

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE RABIA

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO
DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA

JOSÉ LUIS COVARRUBIAS CASTRO

ASESOR:

MC RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ

COLABORADORES:

MVZ JESÚS ALFONSO AMAYA GONZÁLEZ

MVZ JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE RABIA

MONOGRAFÍA

APROBADO POR EL COMITÉ DE MONOGRAFÍA

PRESIDENTE DEL JURADO

Ramón A. Delgado G.

MC RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL



Jorge Iturbide Ramírez
MC JORGE ITURBIDE RAMÍREZ

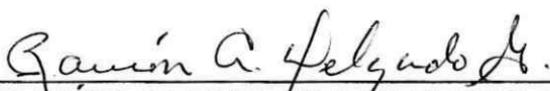
Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal
UAAAN - UL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

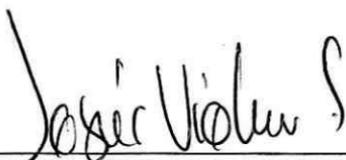
EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE RABIA



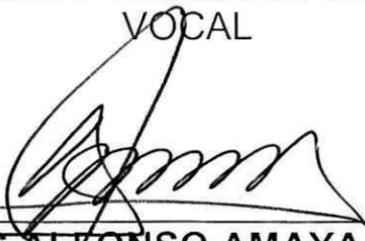
MC RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ
PRESIDENTE



MVZ JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS
VOCAL



MC JESÚS VIELMA SIFUENTES
VOCAL



MVZ JESÚS ALFONSO AMAYA GONZÁLEZ
VOCAL SUPLENTE

DEDICATORIAS

- A Dios por ser todo amor y bondad.

A mi esposa, Socorro, a mis hijos; Norma Angélica, Lydia del Carmen y José Luis, con cariño.

A mis Padres, Salvador en su memoria y Rosa María; a mis hermanos, con gratitud y respeto.

AGRADECIMIENTOS

Al departamento de Ciencias Médico Veterinarias por el gran apoyo que me brindó para lograr la culminación de la carrera de MVZ, en especial a las siguientes personas:

MC José Moncebaez Pérez

MC Gilberto Jiménez Frías

MVZ Jesús Alfonso Amaya González.

Por sus grandes conocimientos y su desinteresado apoyo para la asesoría de este trabajo, al MC Ramón Alfredo Delgado González.

Al Ing. Jorge Antonio Rangel Carrillo por su valiosa orientación en informática necesaria para la conformación de este trabajo.

A mi Alma Mater que me abrazó para formar parte de una generación más.

INDICE

Contenido.....	Página
Objetivos	3
Justificación.....	3
Historia	4
Etiología	6
Epidemiología.....	10
Epizootiología.....	25
Signos y Manifestaciones Clínicas	27
Transmisión y Patogénesis	33
Lesiones	46
Diagnóstico.....	48
Control y Prevención	52
Literatura Citada	70

INDICE DE GRAFICAS

Contenido.....	Página.....
Gráfica 1.....	16
Gráfica 2.....	17
Gráfica 3.....	18
Gráfica 4.....	19
Gráfica 5.....	20
Gráfica 6.....	21
Gráfica 7.....	22
Gráfica 8.....	23
Gráfica 9.....	24

INDICE DE CUADROS

Contenido.....	Página.....
Cuadro 1.....	7
Cuadro 2.....	47
Cuadro 3.....	68

INDICE DE FIGURAS

Contenido.....	Página.....
Figura 1.....	9
Figura 2.....	45

INTRODUCCION

La rabia es una enfermedad infecciosa, conocida desde la antigüedad que sigue siendo importante problema de salud pública en países con sistema de salud deficientes. Se caracteriza por afectar a todos los animales de sangre caliente, incluyendo al hombre, produciendo encefalitis severa, cambios de conducta, parálisis y la muerte (González y col., 1996).

La identificación de la rabia a través de los años, como una enfermedad de los perros y la exclusión de su importancia en los carnívoros salvajes puede explicarse por la relación más estrecha del hombre con los perros que con los animales salvajes. El perro continúa siendo el principal vector animal en la transmisión de la enfermedad al hombre y otros animales en la mayoría de los países de Asia, Africa y América del Sur, y hay todavía mucho por hacer para emprender programas efectivos para el control de la rabia canina a fin de reducir el riesgo de la enfermedad para el hombre (y los animales domésticos) en grandes áreas del mundo (Tierkel, 1982).

El virus de la rabia se singulariza por su capacidad para ser excretado en la saliva cuando su huésped se ve impulsado a morder: una característica nada conveniente. La mayoría de la gente no esta consciente de que el perro continúa siendo, por mucho, la especie más dañina para el hombre, y que cada año los murciélagos vampiro causan miles de muertes entre el ganado bovino de América. Al igual que hace siglos, la rabia es, con pocas excepciones, un problema mundial (Baer, 1982).

Ante la presencia de la mayoría de las enfermedades, el ser humano cifra sus esperanzas en la destreza y conocimiento del médico tratante, y en los adelantos tecnológicos de las ciencias médicas, pero ante la presencia de un caso de rabia en un ser humano, es poco lo que la ciencia nos ofrece para la expectativa de vida del paciente afectado. Esto es del conocimiento general y de allí deriva la importancia

que los organismos oficiales dan, o deberían dar, a los programas de prevención y control de una enfermedad que obligatoriamente va a separar un hogar en caso de ocurrencia en uno de sus integrantes (Alvarado, 1998).

En los países de las Américas existe desde hace mucho tiempo inquietud por el problema de la rabia. Una de las recomendaciones expresadas en la III Reunión Especial de Ministros de Salud de las Américas, que se celebró en Santiago, Chile, en octubre de 1972, fue "...controlar y eventualmente eliminar la rabia canina en las principales ciudades de América Latina con miras a erradicar la rabia humana en todas las áreas". El escaso progreso alcanzado posteriormente por los programas nacionales de control llevó a la OPS a adoptar otras reuniones urgentes a los países para luchar más decididamente por el control de la rabia en las principales ciudades para finales de la década de los años ochentas (Alvarez y Ruiz, 1995).

Se celebraron varias reuniones subsiguientes en que se recomendó extender el plan a las áreas marginales y pequeñas poblaciones y finalmente, a partir de la IV Reunión de Directores de Programas Nacionales para el Control de la Rabia que tuvo lugar en 1993, en México, D.F. se aprobó el Plan Regional para la Consolidación de la Eliminación de la Rabia Canina para el año 2000 (Alvarez y Ruiz, 1995).

Ahora deberíamos tomar acciones más positivas con la entrada del próximo milenio. La enfermedad deja de ser asunto privado para transformarse en materia de interés social. La salud no puede admitirse en sentido negativo, como mera ausencia de enfermedad, sino como lo define la Organización Mundial de la Salud: "La salud implica el disfrute de la mayor norma posible de bienestar orgánico, psíquico y social sin distinción de raza, religión creencias políticas o condiciones económicas".

OBJETIVO

Revisar literatura acerca de la enfermedad causada por el virus rábico en diferentes regiones del mundo, que afecta a los organismos homeotermos, considerando la epidemiología y epizootiología como el punto principal, así como el diagnóstico actual.

JUSTIFICACION

La justificación se fundamenta en el estudio importante y el interés para la Medicina Veterinaria en lo que concierne a la salud pública como son los problemas que tiene el hombre por los animales.

Es de vital importancia eliminar los riesgos y disminuir las pérdidas ocasionadas por la enfermedad en las regiones afectadas. La presente es una revisión que pretende aportar la trascendencia que tiene esta enfermedad.

De igual forma se recopiló información de libros, revistas e informes publicados por servicios de Salud Pública, Instituto Panamericano para la Protección de Alimentos y la Zoonosis (INPPAZ), además la Organización Mundial de la Salud relacionados con el estudio epidemiológico y diagnóstico de la rabia. Así como, su secuela tanto en los rasgos médicos como sociales y económicos, además estrategias de programas en atención de los focos de infección, en la vacunación preventiva de los animales en zonas de riesgo y en la vigilancia y control de la población de murciélago vampiro.

Se informan también importantes avances en el conocimiento del comportamiento de las poblaciones de vampiros y de la enfermedad, que permite establecer habilidades óptimas de control y anticipar el comportamiento epidémico de ésta.

HISTORIA DE LA RABIA

La rabia es una enfermedad muy vieja, tal vez tan antigua como la propia humanidad. Tres mil años antes de Jesucristo ya se encuentra el origen de la palabra "rabia" en la lengua sánscrita, donde "*Rabhas*" significa "agredir" (Steel,1982;Weber,1998).

La evidencia fósil data la presencia de vampiros en América en la última etapa del periodo del pleistoceno (López y col. 1992).

Desde la antigüedad el perro ha sido considerado como prototípico para la rabia. De las primeras referencias a la rabia en perros se encuentra en el *Códice Eshnunna Premosaico* (que antecede al mejor conocido *Código de Hamurabi de la antigua Babilonia en el siglo XXIII A. de C.*, observándose el siguiente texto: "Si un perro está rabioso y las autoridades han puesto este hecho en conocimiento de su dueño; si él no lo mantiene sujeto, muerde a un hombre y causa su muerte, entonces el dueño pagará dos terceras partes de una mina (40 siclos) de plata" (Tierkel, 1982).

La enfermedad en los perros fue descrita con precisión por Demócrito en el siglo V A. de C. y por Aristóteles en el siglo III A. de C. En el año 100 de nuestra era, Celso dio una descripción detallada de la enfermedad, señalando que los seres humanos, lo mismo que los animales inferiores, eran susceptibles, y fue el primero en recomendar la cauterización de la mordedura ocasionada por un animal rabioso (Tierkel, 1982).

Girolamo Fracastoro, sabio italiano nacido en Verona, describió la enfermedad (que había podido observar en numerosos pacientes) y sus modos de contaminación, y esto en 1530, es decir ! 350 años antes de Luis Pasteur !. Durante el siglo XIX la rabia canina o rabia de la calle es por donde quiera un verdadero peligro, específicamente en Europa. El temor a la rabia, debido a su modo de

contaminación y a la ausencia de tratamiento eficaz, se había vuelto irracional. Las personas mordidas por un perro sospechoso de rabia se suicidaban o eran sacrificadas (Weber, 1998).

En este planeta de pánico irracional, el primer tratamiento post-exposición realizado en 1885 por Luis Pasteur dio a este gran sabio una aura internacional que no habían sido suscitado hasta entonces sus otros importantes trabajos científicos (Weber, 1998).

Se acepta que en América no existía la rabia canina antes de la llegada de los españoles, sin embargo hay referencias indirectas de la rabia en vampiros, como queda consignado en la crónica de la conquista del diario de Fernández y Oviedo en el año de 1514 y en la historia del descubrimiento y conquista de Yucatán de Juan Francisco Molina Solís de 1527, donde se relaciona el ataque de vampiros a hombres y animales con la aparición posterior del padecimiento (López y col., 1992; Delgado, 1996).

La referencia más antigua en América data de 1709 en los anales de la Santa Inquisición. En 1910, el Dr Emilio Fernández en la ciudad de México informa por primera vez sobre la rabia en el ganado bovino de nuestro país (Delgado, 1996).

En 1911, cuando Carini investigaba un caso de muerte de ganado en Brasil, reconoció los corpúsculos de Negri en el cerebro de un animal y postuló que el vampiro fué la fuente de infección (López y col., 1992).

En 1983 Tellez Girón reprodujo experimentalmente el derriengue, demostrando que la saliva de las vacas infectadas de rabia, contienen virus (Delgado, 1996).

Subsecuentemente, emigraron casos de bovinos con rabia paralítica y fue señalada desde el norte de México hasta el sur de Argentina. Las pérdidas anuales

de ganado han sido totalizadas por más de 500 000, con pérdidas en 10 millones de dólares (López y col., 1992).

Quizá por tratarse de una de las enfermedades más antiguas, tener una peculiar forma de transmisión generalmente a través de una mordedura, y provocar a su vez graves trastornos tanto en los animales infectados como en las personas, la rabia ha tenido siempre un mito oscuro.

ETIOLOGIA

El virus de la rabia es un virus con RNA que pertenece a la familia Rhabdoviridae y al género Lyssavirus, el cual comprende todas las cepas del virus rábico y otros cinco virus relacionados antigénicamente que son llamados Mokola, Duvenhage, Lagos bat 5, Obodhiang y Kotonkan (Pedroza, 1994).

