⁾.

En el transcurso de los años se han ido desarrollando nuevas vacunas. No obstante, en los últimos años se ha hecho uso de 3 tipos principalmente, las cuales son derivadas de cultivos tisulares ⁽⁴¹⁾.

Las vacunas de tejido nervioso son producidas a partir de la medula espinal de conejo, infectada por el VR e inactivada con beta-propiolactona. Causan graves reacciones adversas y son poco inmunogénicas por lo que la OMS no recomienda su uso

^(35,41). Las vacunas de cultivos celulares y de células embrionarias purificadas, constituyen el grupo de vacunas actualmente aceptadas por la OMS para la administración a la población. Estas son producidas al cultivar el VR en sustratos celulares como células diploides humanas, células vero, células primarias de embriones de pollo, pato o huevos de pato embrionados. Tras la propagación del virus en el sustrato, la cosecha viral se concentra, purifica, inactiva y liofiliza ⁽³⁵⁾.

CONCLUSIONES

El conocimiento del mecanismo de acción del virus de la rabia, las respuestas inmunológicas y los aspectos relacionados con la inmunización están siendo dilucidados. De vital importancia es el conocimiento molecular sobre sus efectos a nivel sistémico en donde está muy implicado el sistema nervioso a través de neurotransmisores como el glutamato, entre otros. Lamentablemente aún no se ha logrado hacer efectiva la erradicación total de la enfermedad, sobre todo en los reservorios que afectan a poblaciones vulnerables. Así se estima entre 50 000 y más de 60 000 muertes anuales.

Asimismo, 15 millones de personas reciben anualmente la profilaxis post exposición. Para disminuir estas cifras el aspecto educativo en la población es fundamental. Si este conocimiento no llega a los profesionales de la salud ni a la población, seguiremos sufriendo las consecuencias fisiopatológicas y económicas de esta enfermedad por muchos años más.

Contribución de los autores

AAC y GCV participaron en la concepción del trabajo. Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito, en la revisión crítica del manuscrito y en la aprobación final del manuscrito.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vos A, Nunan C, Bolles D, Muller T, Fooks AR, Tordo N, et al. The occurrence of rabies in pre-Columbian Central America: an historical search. *Epidemiol Infect.* 2011 Oct 29; 139(10):1445–52.
2. Lucas CHA, Pino FV, Baer G, Morales PK, Cedillo VG, Blanco MAL, et al. Rabies control in Mexico. *Dev Biol (Basel)*. 2008 ;131:167-75.
3. Secretaría de Salud. Programa de Acción: Rabia [Internet]. Mexico, D.F.; 2001 [cited 2018 Aug 18]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/rabia.pdf>
4. Willoughby RE. Rabies Virus. *Princ Pract Pediatr Infect Dis*. 2018 Jan 1; 1176–1181.e1.
5. Pearce JMS. Louis Pasteur and rabies: a brief note. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jul 1; 73(1):82.
6. Singh R, Singh KP, Cherian S, Saminathan M, Kapoor S, Manjunatha Reddy GB, et al. Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health

- concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Vet Q.* 2017 Jan 23; 37(1):212–51.
7. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Atlan M, et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *Carvalho MS, editor. PLoS Negl Trop Dis.* 2015 Apr 16; 9(4):e0003709.
 8. Freire de Carvalho M, Vigilato MAN, Pompei JA, Rocha F, Vokaty A, Molina-Flores B, et al. Rabies in the Americas: 1998-2014. *Rupprecht CE, editor. PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Mar 20; 12(3):e0006271.
 9. Boletín 2016 [Internet]. [cited 2018 Aug 18]. Disponible en: www.dge.gob.pe/boletin.php
 10. Epidemiológica S. Boletín 2017 [Internet]. [cited 2018 Aug 18]. Disponible en: www.dge.gob.pe
 11. Boletín 2018 [Internet]. [cited 2018 Aug 18]. Disponible en: www.dge.gob.pe
 12. Nath R. Rabies Review. *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2014;1(September 2014):281–310.
 13. Mahadevan A, Suja MS, Mani RS, Shankar SK. Perspectives in Diagnosis and Treatment of Rabies Viral Encephalitis: Insights from Pathogenesis. *Neurotherapeutics.* 2016; 13(3):477–92.
 14. Lu X-X, Zhu W-Y, Wu G-Z. Rabies virus transmission via solid organs or tissue allotransplantation. *Infect Dis poverty.* 2018 Aug 15; 7(1):82.
 15. Dietzgen RG, Kondo H, Goodin MM, Kurath G, Vasilakis N. The family Rhabdoviridae: mono- and bipartite negative-sense RNA viruses with diverse genome organization and common evolutionary origins. *Virus Res.* 2017 Jan 2; 227:158-70.
 16. Dietzschold B, Li J, Faber M, Schnell M. Concepts in the pathogenesis of rabies. *Future Virol.* 2008 Sep; 3(5):481-90.
 17. Sasaki M, Anindita PD, Ito N, Sugiyama M, Carr M, Fukuhara H, et al. The Role of Heparan Sulfate Proteoglycans as an Attachment Factor for Rabies Virus Entry and Infection. *J Infect Dis.* 2018 May 5; 217(11):1740-9.
 18. Albertini AA V., Schoehn G, Weissenhorn W, Ruigrok RWH. Structural aspects of rabies virus replication. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Jan 15; 65(2):282-94
 19. Jackson AC. Rabies pathogenesis. *Journal of NeuroVirology.* 2005; 11(1): 74-5.
 20. Albertini AAV, Ruigrok RWH, Blondel D. Rabies Virus Transcription and Replication. *Advances in virus research.* 2011; 79:1-22.
 21. Ivanov I, Yabukarski F, Ruigrok RWH, Jamin M. Structural insights into the rhabdovirus transcription/replication complex. *Virus Res.* 2011 Dec; 162(1–2):126-37.
 22. Bauer A, Nolden T, Nemitz S, Perlson E, Finke S. A Dynein Light Chain 1 Binding Motif in Rabies Virus Polymerase L Protein Plays a Role in Microtubule Reorganization and Viral Primary Transcription. *Lyles DS, editor. J Virol.* 2015 Sep 15; 89(18):9591-600.
 23. Fadai-Ghotbi B, Natelson B, Tsiang H, Eteessami R, Ceccaldi P-E, Conzelmann K-K. Spread and pathogenic characteristics of a G-deficient rabies virus recombinant: an in vitro and in vivo study. *J Gen Virol.* 2000 Sep 1; 81(9):2147–53.
 24. Wang J, Wang Z, Liu R, Shuai L, Wang X, Luo J, et al. Metabotropic glutamate receptor subtype 2 is a cellular receptor for rabies virus. *Schnell MJ, editor. PLOS Pathog.* 2018 Jul 20; 14(7):e1007189.
 25. Minguetti G, Hofmeister R, Hayashi Y, Montaña J. Ultrastructure of cranial nerves of rats inoculated with rabies virus. - PubMed - NCBI. *Arq Neuropsiquiat.* 1997; 55(4):680-6.
 26. Hemachudha T. Human rabies: clinical aspects, pathogenesis, and potential therapy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1994; 187:121–43.
 27. Susilawathi NM, Darwinata AE, Dwija IBNP, Budayanti NS, Wirasandhi GAK, Subrata K, et al. Epidemiological and clinical features of human rabies cases in Bali 2008-2010. *BMC Infect Dis.* 2012 Apr 2; 12(81): 1-8.
 28. Karande S, Muranjan M, Mani RS, Anand AM, Amoghimath R, Sankhe S, et al. Atypical rabies encephalitis in a six-year-old boy: clinical, radiological, and laboratory findings. *Int J Infect Dis.* 2015 Jul; 36:1–3.
 29. Ayatollahi J, Sharifi MR, Shahcheraghi SH. Severe abdominal pain as the first manifestation of rabies. *Jundishapur J Microbiol.* 2014 Aug; 7(8):e11671.
 30. Vaish AK, Jain N, Gupta LK, Verma SK. Atypical rabies with MRI findings: clue to the diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2011 Jun; 2011:1-3.
 31. Nigg AJ, Walker PL. Overview, Prevention, and Treatment of Rabies. *Pharmacotherapy.* 2009 Oct; 29(10):1182–95
 32. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Nacional de Programas Estratégicos 2011-2014. Perú. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1291/index.html
 33. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-vela AM, Deray R, Vigilato M, Ertl H et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2017 Mar 1; 95(3): 210-219C.
 34. Moges N. Epidemiology, Prevention and Control Methods of Rabies in Domestic Animals: Review Article. *Eur J Biol Sci.* 2015; 7(2):85–90.
 35. WHO. Expert Consultation on Rabies: second report. 2018. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85346/9789241209823_eng.pdf?sequence=1
 36. Chacko K, Parakadavathu RT, Al-Maslamani M, Nair AP, Chekura AP, Madhavan I. Diagnostic difficulties in human rabies: A case report and review of the literature. *Qatar Med J.* 2016 ;2016(2):15.
 37. Zeiler FA, Jackson AC. Critical Appraisal of the Milwaukee Protocol for Rabies: This Failed Approach Should Be Abandoned. *Can J Neuro Sci / J Can des Sci Neurol.* 2016 Jan 7; 43(01):44-51.
 38. Manoj S, Mukherjee A, Johri S, Kumar KVSH. Recovery from rabies, a universally fatal disease. 2016; 3:21
 39. Both L, Banyard AC, van Dolleweerd C, Horton DL, Ma JK-C, Fooks AR. Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infect Dis.* 2012 May; 12(5):397–407.
 40. McGettigan JP. Experimental rabies vaccines for humans. *Expert Rev Vaccines.* 2010 Oct 9; 9(10):1177–86.
 41. Abraham S, Ravindran J, Abishaw N, Philip Sandam N, Thimmareddy P, Govindaraju G. Review on Rabies and Vaccines. *Int J Curr Microbiol Appl Sci.* 2017 Dec; 6(12):2064–85.