Por su envoltura con espículas, su estructura helicoidal interna, su RNA monocatenario no segmentado y polaridad negativa, su forma de bala de fusil y sus propiedades fisicoquímicas y de replicación en el citoplasma, el virus de la rabia está clasificado en la familia Rhabdoviridae, que incluye aproximadamente 80 virus que infectan tanto animales y vegetales. La clasificación del virus de la rabia (Comité Internacional de Taxonomía Viral 6o. Informe 1995) lo clasifica así: ORDEN: Mononegavirales, FAMILIA: Rhabdoviridae, GENERO: Lyssavirus (Montaño, 1996).

El virus de la rabia tiene una forma ojival truncada y mide 180 nm de largo por 75 nm de ancho. Los Rhabdovirus son virus frágiles, inactivados por el calor, los rayos ultravioletas, la desecación, los solventes orgánicos y la tripsina pero son bastante estables entre pH 5 y 10. Los Rhabdovirus se conservan varios días a 4°C y varios años a -70°C y liofilizados (Montaño, 1996).

El virus de la rabia posee proyecciones de superficie y presenta estrías características en microscopía electrónica. El virus de la rabia tiene un coeficiente de

sedimentación de 600 unidades Sdverberg y está constituido por 5 proteínas, codificadas por RNA viral, distribuidas en 2 componentes principales: la nucleocápside (NC) y la envoltura (Montaño, 1996).

Cuadro 1.

Proteína	Peso(KD)	Aminoácidos	Moléculas/virión
L	190	2142	17-150
G	65-80	504-505	1600-1900
N	58-62	450	1750
NS	35-40	297	900-950
M	22-25	200	1650-1700

Características estequiométricas de las proteínas del virus de la rabia (Montaño, 1996).

La NC, interna, es un complejo ribonucleoproteico con simetría helicoidal, constituida por una cadena de RNA asociada a 3 proteínas: la N asociada fuertemente, la NS y la L asociada menos fuertemente (Montaño, 1996).

Las partículas están cubiertas por una envoltura que obtienen por la gemación del virus a través de la membrana plasmática de la célula hospedera. Las 2 proteínas de la envoltura son la G glicosilada y contiene aproximadamente 3% de carbohidratos y la envoltura contiene fosfolípidos que forman el 15 a 25%, según la célula hospedera, ambos de la masa del virión. La proteína M, descrita tradicionalmente como una proteína de la envoltura que recubre internamente la membrana lipídica, aparentemente forma parte de la NC (Montaño, 1996).

Cada una de las 5 proteínas que constituyen el virus rábico es codificada por un gen en el ácido nucleico. La secuencia de los 11 932 nucleótidos del genoma de la cepa PV del virus de la rabia ha permitido estudiar los elementos reguladores de la transcripción y de la replicación. La secuencia completa de aminoácidos fue

deducida de la secuencia de los genes que codifican respectivamente las 5 proteínas: N, NS, M, G y L. Por otro lado, el análisis de las secuencias parciales de diferentes Lyssavirus ha permitido su estudio comparativo y "evolutivo" (Montaño, 1996).

El virus de la rabia se encuentra presente en el mundo entero, con excepción de ciertas regiones de islas, los animales capaces de transmitirlo son muy variados (Loza y col., 1998).

En 1978, con ayuda de los anticuerpos monoclonales (AM), Wiktor y Koprowski demostraron diferencias en la composición antigénica de diferentes cepas de virus fijos. En 1980, estos mismos autores detectaron diferencias en virus de la calle aislados de seres humanos. Los AM han podido demostrar que si bien el virus rábico es más estable en la naturaleza que otros grupos virales, sí existen variantes, debidas probablemente a la presión selectiva a que se encuentra sometido por la gran variedad de géneros y especies que puede afectar (Loza y col., 1998).

Una vez confirmada la presencia de variantes, Hayasi et. al. realizaron pruebas de protección cruzada para evaluar la vacuna antirrábica canina más utilizada en Brasil. Se identificaron el virus clásico de la rabia y dos variantes: una en el ciclo canino-humano y otra en los bovinos (Loza y col., 1998).

Con el empleo de paneles de AM contra la nucleocápside y la proteína G, se ha demostrado la existencia de diferencias antigénicas en diversos aislamientos del virus de la rabia provenientes de América, Europa, Asia y Africa (Leal y col., 1996; Loza y col., 1998). Así mismo, se comprobó la diferenciación establecida por seroneutralización entre virus de rabia (serotipo 1) y los virus relacionados Lagos bat, Mokola y Duvenhage que representan a los serotipos 2, 3 y 4, respectivamente, y que han sido aislados exclusivamente en el continente africano. Los Lyssavirus de murciélago europeo tipos 1 y 2 (EBL 1 y EBL 2) son transmitidos exclusivamente por

quirópteros insectívoros en Europa y fueron descritos inicialmente como una variante de Duvenhage (Loza y col., 1998).

En el continente americano solamente se encuentra presente el serotipo 1. En el norte del continente, las características antigénicas del virus rábico han sido bien estudiadas, pero no en México. Con el aumento de las comunicaciones entre los diferentes países es recomendable realizar estudios periódicos, para corroborar si únicamente el virus de la rabia está presente en el país o si puede detectarse algún otro serotipo, utilizando AM antinucleocápside en aislados de diferentes especies, tanto domésticas como silvestres de la fauna mexicana (Loza y col., 1998).

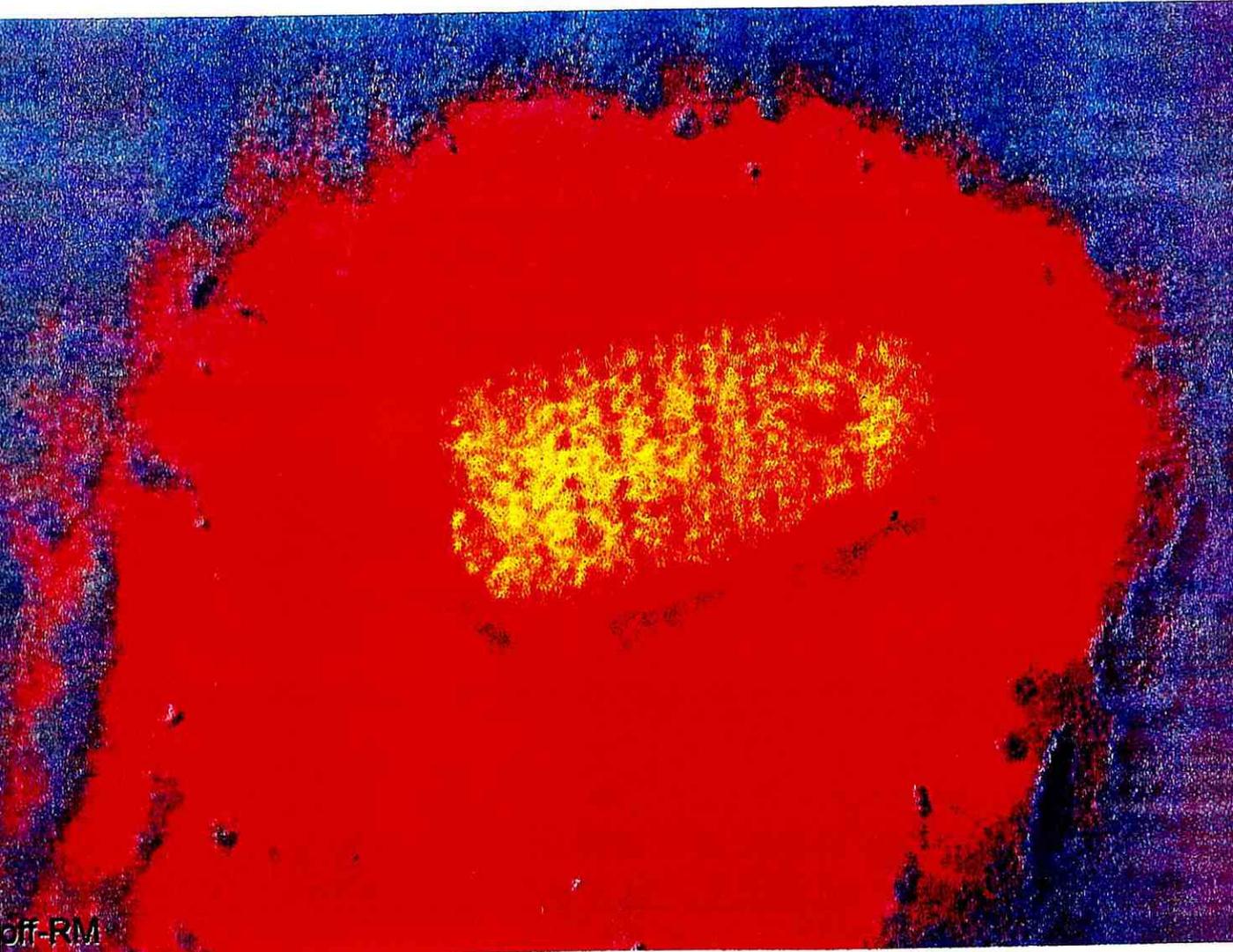


FIGURA 1

El virus de la rabia tiene una forma ojival truncada y mide 180 nm de largo por 75 nm de ancho (Montaño, 1996).

EPIDEMIOLOGIA

Clínicamente la enfermedad se manifiesta como una encefalomiелitis aguda casi siempre mortal y sigue siendo un grave problema de salud pública en muchos países de Africa, América y Asia, calculándose en 30,000 las defunciones al año, la mayoría en países en desarrollo. En nuestro país, de 1970 a 1991 se registraron 1,548 casos de rabia humana (promedio anual de 70 casos), de los que 83% fueron originados por perros, 7% por quirópteros y 10% por otras especies; en 1995 hubo 32 casos (Arellano y col., 1997).

En 1997, 14 países de las Américas notificaron ocurrencia de rabia humana en sus territorios, totalizando 118 casos. Esta cifra representa una disminución del 35.5% comparada a 1996 y el menor número anual de casos en las últimas tres décadas (Resumen del INPPAZ, 1997).

La reducción más acentuada de casos con relación a 1996 se observó en la Subregión Andina (55.3 %), particularmente en Ecuador. En el Istmo Centroamericano la reducción de casos fue del 19%. Haití, que registró 7 casos en 1996, no notificó la enfermedad en el hombre en 1997. Argentina después de dos años sin ocurrencia de rabia humana, informó un caso ocurrido en una zona rural, ocasionado por un murciélago insectívoro (Resumen del INPPAZ, 1997).

El perro sigue siendo el principal transmisor de rabia para el hombre en las Américas. En 102 casos en que se identificó la fuente de infección, en el 80% el transmisor fue el perro, seguido por los murciélagos con 11%. La frecuencia de casos de rabia humana en áreas urbana y rural fue similar (49.5 y 50.5% respectivamente). Con respecto a la población afectada, la mayoría de los casos fue del sexo masculino (72%) y en personas de hasta 20 años (60%) (Resumen del INPPAZ, 1997).

Con relación a la incidencia de rabia canina, el total de casos notificados en la Región en 1997 fue de 4 058, representando 1 141 casos (22%) menos que en 1996. Las mayores reducciones en el número de casos se observaron en Ecuador (73%) y México (39%). En Colombia se registró aumento de la rabia canina pasando el número de casos de 64 en 1996 a 144 en 1997. Igualmente en Belice el aumento fue significativo, de 7 casos en 1996 a 22 casos en 1997 (Resumen del INPPAZ, 1997).

Granada después de dos años sin registro de rabia animal informó la ocurrencia de cinco casos de rabia canina, cinco de rabia bovina, un caso en ovino y cinco en animales silvestres (Resumen del INPPAZ, 1997).

En 1997 se observó un ligero aumento de la rabia en gatos en la Región, destacándose el Caribe Latino que registró 33 casos en comparación con 13 en 1996 (Resumen del INPPAZ, 1997).

Entre los animales de interés económico los bovinos siguen siendo la especie más afectada por la rabia en la Región. En 1997 fueron reportados 3, 350 casos, que representa una reducción del 39% con relación a 1996. Sigue en importancia los equinos con 301 casos reportados. Para ambas especies, Brasil fue el país que informó la mayoría de los casos (77% y 70% respectivamente) (Resumen del INPPAZ, 1997).

Respecto a la rabia en animales silvestres, 96% de 8 238 casos registrados en 1997 fueron informados por Estados Unidos. La especie más afectada fue el mapache con 4 300 casos (Resumen del INPPAZ, 1997).

La situación de la rabia en el mundo evoluciona constantemente. Ella es muy diferente de un continente a otro (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

EN EUROPA

En Europa Central y Occidental, dentro de las zonas templadas, es el zorro rojo (*Vulpes vulpes*) el que contribuye a la propagación de la rabia. Este hecho se debe a su extremada sensibilidad al virus de la rabia y a la regular eliminación de este virus con la saliva (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

La historia de la rabia ha evolucionado mucho en el curso del último siglo. Luego de la erradicación de la rabia canina gracias a la vacunación de los perros domésticos y de la eliminación de perros callejeros, varios países de Europa del Oeste han permanecido inmunes de rabia durante períodos más o menos largos (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

Al final de la última guerra mundial la adaptación del virus rábico a los zorros ha permitido a la rabia invadir numerosos países. La caza de zorros y la utilización de veneno no disminuyeron la rabia vulpina en Europa. No ha sido hasta la utilización de vacunas antirrábicas contenidas en los cebos que el número de casos de rabia ha sensiblemente disminuído en toda Europa. En Francia, ésta disminución ha sido particularmente remarcable (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

Los casos de rabia humana originarios son escasos en Europa. Ocurren sobre todo en los países del este europeo donde la rabia canina resta importante (menos de 10 casos por año) (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

Excepcionalmente, las personas mordidas en regiones de rabia endémica (Africa, Asia) desarrollan la enfermedad en un país europeo (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

EN ASIA

El principal vector de la rabia en Asia es el perro. Es en Asia que la mayoría de los casos de rabia humana son identificados. Es generalmente admitido que el número estimado de muertos (cifra superior al número oficialmente declarado) es del orden de 40 000, de los cuales la mayoría de los casos se encuentran en India. Ciertos países han establecido programas nacionales de lucha contra la rabia que han hecho disminuir sensiblemente el número de muertos como son China, Indonesia, Malasia, Tailandia (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

EN AFRICA

El perro continúa siendo el principal vector de rabia en Africa (alrededor del 90%): Más de 4 000 casos de rabia animal han sido diagnosticados (informe de la OMS) que no reflejan sino una parte de la situación de la rabia en Africa. Alrededor de 100-200 personas mueren de rabia cada año. Sin embargo, en la mayoría de esos casos, el diagnóstico es únicamente clínico. Como en Asia, hay verdaderamente una subestimación del número de casos de rabia (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

EN AMERICA DEL NORTE

El informe publicado en diciembre de 1996 sobre la vigilancia de la rabia en los Estados Unidos describe una situación compleja. En 1995, 7877 casos no humanos son declarados rabiosos con una mayoría de animales salvajes (92%). Los principales animales incriminados son los ratones lavadores, las mofetas, los zorros y los coyotes. El murciélago juega un papel importante por ser responsable de muertes humanas (alrededor de 3 a 5 casos humanos son registrados todos los años (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

EN AMERICA LATINA

En el conjunto de América Latina un programa de vacunación ha permitido disminuir el número de casos de rabia humana (alrededor de 200 casos por año). Aparte de la rabia canina, los murciélagos (esencialmente los murciélagos hematófagos "vampiros") son igualmente un reservorio importante de la rabia, transmitiendo la rabia en humanos y animales domésticos de cría, los bovinos son los más atacados (Unidad de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS 1996).

EN MEXICO

Entre las especies que transmiten la rabia, la canina presenta mayores problemas de salud pública, aunque la enfermedad ha decrecido en esta especie en los últimos años como consecuencia de los programas de vacunación. Por ejemplo, en 1989 solamente en la ciudad de México, se detectaron 1046 perros rabiosos; en 1996 se detectaron únicamente 61 de estos animales. Aunque en este estudio no se incluyeron muestras de la especie humana, cabe comentar que en 1989 hubo 5 muertes por rabia en la ciudad de México, en 1996 no se registró ningún deceso (Loza y col., 1998).

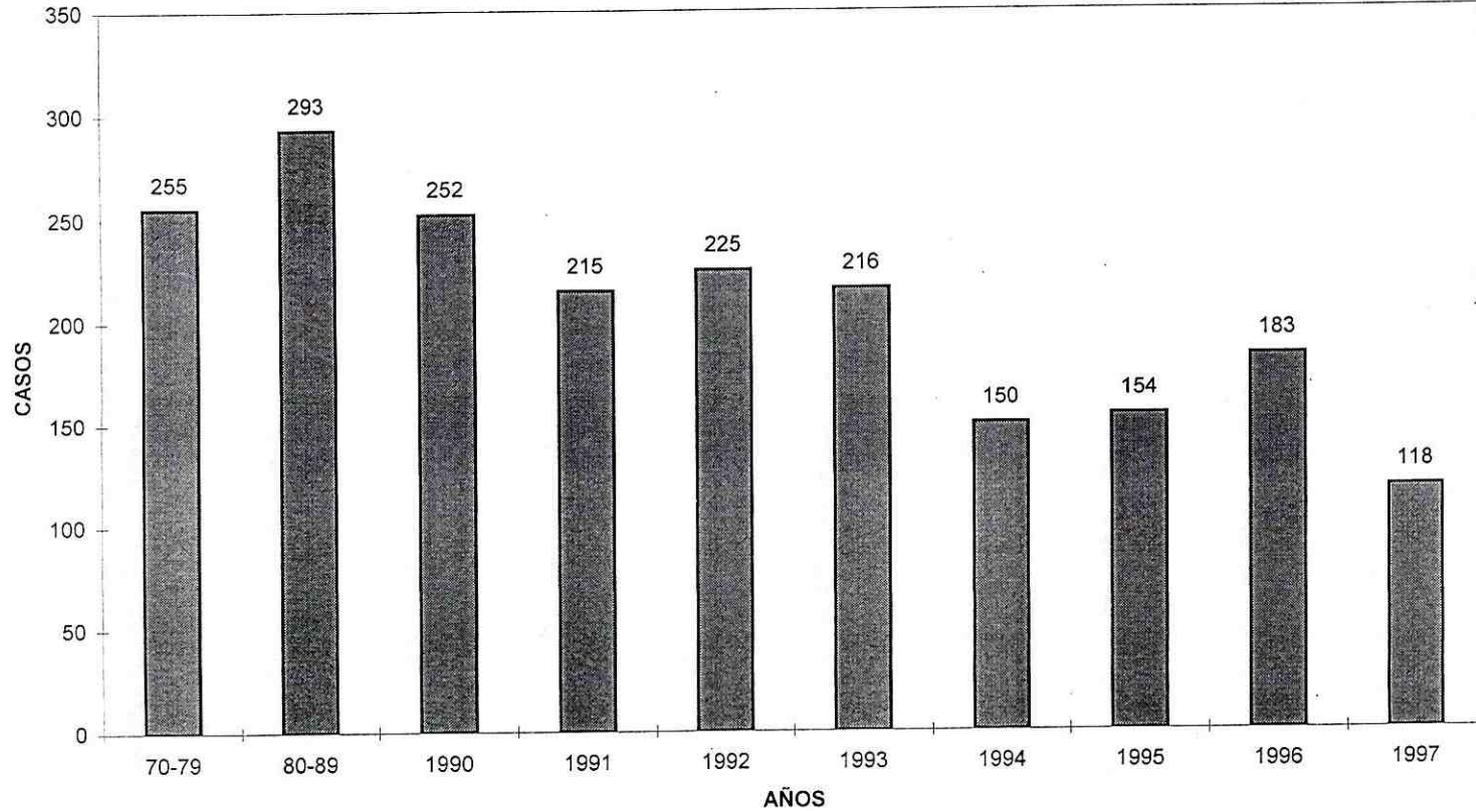
En un estudio epidemiológico y clínico realizado por el Servicio de Medicina Preventiva, de la Unidad de Medicina Familiar No. 37, del Instituto Mexicano del Seguro Social, de Hermosillo, Sonora, México. Se describieron las características epidemiológicas, clínicas y tratamiento recibido por niños con lesiones por mordedura de perro. En forma prospectiva se evaluaron niños menores de 18 años de edad, que sufrieron mordedura de perro, siendo evaluados conforme los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Rabia. El estudio se realizó en un período de 12 meses, obteniéndose de cada paciente variables demográficas y epidemiológicas relacionadas con el accidente. El tipo de lesión se clasificó de acuerdo con el criterio de Guarnera. La organización y análisis de los datos se presentan utilizando los elementos de la estadística descriptiva,

utilizándose la prueba X² para establecer asociación entre las variables categóricas. Los resultados fueron, que el promedio de edad de niños agredidos es de 6 años. La mayoría de los accidentes ocurrieron en el hogar (57%), la participación de perros conocidos del niño se cuantificó en 54%. Los menores de 5 años presentaron mayor riesgo de agresiones provocadas (60%) que los niños de mayor edad. Las lesiones localizadas en la cara y cabeza fueron más frecuentes en los niños pequeños (50%). La mayoría de las lesiones no fueron graves; 13 se infectaron y casi 50% de los pacientes requirieron tratamiento antirrábico. Se concluye que en nuestro medio, las mordeduras de perro en la infancia representan un problema de salud frecuente. El tratamiento médico debe incluir un cuidado adecuado de la herida, así como evaluación de vacunación antirrábica. La prevención de las mordeduras de perro requiere de medidas dirigidas a los propietarios de perros, padres, niños y autoridades locales. Mordedura de perros; niños; epidemiología; tratamiento (Martínez, 1998).

Los gatos domésticos son principalmente huéspedes incidentales de la rabia y es poco frecuente que sean importantes en la perpetuación del agente en su ciclo natural. La presencia de rabia en gatos es normalmente consecuencia de la enfermedad en un importante porcentaje de otras especies domésticas (Loza y col., 1998).

En el ciclo silvestre se cuenta con la participación de diversos mamíferos donde existe una gran diversidad de factores condicionantes, por lo general complejos y poco conocidos (Loza y col., 1998).

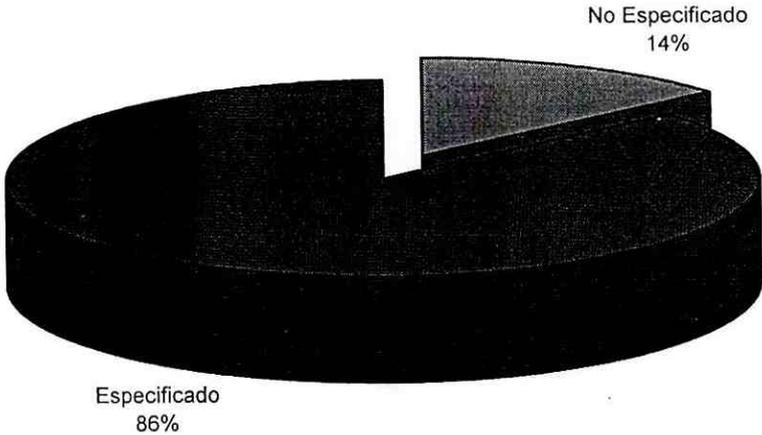
Gráfica 1. Rabia en Humanos. Las Américas, 1970-1997.



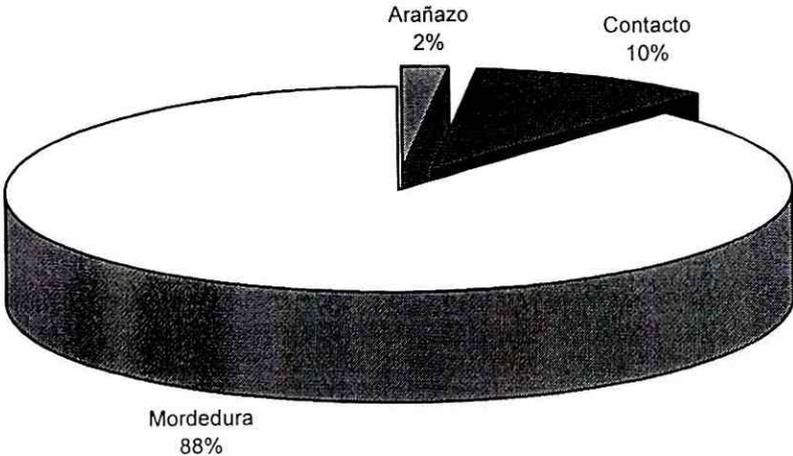
FUENTE: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ)

Gráfica 2. Rabia en Humanos. Vías de entrada del virus según informes clínicos de 116 casos. Las Américas, 1997.

Gráfica 2.A

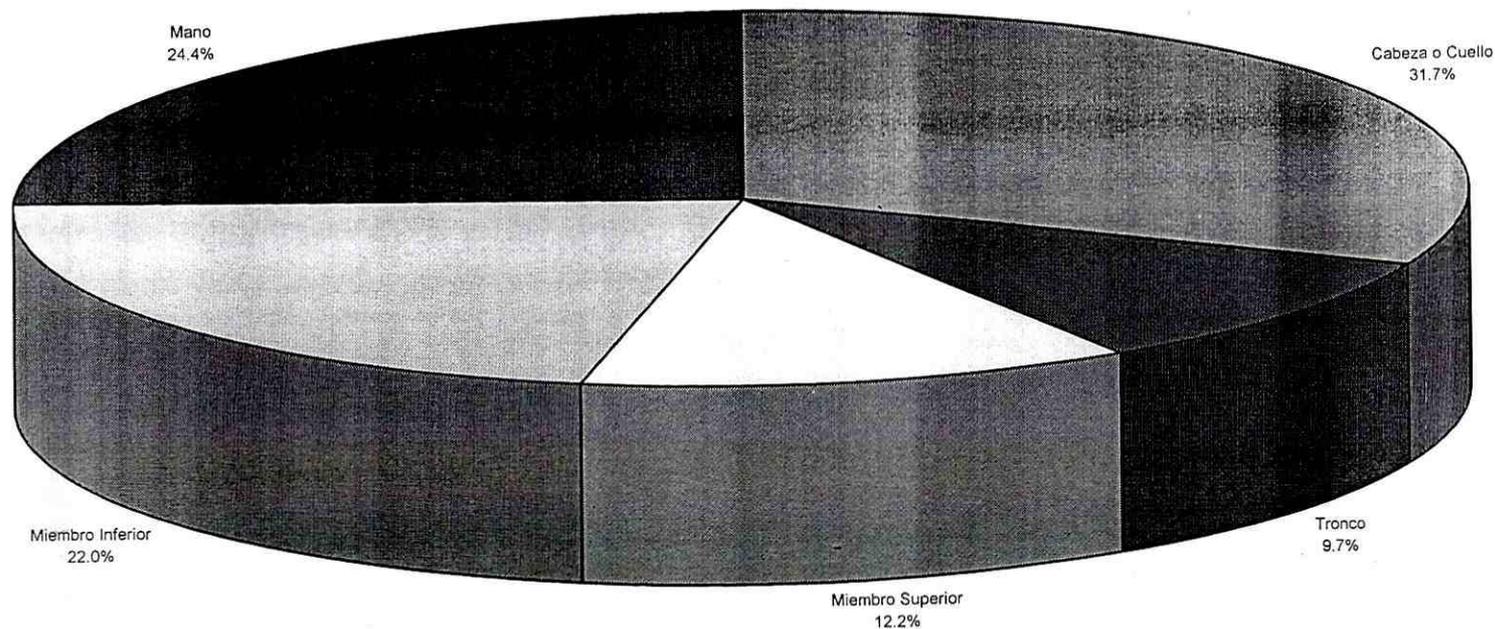


Gráfica 2.B



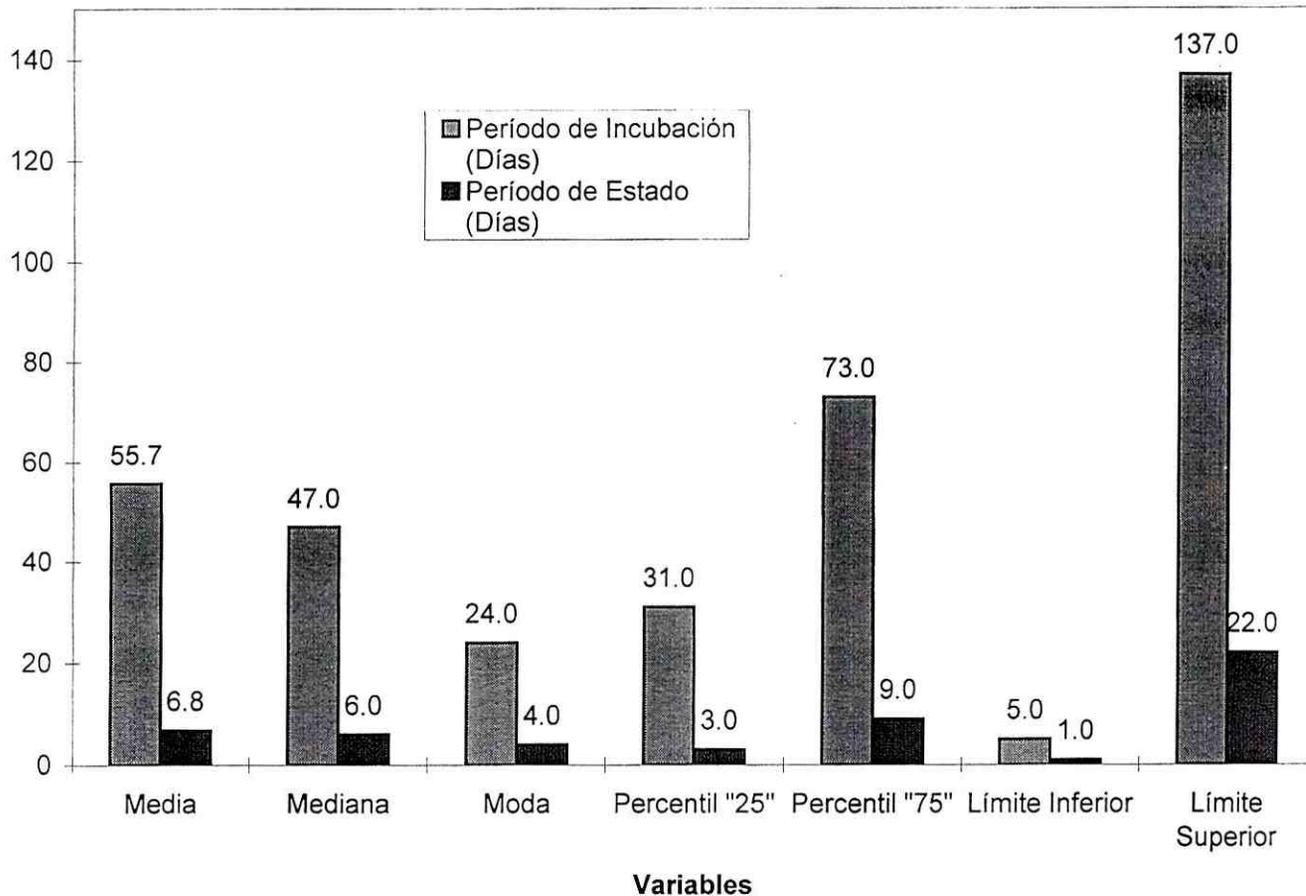
FUENTE: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ)

Gráfica 3. Rabia en Humanos. Puerta de entrada del virus en casos menores de 10 años. Las Américas, 1997



FUENTE: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ)

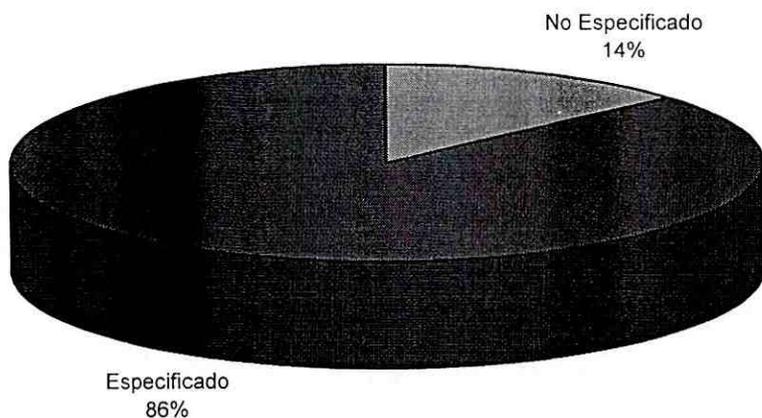
Gráfica 4. Rabia en Humanos. Variación de los períodos de incubación y estado. Las Américas, 1997.



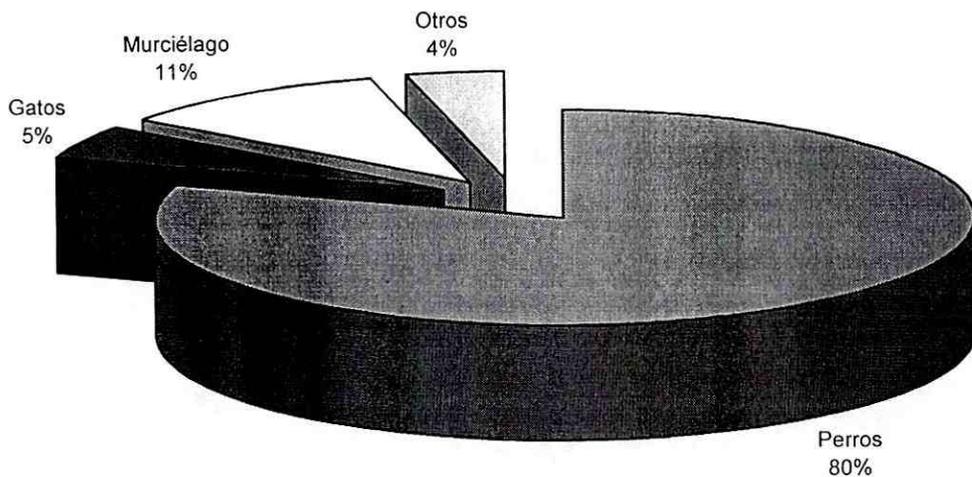
FUENTE: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ)

Gráfica 5. Rabia en Humanos. Distribución porcentual según animal transmisor. Las Américas. 1997

Gráfica 5.A

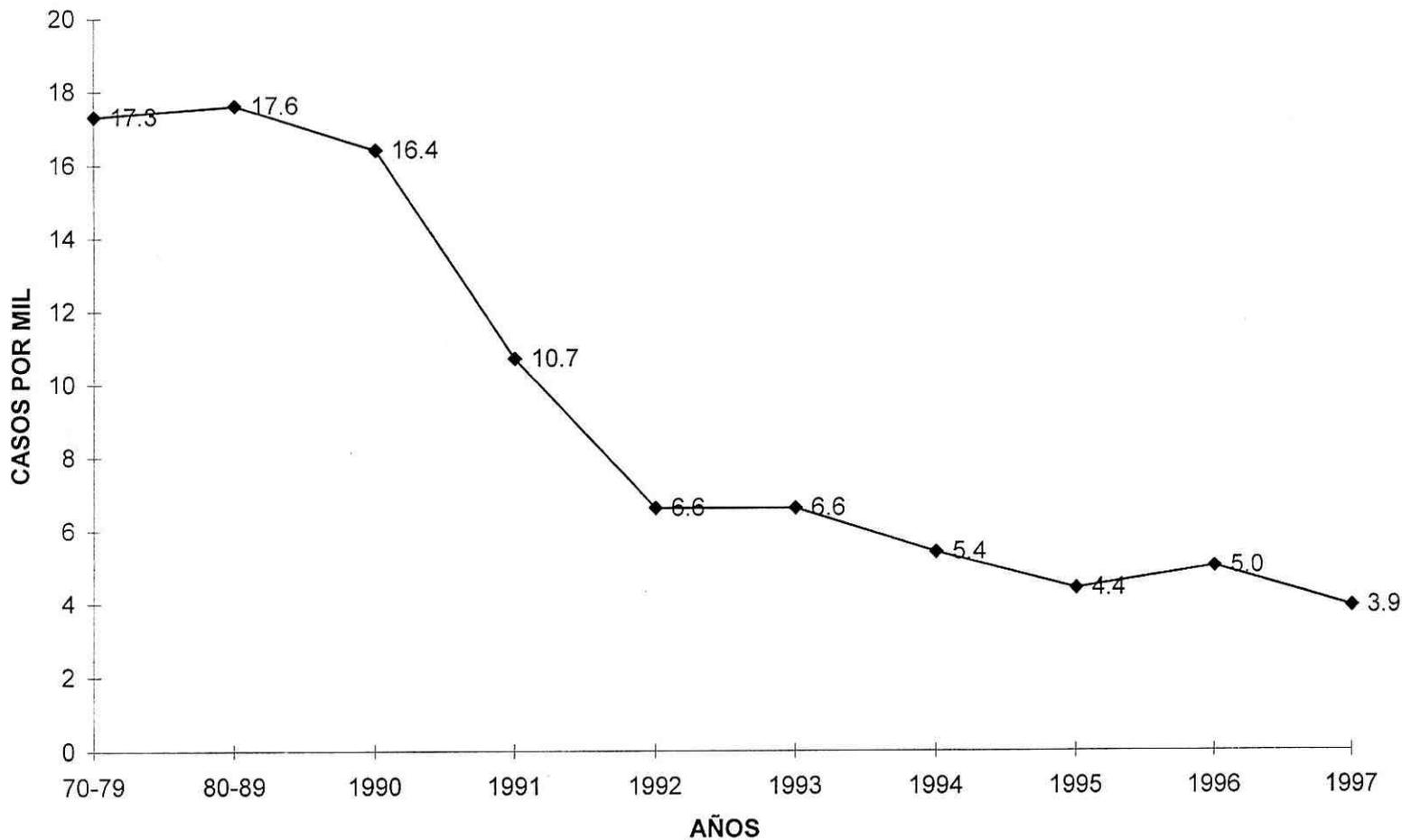


Gráfica 5.B



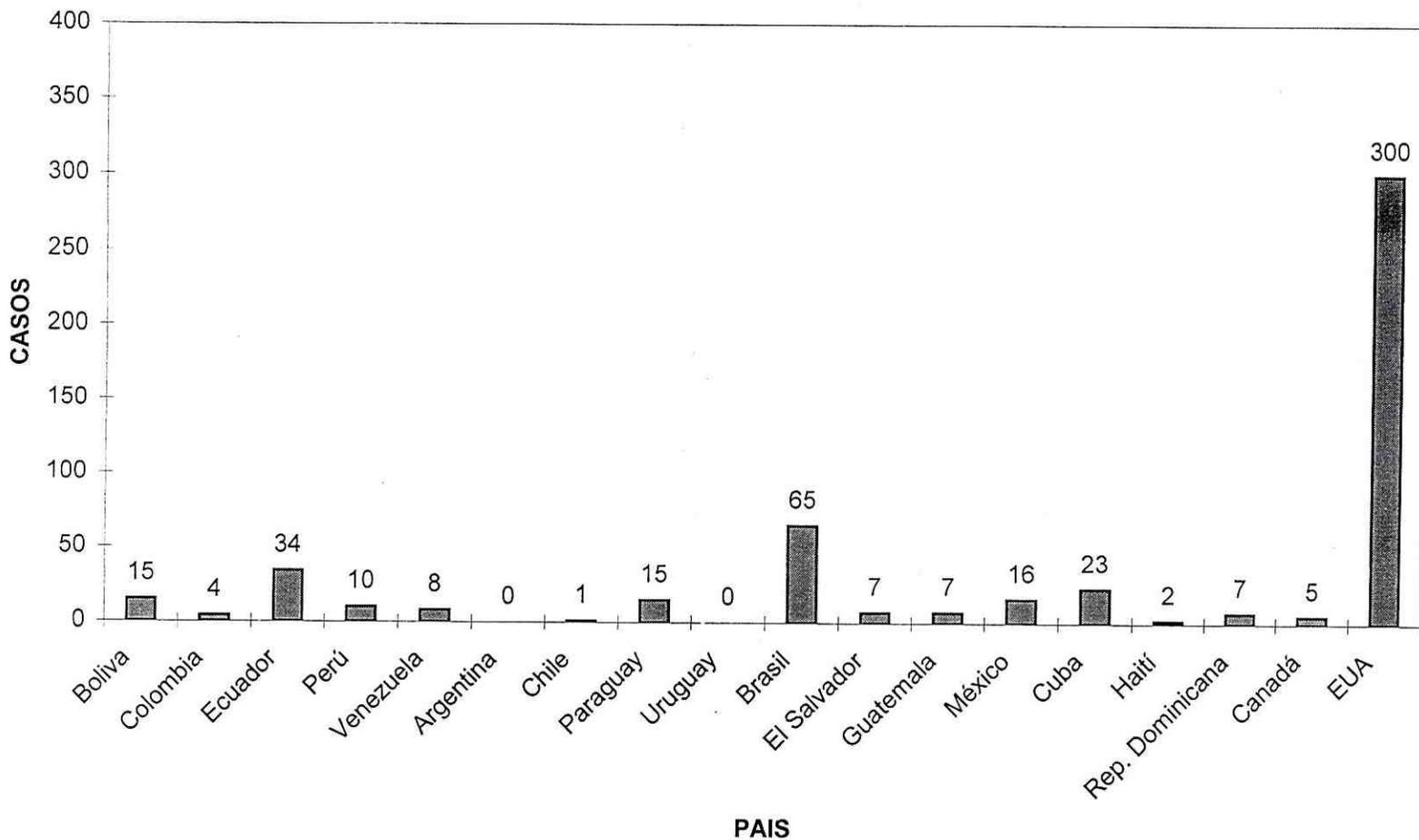
FUENTE: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ)

Gráfica 6. Rabia en Perros. América Latina, 1990-1997



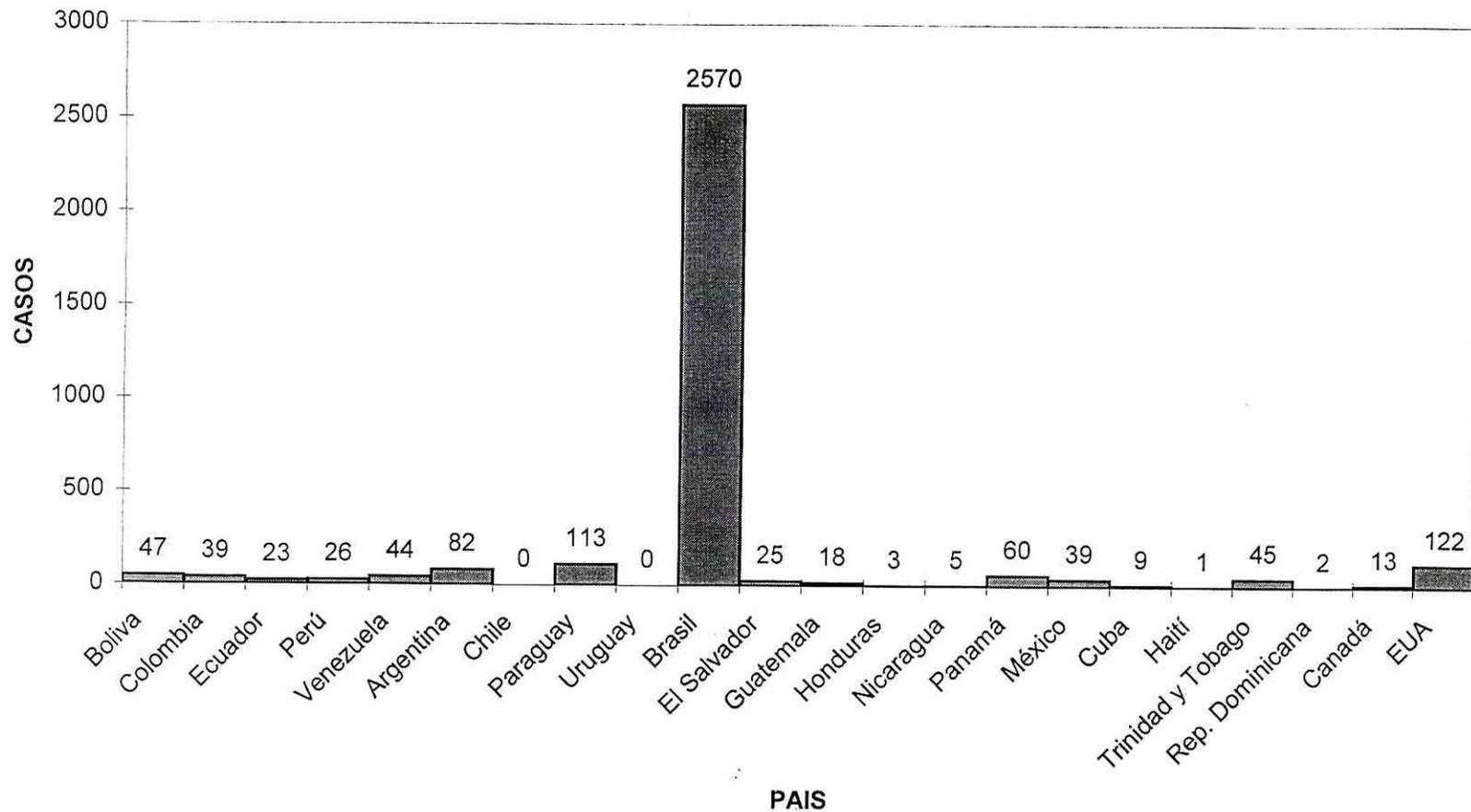
FUENTE: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ)

Gráfica 7. Rabia en Gatos. Distribución Mensual de Casos por País. Las Américas, 1997.

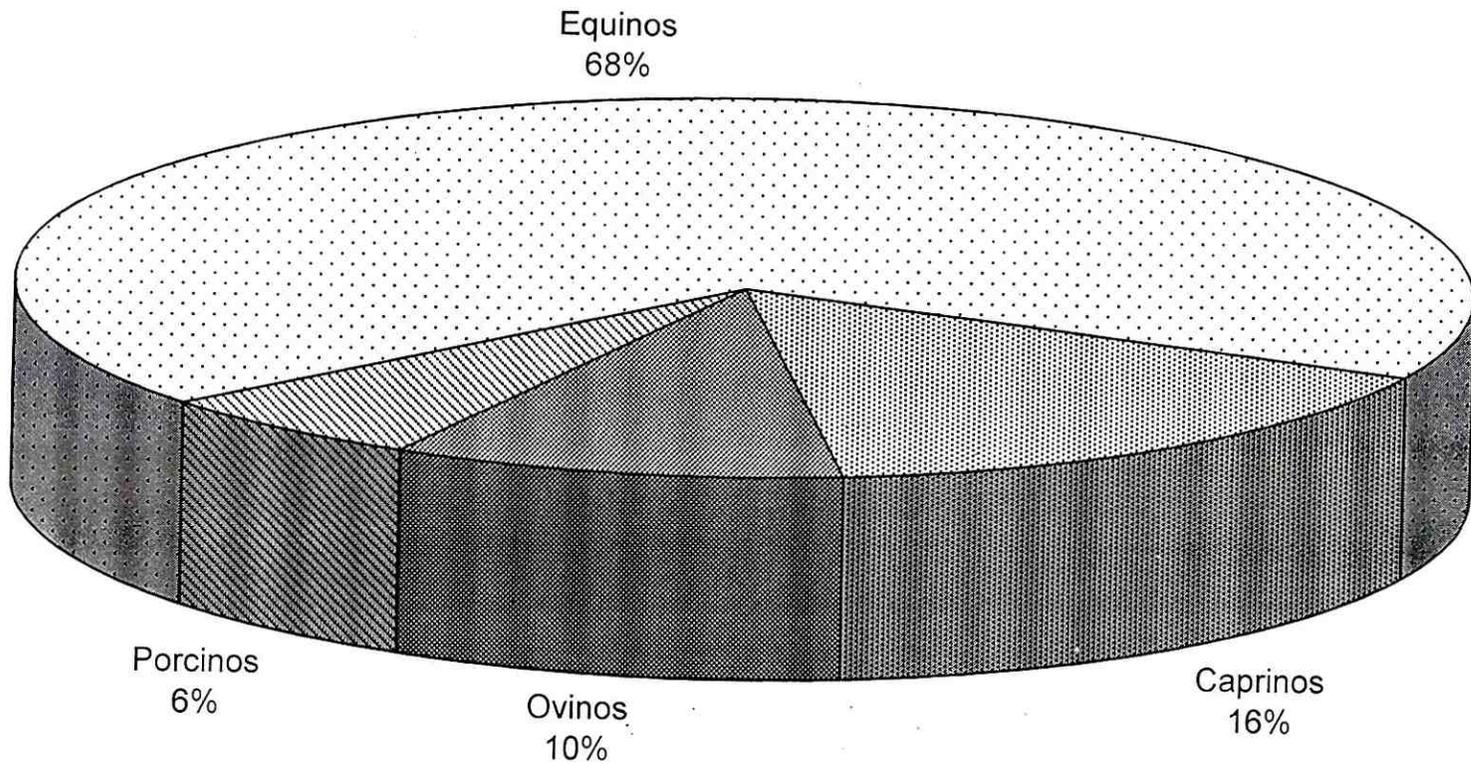


FUENTE: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ)

Gráfica 8. Rabia en Bovinos. Distribución mensual de casos por país. Las Américas, 1997.



Gráfica 9. Rabia en "Otros Animales Domésticos" Las Américas, 1997.



FUENTE: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ)

EPIZOOTIOLOGIA

El período de incubación es de 3 semanas aunque con una variación que va desde los 5 hasta los 60 días y ocasionalmente hasta varios meses. Se ha reportado en un becerro de 7 días. Las especies susceptibles son los bovinos y todos los animales de sangre caliente (Medina, 1995).

Es una enfermedad de distribución mundial a excepción de Australia, Nueva Zelanda, Gran Bretaña, Hawaii y los países escandinavos. La transmisión de la enfermedad es por mordeduras profundas. En México, centro y sudamérica esto ocurre principalmente en perros y en murciélagos hematófagos (*Desmondus rotundus rotundus*, *Desmondus rotundus murinos*, *Diphylla ecaudata ecaudata*, *Diphylla ecaudata centralis*, *Diaemus youngi*) (Medina , 1995).

Desmondus rotundus: Es el vampiro común, prefiere la sangre de bovinos, habita en cuevas, árboles, construcciones y en una variedad de ecosistemas como el trópico, desierto y ciudades. Vive en altitudes que van desde el nivel del mar hasta los 3,000 m.s.n.m. *Diphylla ecaudata*: murciélago de patas peludas, prefiere la sangre de bovinos y la de equinos, generalmente no habita en regiones tan bajas como el vampiro común (Medina,1995).

Desmondus rotundus especie de quiróptero que pertenece a la familia *Phyllostomidae*, murciélagos de tamaño mediano (longitud del cuerpo 60-90 mm) y peso de 25-40 g, es de color café grisáceo con pelaje denso y corto, cara aplanada con hocico corto y sin hoja nasal, lo que los asemeja a pequeños cerdos. Presentan orejas pequeñas, algo puntiagudas y separadas, el pulgar es largo con tres cojinetes y una garra, carecen de cola. El labio inferior presenta una escotadura en forma de V, con incisivos superiores anchos y filosos, mientras que los inferiores son

pequeños. Los caninos son largos de punta aguda y borde posterior afilado (Sélem y Chab,1998).

Los individuos de esta especie habitan en cuevas, huecos de árboles, puentes, alcantarillas, y minas abandonadas, formando colonias de 20 a 100 individuos, pudiendo compartir estos sitios con otras especies de murciélagos. Los vampiros son muy astutos para encontrar su alimento, ayudándose de los sentidos del olfato, vista y oído; estos se acercan a su víctima desplazándose del suelo, pudiendo, correr, brincar o volar. Prefieren beber sangre de ganado, bovino, equino o porcino, mordiendo a sus víctimas en las regiones de los hombros, espalda, base de los cuernos y de las orejas, patas, pezuñas y región anal. Los vampiros atacan cuando el animal está durmiendo, realizando la mordida con poco dolor y el anticoagulante presente en la saliva permite flujo de la sangre, ya que fluye a través del canal del labio inferior. Pueden consumir hasta 25 ml durante 30 minutos y regresan generalmente a alimentarse en el mismo sitio a la noche siguiente. Normalmente, la sangre que el vampiro consume rara vez daña al animal, pero la cantidad de sangre que fluye después que el animal se ha alimentado, junto con las heridas que causan las mordeduras que pueden debilitar al animal y la transmisión potencial del virus rábico, causan importantes pérdidas económicas a los ganaderos (Sélem y Chab,1998).

En los refugios, el contacto entre los vampiros es constante y pasan gran parte del día acicalándose mutuamente. Así mismo, es una de las pocas especies de mamíferos que practican altruismo, pudiendo alimentar a individuos no emparentados a través de la regurgitación de sangre, ya que en ocasiones algunos son incapaces de conseguir alimento, lo que los llevaría a la muerte, después de 48 horas. El comportamiento que estos murciélagos exhiben es una de las principales vías de transmisión intraespecie del virus de la rabia (Sélem y Chab,1998).

Diaemus youngi: murciélago de alas blancas, prefiere la sangre de pollo, habita principalmente en el ecuador (Medina, 1995).

El bovino y el humano son huéspedes terminales de la enfermedad, esto es, que en condiciones naturales no la transmiten a otros individuos. Sin embargo, la exposición accidental de ganaderos y Médicos Veterinarios, a ocurrido al examinar la cavidad oral de un bovino con rabia ó de un bovino que está incubando la enfermedad y en el que se sospecha de obstrucción esofágica, asfixia por obstrucción ó algunos problemas de cavidad oral o faringe (Medina, 1995).

El virus se ha demostrado en la saliva hasta un 53% de las vacas afectadas por rabia. El virus puede estar presente en la saliva, hasta 5 días antes de presentarse las manifestaciones clínicas. (Medina, 1995).

SIGNOS Y MANIFESTACIONES CLINICAS.

Siguiendo la mordedura de un animal con rabia, en la penetración del virus por lá piel como camino, el período de incubación puede ser en varios días o meses. Los síntomas clínicos usualmente aparecen en una o dos formas: la muda y la furiosa (Jones and Hunt, 1983).

En un brote de rabia en la selva peruana, la incubación media fue de 22 días en 12 víctimas quienes tenían una historia de una exposición a los vampiros. La media duración de la infección fue de 6 días (rango 2-53) en 21 personas de quienes se supo el comienzo de los síntomas y muerte (López y col., 1992).

En la forma muda, los animales tienen un estupor o modorra y tienen la peculiar expresión asociada con parálisis de los músculos de la masticación (Jones and Hunt, 1983), así como malestar general y parestesia en los brazos, hidrofobia y fiebre (López y col., 1992). En la furiosa, los animales llevan dentro la rabia, penetrando y acuchillando cualquier objeto en movimiento o inanimado, semejantes a palos y cuerdas. Los mordiscos furiosos de las mandíbulas son acompañados por excesiva salivación, lo cual puede adherirse a los labios y cara. Ocurre un radical cambio en el temperamento, evitando los demás animales y humanos tener trato con

éste. La rabia en perros, zorros y lobos son tendientes particularmente a atacar un movimiento de personas o animales. Ocurre muerte entre los 10 días de los primeros síntomas (Jones and Hunt, 1983).

Al inicio de algunos casos de rabia se presentan: depresión, disminución en la producción láctea, ataxia, flacidez de la cola y del esfínter anal, tenesmo en forma constante, timpanismo moderado, salivación, flacidez, protrusión del pene y excitación sexual. Estos revisten importancia ya que su aparición sobre las etapas iniciales, permite limitar el riesgo de exposición humana. pueden manifestarse en una de las tres presentaciones clínicas en los bovinos que son: Forma Paralítica ó Derriengue, Forma Furiosa y Forma Atípica. En el estudio de Schnurrenberger, P.R. et al (18) se reporta que el 38% (37/97) de los casos mostrados signos paralíticos; el 22% (21/97) mostraron signos furiosos ó agresivos y el 40% (39/97) mostró una variabilidad de los signos que no permitió clasificarse como una u otra, considerándosele por lo tanto como rabia atípica (Medina, 1995).

Rabia Paralítica en Bovinos: Puede ó no presentar una fase corta de excitación ó furiosa. Frecuentemente se observan heridas secas ó frescas y sangrantes por mordeduras de vampiros. Las pupilas están dilatadas, hay exoftalmos, pelo erizado, salivación profusa, parálisis ascendente progresiva, incoordinación, paso vacilante. Los animales están en decúbito e imposibilitados para incorporarse. (Medina, 1995).

Rabia Furiosa en Bovinos: El bovino tiene mirada alerta, expresión de locura con cabeza y orejas en erección, manifiesta comportamiento furioso, ataca a otros animales, personas, objetos inanimados como corrales, troncos, paredes, vehículos, árboles, etcétera. Los estímulos externos como movimientos bruscos, ruidos fuertes ó luces intensas, pueden precipitar convulsiones y colapsos, sin embargo algunos animales se aíslan en vez de atacar. Posteriormente aparecen en decúbito con parálisis del cuello y flexionado hacia atrás, el curso de la enfermedad es corto, ocurriendo la muerte por colapso, en un promedio de 48 horas (Medina, 1995).

Rabia Atípica en Bovinos: hay temblores musculares, parálisis progresiva de los músculos faríngeos, salivación profusa y rechinado de dientes. Puede haber protrusión de la lengua, imposibilitando la deglución y en ocasiones sosteniendo el alimento con los belfos. Frecuentemente el cuadro clínico se confunde con un cuerpo extraño en faringe lo que provoca la exposición de personas al virus de la rabia. Puede presentarse constipación y posterior diarrea. Hay debilidad en el tren posterior, ataxia, parálisis de la cola, insensibilidad cutánea, paso rígido, se pueden observar traumatismos en el corvejón, hay pérdida de peso y menor condición corporal, parálisis progresiva, posición en decúbito, cuello hacia atrás y muerte (Medina, 1995).

La variación de los signos clínicos de la rabia en el bovino es tan amplia, que cualquier bovino que muestre signos de irritación motora, asfixia, parálisis u otros signos del sistema nervioso central, debe ser considerado como sospechoso a rabia hasta que se demuestre lo contrario. Igualmente el bovino debe ser manejado con cautela para evitar el riesgo de un posible contagio humano ante la exposición. Los signos clínicos de la rabia en el bovino son extremadamente variables y lo frecuente es que no manifiesten los signos típicos. De hecho, lo más típico de la rabia en el bovino es que es atípica. La duración de la enfermedad es de 5 a 8 días con mayor frecuencia, sin embargo este rango puede variar desde 2 hasta 21 días (Medina, 1995).

La rabia paralítica bovina o derriengue, transmitida por el vampiro común (*Desmudus rotundus*), ocasiona la pérdida anual de 1 000 000 de cabezas de ganado en América Latina (Said y Flores, 1991).

En contraste con la infección la enfermedad de la rabia es fácil reconocer un cuadro clínico, se distinguen cinco etapas en la historia natural de la rabia humana: periodo de incubación, fase prodrómica, periodo neurológico agudo, coma y muerte (Delgado, 1996).

El periodo de incubación es muy variable para las distintas especies animales y dependerá de la cantidad de virus que se inocula y del lugar del organismo donde se encuentre la puerta de entrada. La diferencia de tiempo en las manifestaciones de la rabia en los organismos de personas y animales, es otra causa que contribuye a dificultar el diagnóstico de la enfermedad por lo que el dato más importante para el diagnóstico precoz, lo constituye el reconocimiento detenido del animal agresor y los antecedentes epidemiológicos. Durante este periodo se refieren síntomas inespecíficos transitorios; ligera fiebre cefalalgia, malestar general y ansiedad (Delgado, 1996).

En la fase prodrómica los síntomas más precoces son: anorexia, fiebre, alteraciones sensoriales imprecisas que a menudo están relacionadas con el sitio de la herida, irritabilidad, nerviosismo, insomnio, alucinaciones visuales o auditivas, disfagia y aerofagia (Delgado, 1996).

Con respecto al periodo neurológico agudo, la enfermedad evoluciona en horas hasta desarrollar signos de afección del sistema nervioso incluyendo hiperactividad, desorientación, alucinaciones, convulsiones y rigidez en la nuca. Los episodios de hiperactividad ocurren espontáneamente o pueden ser precipitados por estímulos auditivos, visuales u olfatorios. El paciente se encuentra entre estos episodios relativamente lúcido y cooperador. Al intentar beber agua se producen espasmos intensos y dolorosos de la faringe y la laringe. La enfermedad evoluciona hasta presentar paresia o parálisis de los músculos respiratorios que conducen al coma, el periodo del coma puede durar horas o días. En los casos que el paciente no llega a una unidad de cuidados intensivos fallece casi inmediatamente al desarrollar paro respiratorio. En unidades con cuidados intensivos el paciente puede sobrevivir hasta por 7 o 10 días. Durante la fase de coma se desarrollan complicaciones todas ellas mortales. La muerte es el resultado de estas complicaciones (Delgado, 1996).

La sintomatología que presenta el humano en un caso típico de rabia se menciona en un brote de rabia humana transmitida por murciélagos vampiros en Ecuador entre el 27 de mayo y el 14 de junio de 1997, fallecieron ocho niños. La sintomatología fue estrictamente similar para todos ellos. El cuadro iniciaba con fiebre no cuantificada y cefalea, congestión de conjuntivas, posteriormente se desarrollaban agitación psicomotriz, convulsiones, sialorrea, anorexia, hidrofobia, fotofobia, alucinaciones, finalmente se producía dificultad respiratoria y la muerte. El período de estado duró entre tres y cinco días, en una típica presentación de ataque de fuente común. Todos los fallecidos fueron agredidos por murciélagos uno y dos meses atrás. El lugar de las mordeduras fue en el 100% en la cabeza y la cara (Health, 1997).

Para demostrar las manifestaciones clínicas de un acontecimiento de rabia en humanos se presenta en algunas niñas que residían en Lewis County, Washington, donde fallecieron de hidrofobia. Según reporte resumido en el curso clínico, investigación epidemiológica y probable exposición de la historia del caso. Las niñas fueron trasladadas al hospital local con síntomas como dolor abdominal, adormecidas, indiferentes, anorexia; resentidas de la garganta y dolor en el lado izquierdo del cuello (Paves, 1995).

Durante el examen en el departamento de emergencia, ellas tenían congestión nasal y batiaban. Rinitis y conjuntivitis bilateral fue el diagnóstico. Al siguiente día, fueron transportadas al mismo hospital porque tenían temperatura de 40 grados centígrados y cambio de conducta, además alucinaciones, dificultad para mantenerse de pie, insomnio y dificultad al tomar líquidos, pulso de 210 por minuto, respiración a razón de 32 por minuto y aumento de reacciones normales de pupilas, así como temblores. Pruebas de laboratorio incluyó resultados de cuenta de células blancas en sangre de 20 800/mm cúbicos (normal : es 5 000-10 000 mm cúbicos), urea-nitrógeno en sangre de 45 mg/dL (normal: 0-25 mg/dL), y el nivel de sodio de 151 mmol/L (normal: 135-145 mmol/L). Posteriormente se presentaron problemas para respirar por hipoventilación, acondicionando oxígeno. Además existió

bradicardia y requirieron resucitación cardiopulmonar. Según información de los familiares los niños tuvieron una posible exposición con un murciélago. Una biopsia de corte de piel de la nuca obtenida fue positiva a rabia por la técnica directa de anticuerpos fluorescentes. Al siguiente día los niños murieron (Paves, 1995)..

En la autopsia, reveló edema cerebral e inclusiones intracitoplásmicas en el cerebro y cordón espinal. Para corroborar se corrió otra prueba en los Laboratorios del Departamento de Salud Pública del Estado de Washington, de una muestra de cerebro obtenida en la autopsia resultando positiva DFA y virus de la rabia fueron aislados por inoculación en ratón (Paves, 1995).

En el murciélago, tanto en las especies hematófagas como en las no hematófagas se ha observado rabia furiosa, muda completamente asintomática. Menos del uno por ciento de los murciélagos está infectado de rabia y a diferencia de otros animales, éstos mueren rápidamente. La rabia furiosa es poco frecuente en estos mamíferos y cuando se presenta produce irritación en el animal, con signos de parálisis y conducta errática. Los murciélagos pueden llegar a recuperarse de la enfermedad y ser únicamente portadores de ella. En estos casos, se han encontrado anticuerpos neutralizantes en el suero de los animales, sugiriendo que los portadores pueden desarrollar esta inmunidad al ser expuestos a repetidas infecciones subletales (Sélem y Chab, 1998).

En el caso de la rabia en bovinos transmitida por murciélagos, el período de incubación es largo, con variaciones que van de 25 a 150 días. Los síntomas predominantes son de tipo paralítico, de aquí el nombre de rabia paralítica bovina o derriengue, con movimientos incoordinados de las extremidades posteriores. Pueden presentar pupilas dilatadas y pelo erizado. Otros, somnolencia y depresión con lagrimeo y catarro nasal. Los accesos de furia son raros, aunque pueden presentarse temblores musculares, inquietud e hipersensibilidad e irritación en los sitios de mordeduras, donde el animal tiende a frotarse continuamente hasta producirse ulceraciones. Los animales presentan salivación excesiva y espumosa,

con un estreñimiento pronunciado y heces gruesas, secas y fétidas. El período sintomatológico dura de 2 a 5 días y finalmente el animal sufre de apnea y muere (Sélem y Chab, 1998).

TRANSMISION Y PATOGENESIS

La rabia se transmite a través de mordedura o contacto directo de mucosas por heridas con saliva del animal infectado (Jones and Hunt, 1983 ; Arellano, 1997)., y en un grado menor por arañazos y por el lamido. De humano a humano, cuatro casos transmitidos por trasplante corneal (Lanska, 1992; Arellano, 1997) o por aerosol en cuevas contaminadas con guano de murciélagos (Weber, 1998) y en personal del laboratorio (Winkler,1982).

Infecciones experimentales en varias especies animales han demostrado que el virus de la rabia atraviesa la placenta, no obstante en humanos este tipo de transmisión no ha sido descrita. Algunos autores han discutido la posibilidad de transmisión vertical de la madre al feto, o bien de la madre lactando a su hijo, sin embargo los únicos casos virológicamente corroborados de transmisión de la rabia de humano a humano han sido cuatro pacientes que desarrollaron rabia secundariamente a la aplicación de injerto de córnea, las que provenían de individuos no diagnosticados con infección por el virus de la rabia. Entre los animales que se han informado el paso transplacentario del virus de la rabia están: conejos, cabras, murciélagos, borregos, diversas aves y cobayos; existiendo además el reporte de un caso de rabia natural en un animal bovino con el aislamiento del virus de la rabia en su feto. En embriones de pollo han sido identificadas propiedades teratogénicas de este virus (Figueroa, 1994).

Es una decisión, el resultado de rabia en humanos desde la mordedura de un perro rabioso, lobo, zorro y mofeta. Estos animales también transmiten la enfermedad al ganado vacuno, caballos y ovejas. Murciélagos insectívoros y frugívoros también

albergan el virus y presentan signos de la enfermedad. Estos animales tienen un papel importante en la diseminación del virus y estos sobreviven en forma natural en periodos de epizootias (Jones and Hunt, 1983 ; Montaña, 1996). En algunas partes del mundo los murciélagos vampiro son importantes en la difusión de la enfermedad a otros animales y al hombre. Estos son los únicos que pueden infectar y excretar el virus rábico y desarrollar la enfermedad, además ser portadores y causar la muerte (Jones and Hunt, 1983).

La transmisión de rabia al hombre por vampiros (murciélago) ha sido conocida por 60 años pero existen pocos reportes de las características de la rabia transmitida de esta forma (López y col., 1992).

El virus se excreta en el animal infectado durante cinco días previos a las manifestaciones clínicas, aunque en el modelo experimental este periodo puede prolongarse hasta por 14 días antes de la aparición de la enfermedad (Hattwich y Gregg, 1982). El periodo de incubación varía de cinco días a un año, con un promedio de veinte días. Existe alguna evidencia de replicación local del virus en las células musculares en el sitio de la herida; sin embargo, es posible que el virus se disemine al sistema nervioso central sin previa replicación viral, a través de los axones, hasta el encéfalo, a una velocidad de 3 mm/h, con replicación exclusivamente en el tejido neuronal (Pedroza y Partido, 1991). La rabia se manifiesta por un periodo prodrómico que dura de dos a diez días con signos y síntomas inespecíficos como cansancio, cefalea, fiebre, anorexia, náusea, vómito y parestesias en el sitio de la herida, como seguidas de dificultad para la deglución, hidrofobia entre el 17 y 50% de los casos, desorientación, alucinaciones visuales u olfatorias, crisis convulsivas focales o generalizadas, periodos de excitabilidad y aerofobia. En el 20% de los casos aproximadamente la rabia puede manifestarse como una parálisis flácida; estas manifestaciones clínicas son seguidas por un periodo de coma y eventualmente el fallecimiento en la gran mayoría de los casos (Delgado, 1996).

Una vez que aparecen los síntomas de la enfermedad, la rabia tiene la tasa de mortalidad más alta de cualquier enfermedad infecciosa humana conocida (cerca del 100%) (Figueroa , 1994).

Uno de los primeros problemas a los que se enfrentan los médicos para establecer el diagnóstico de rabia, es poder definir cuando una persona estuvo expuesta o está en peligro de presentar la infección. El virus de la rabia causa enfermedad en las personas debido a la exposición a un animal rabioso, si éste muerde a una persona se produce una exposición. Si la exposición tiene como resultado la inoculación del virus de la rabia al paciente se le produce una infección. Un ser humano está expuesto a la rabia cuando está en contacto físico con un ambiente que contiene virus de la rabia. Casi todos los casos de la rabia humana se deben a exposición por mordeduras de un animal rabioso. Una persona se considera infectada cuando se le ha introducido virus rábico independientemente que desarrolle o no signos serológicos o clínicos que confirmen la infección. Como sabemos no toda exposición a la rabia conduce a la infección, aun cuando la mordedura haya sido de un animal rabioso (Delgado, 1996).

La rabia transmitida por murciélagos, es una situación endémica en la Región Amazónica del Ecuador, básicamente afecta al ganado bovino y equino. Desde 1996, se han presentado brotes epizooticos, con más de de dos centenares de casos de bovinos, fallecidos clínicamente por rabia bovina, y se ha comprobado la presencia de rabia bovina transmitida por quirópteros en el 20 por ciento de casos, indicando la confirmación de laboratorio de la circulación de virus rábico en esta Región (Health, 1997).

De los 55 niños que habitan en el sector de Numbatkaime, Ecuador, 25 fueron agredidos por murciélagos en las dos semanas precedentes a la investigación, igualmente de ocho fallecidos, el lugar de la mordedura fue la cabeza, a todos los mordidos se aplicó tratamiento post-exposición, y a los restantes se inició tratamiento, pre-exposición. Según reportes de otra brigada desplazada al sector de

Warinta, el 75% de la población ha sido atacada por murciélagos, en las últimas cuatro semanas. En esta población se realizó igual procedimiento de prevención. Se capturaron 24 murciélagos, en sólo una hora, 14 se sacrificaron para toma de muestras y 8 se devolvieron al ecosistema con difenadiona impregnada en el dorso. Todos eran "Desmondus rotundus" no se observó la presencia de murciélagos frugívoros, insectívoros ni herbívoros (Health, 1997).

Aunque en un principio todos los animales homeotermos pueden ser infectados por el virus de la rabia, la sensibilidad de las aves es muy atenuada. El virus provoca en ellas una enfermedad pasajera de evolución muy lenta después de la inoculación intracerebral y la enfermedad no existe en la naturaleza. En los mamíferos, una vez declarada, la enfermedad siempre tiene una salida fatal, pero existen importantes variaciones de sensibilidad o de virulencia (Montaño, 1996).

Otros mamíferos como los roedores no representan peligro para la fauna silvestre porque normalmente no desarrollan rabia furiosa, si no al contrario, una forma paralítica. Si los roedores son los modelos de experimentación animal para la infección rábica, es porque las cepas rábicas han sido aceptadas en ellos y que puede practicárseles la vía de infección intracerebral, aunque no sea la vía de infección natural (Montaño, 1996).

La vía de entrada del virus es capital para su futuro. En el laboratorio, la inoculación intracerebral vuelve a los animales más sensibles a la rabia que la vía intramuscular, lo que explica que la infección por esta vía sea un método clásico de diagnóstico de la rabia (Montaño, 1996).

La edad tiene influencia importante sobre la sensibilidad. De esta forma, la cepa ERA inyectada por vía intraperitoneal es letal si el ratón tiene 4 semanas de edad, pero lo es más cuando el ratón alcanza 8 a 12 semanas, es decir, cuando adquiere la madurez de su sistema inmune. En el hombre, se observa igualmente una incidencia de rabia mucho más elevada en los niños entre 5 y 6 años. Pero esto

no se origina probablemente de una sensibilidad más grande si no más bien de su curiosidad por los animales silvestres o desconocidos y de su ignorancia de los peligros que representan (Montaña, 1996).

Ciertos órganos y tejidos son más permisibles a la infección rábica que otros. El sistema nervioso central, las glándulas salivares y los tejidos renales son los tejidos de elección del virus rábico. Sin embargo, la sensibilidad parece depender del estado de diferenciación de las células: si el virus de la rabia es pantropo en el embrión, se vuelve neurotrofo en el pollito (Montaña, 1996).

En el ratón, el sexo puede influir sobre la sensibilidad a la rabia. Los ratones hembras de la líneas BALB/c y DBA/2 son más sensibles a la rabia que los machos. Al contrario, en la especie humana, se observa mayor incidencia de rabia en los hombres que en las mujeres al aproximarse de los animales silvestres o desconocidos (Montaña,1996).

Para la adaptación al cultivo celular, los primeros ensayos fueron efectuados en tejidos nerviosos (Jones and Hunt, 1983 ; Montaña, 1996). Posteriormente, la utilización de los cultivos fibroblásticos de riñon de hámster y de cerdo, en los cuales el virus se desarrolla muy bien, ha permitido la fabricación de vacunas. Actualmente, las líneas más corrientemente empleadas para aislar y producir virus son las células BHK-21 (riñon de hámster), NIL-2 (embrión de hámster), Vero (riñón de mono verde africano), WI-38 (diploides de fibroblastos de pulmón de embrión humano), MRC-5 (diploides de epitelio humano) y Neuro-2a (neuroblastoma de ratón) (Montaña,1996).

La adaptación de las cepas de virus rábico a su substrato celular favorece la susceptibilidad (Jones and Hunt, 1983;Montaña, 1996). Desde el inicio de sus investigaciones, Louis Pasteur clasificó los virus de la rabia en 2 categorías:i) los virus de la calle, aislados en campo y que causan la enfermedad después de la inoculación periférica en animales de laboratorio e ii) los virus fijos, adaptados al laboratorio, que en general no causa enfermedad sino después de inoculación

intracerebral. El nombre virus de la calle se refiere a la cepas aisladas en medio urbano, mientras que aquél de virus fijos se refiere a la fijación de tiempo de incubación en una especie determinada (Montaño,1996).

La estructura de proteína G también tiene una gran influencia sobre la virulencia de las cepas. Los mutantes con una sustitución de aminoácidos en las posiciones 198 o 333 son menos virulentos en ciertas condiciones que varían según la especie, la edad y el estado inmunitario del hospedero (Montaño,1996).

Experiencias *in vitro* realizadas con fibroblastos y neuroblastomas sugieren la existencia de receptores saturables y específicos para el virus rábico. Sin embargo, su identificación incontestable no ha sido obtenida todavía. Parece ser que el receptor del virus de la rabia depende de la naturaleza de la célula hospedera. De esta manera, si se ha demostrado que los gangliósidos juegan un papel en la adsorción del virus rábico a los fibroblastos y que el receptor nicotínico de la acetilcolina está implicado en su fijación a las células musculares, el receptor específico del virus sobre las neuronas no ha sido identificado todavía (Montaño,1996).

Aunque el virus rábico haya sido adaptado *in vitro* a varias líneas fibroblásticas de mamíferos, su blanco principal *in vivo* es la neurona. Sin embargo, un estudio realizado en el conejo ha señalado la presencia de partículas infecciosas del virus rábico en células sanguíneas periféricas durante la enfermedad. La infección de los linfocitos por el virus de la rabia no fué más publicada, aparentemente porque la viremia no es un evento importante de esta enfermedad (Montaño,1996).

La conformación de la proteína G se modifica bajo el efecto del pH ácido y se revelan regiones hidrófobas que permiten su unión a la membrana lisosomal. Probablemente algunos anticuerpos anti-G neutralizan el virus rábico al inhibir la etapa de la fusión, mientras que otros anticuerpos aparentemente neutralizan el virus

por una vía más clásica, que es aquélla de inhibir la adsorción de la proteína G a su o sus receptores sobre la célula hospedera (Montaño,1996).

Las células no poseen enzimas capaces de replicar el ARN viral. Por lo tanto, las partículas virales deben codificar y transportar su propia ARN-dependiente (la proteína L) para inicialmente transcribir el genoma en varias cadenas positivas (ARNm) y posteriormente sintetizar un ARN antígenómico positivo. Las cadenas positivas de ARNm son utilizadas para sintetizar las proteínas virales en los polisomas. La cadena antígenómica es utilizada como matriz intermediaria para la replicación del ARN viral de polaridad negativa. Estas reacciones se llevan a cabo en el citoplasma (Montaño,1996).

La transcripción sigue el orden de los genes en el genoma y produce en cantidades decrecientes el ARN de transferencia y posteriormente los 5 ARNm monocistrónicos, encasquetados y poliadenilados, correspondientes a las proteínas N, NS, M, G y L. Las proteínas N, NS y L recién formadas se asocian con el ARN viral y forman la NC (Montaño, 1996).

La función de la proteína N aparentemente es la de proteger el ARN genómico de la degradación enzimática por parte del hospedero. En seguida, se piensa que la NC estabilizada por la proteína M se adhiere a fragmentos de la membrana citoplásmica que contienen moléculas de proteína G. La asociación conduce aparentemente a la gemación de una partícula viral apartir de la membrana plasmática o del retículo endoplasmático (Montaño,1996).

El tránsito de infecciones virales por partículas en el sitio de la inoculación al sistema nervioso central está bien estudiado por Murphy et al. (1973) con tres cepas de Lysavirus, por medio de fluorescencia. El virus fue inyectado intramuscularmente y replicó en células musculares. Además, se involucraron los tejidos neuromuscular y neurotendial espinal. Los nervios periféricos llegan a infectarse. Aparentemente sólo los axones soportan la producción de progenie del virus y nucleocapside viral. La

infección se extiende progresivamente a la raíz del ganglio dorsal de segmentos epiteliales de la médula espinal lumbar. Acumulación de gran cantidad viral lo encontramos en médula espinal. En conclusión estos virus alcanzan la unión sináptica del cordón espinal. La replicación del virus en las células neuronales, alcanzan su mayor intensidad en el sistema nervioso central, y eventualmente se extienden en forma centrífuga e involucran a células neuronales terminales del cuerpo. Una situación experimental existe al extenderse el virus a sitios como células de la boca y células olfatorias en la nariz, donde la replicación es intensa aumentando el peligro por la difusión del virus en saliva y secreciones nasales (Jones and Hunt, 1983).

La transmisión de la rabia depende de la mordedura de un animal infectado y la entrada de saliva que contenga al virus. De hecho las glándulas salivales son el tejido extraneural más importante en la infección, pero no todos los animales infectados eliminan el virus por saliva. *Gardano*, escritor famoso romano describió la infecciosidad de la saliva en perros rabiosos; en el siglo 1, *Celso* señala que la saliva de animales infectados contenían al "agente venenoso" y que "la mordedura era peligrosa"; *Zinke* (1804) demostró la presencia del virus en la saliva. En mamíferos el virus de la rabia tiene afinidad por sistema nervioso central (SNC) y por las glándulas salivales, afectando principalmente la submaxilar; el virus "fijo" no tiene tropismo por glándulas salivales. El virus después de que replica en el SNC se difunde en forma centrífuga al nervio trigémino que emite ramas que inervan a las glándulas salivales, las fibras mielínicas y amielínicas que penetran a la membrana basal, llegan al citoplasma de las células acinares y así su eliminación en la saliva. El período de la incubación y la excreción del virus rábico en la saliva de los perros infectados experimentalmente no depende solamente de la dosis del inóculo, sino también del tipo de virus inoculado (González y col., 1996).

Se sabe que aproximadamente del 54 al 90% de los perros rabiosos, que contienen al virus en las glándulas salivales. Sin embargo en otros experimentos la presencia del virus rábico en glándula submaxilar es del 25% al 100%, dependiendo

del tipo de virus y la dosis inoculada. En estudios realizados en otras especies, por ejemplo hurones, en los cuales se inocularon 54 animales y solo uno se detectó el virus en la glándula salival y saliva; en bovinos se demostró que en 44 de 70 animales infectados naturalmente, el virus rábico estaba presente en la saliva. En el momento en el que regularmente ocurre la excreción del virus por saliva en la mayoría de los casos es a partir de la aparición de los signos clínicos. En perros infectados experimentalmente, se ha aislado del virus entre 14 y 3 días antes de que el virus se instala primero en el nervio trigémino e infecte la glándula salival y después sigue hacia SNC (González y col.,1996).

En algunos murciélagos se ha aislado virus rábico de glándula salival, pero no así en el encéfalo; que al parecer lo que ocurre es que sufren de la enfermedad clínica y se recuperan, quedando como portadores, excretando el virus por saliva durante meses (González y col.,1996).

Otros autores demuestran que sí han observado corpúsculos de Negri en el cerebro de ciertas especies de murciélagos. Stamm y col. (1956) estudiaron la susceptibilidad de tres especies de murciélago (*Myotis lucifugus*, *Eptesicus fuscus* y *Pipistrellus subflavus*) a la inoculación experimental de una cepa de virus rábico de origen de lobo y tres cepas de origen de murciélago, administradas por vía intramuscular e intracerebral. Los murciélagos fueron alimentados con trozos de grillo durante el curso del experimento. No obstante que se utilizó un número reducido de murciélagos en la prueba los resultados obtenidos indicaron que los *Myotis* fueron susceptibles a la cepa de origen de lobo tanto por la vía intramuscular como por la intracerebral. La muerte ocurrió entre 10 y 33 días después de la inoculación y el virus se demostró tanto en el cerebro como en las glándulas salivales de los murciélagos; uno de los murciélagos mostró síntomas antes de la muerte. Los *Myotis* también fueron susceptibles a una de las cepas de origen de murciélago utilizados; uno de los murciélagos que murió a los 50 días de haber sido inoculado tenía virus rábico en su saliva antes de la muerte y después de la

necropsia se detectó virus en el cerebro y en las glándulas salivales (Sulkin y Allen, 1982).

Se han descrito casos de recuperación en animales y humanos con signología clínica de rabia tanto en forma natural como experimental, posiblemente debido al desarrollo de sustancias inmunes específicas en el encéfalo. Carskie et al (1962) y Wishack y Parker (1966) descubrieron la Sustancia Inhibida de la Rabia (SIR), la cual se modifica al virus en el SNC, de virulento a avirulento; la SIR ha sido descrita en murciélagos y mapaches y posiblemente se presente en perros. Otros investigadores señalan que probablemente la razón por la cual el virus persista por largos periodos en SNC igual en el caso de rabia abortiva se debe a partículas virales defectuosas, o a que la presencia del virus en ciertos perros estimula una producción local de anticuerpos neutralizantes específicos, deteniendo así la difusión y por ende ocurre la recuperación (González y col.,1996).

En las glándulas salivales, el virus rábico ha sufrido una modificación en su patogenicidad causando infecciones persistentes. Depoux (1964), realizó pases seriados con virus de rabia en cultivos celulares de glándula salival, mostrando que la interacción virus-célula se modifica y las células no se destruyen de lo que resulta una infección crónica y el sujeto quedando como portador, excretando el virus intermitentemente por saliva (González y col.,1996).

A pesar de que los murciélagos constituyen importantes reservorios para el mantenimiento de la rabia en el ciclo silvestre, la baja prevalencia de esta enfermedad en las poblaciones de especies no hematófagas y la escasa incidencia de casos en humanos transmitidos por éstas, así como pérdidas que las especies hematófagas, causan a las actividades agropecuarias; hacen que los esfuerzos de seguimiento y control de la enfermedad se enfoquen únicamente a estas últimas (Sélem y Chab,1999).

La rabia en murciélagos hematófagos o “vampiros” constituye un importante foco de transmisión de esta enfermedad en América Latina y Trinidad y Tobago, contagiando a los animales domésticos al momento de alimentarse. La infección ha sido comprobada en tres especies de murciélagos hematófagos (*Desmondus rotundus*, *Diphylla ecaudata* y *Diaemus youngii*), las cuales se encuentran restringidas a América tropical y subtropical (Sélem y Chab,1999).

De éstas el vampiro común (*Desmondus rotundus*) es la especie hematófaga más abundante y de más amplia distribución en México, se encuentra a lo largo de las costas del Golfo y Pacífico, desde el norte de Tamaulipas y Sonora, hasta los estados de Tabasco, Chiapas y la Península de Yucatán. Su distribución se extiende hasta Centroamérica y Sudamérica, al norte de Argentina y Chile. Esta especie se alimenta principalmente de mamíferos domésticos, y ocasionalmente de mamíferos silvestres y aves. Las otras dos especies hematófagas, llamadas comúnmente vampiros de pata peluda (*Diphylla ecaudata*) y vampiro de alas blancas (*Diaemus youngii*) se alimentan preferentemente de aves y poseen una distribución restringida a los estados de Tamaulipas, Veracruz, Tabasco y al sur de la Península de Yucatán, teniendo poca importancia en la transmisión de la rabia a nivel regional (Sélem y Chab,1998).

El murciélago vampiro común (*Desmondus rotundus*), al ser la especie más abundante en la región y alimentarse preferentemente de animales domésticos, es el responsable de apreciables pérdidas en ganadería, ya sea directamente a través de la transmisión de la rabia bovina o indirectamente al debilitar al animal por la continua pérdida de sangre y la subsecuente infección de las heridas que constituyen una puerta de entrada del gusano barrenador (Sélem y Chab,1998).

Se estima que en áreas marginales de América Latina, la mortalidad anual es de 50 mil cabezas de ganado, cifra que se incrementa al considerar las pérdidas indirectas de mordeduras de vampiros (carne, leche y devaluación de pieles),

causando un total aproximado de 50 millones de dólares anuales (Sélem y Chab,1998).

La incidencia de la rabia transmitida por mamíferos se ha incrementado conforme ha aumentado el desarrollo de ganadería en el país. Aunque se han realizado numerosos esfuerzos para controlar esta enfermedad en los animales domésticos, muchas de las medidas tomadas para el control han sido inadecuadas, lo que ha llevado a pérdidas económicas y al exterminio de otras especies de quirópteros, benéficas para los ecosistemas, sin necesariamente controlar el ciclo silvestre de la enfermedad (Sélem y Chab,1998).

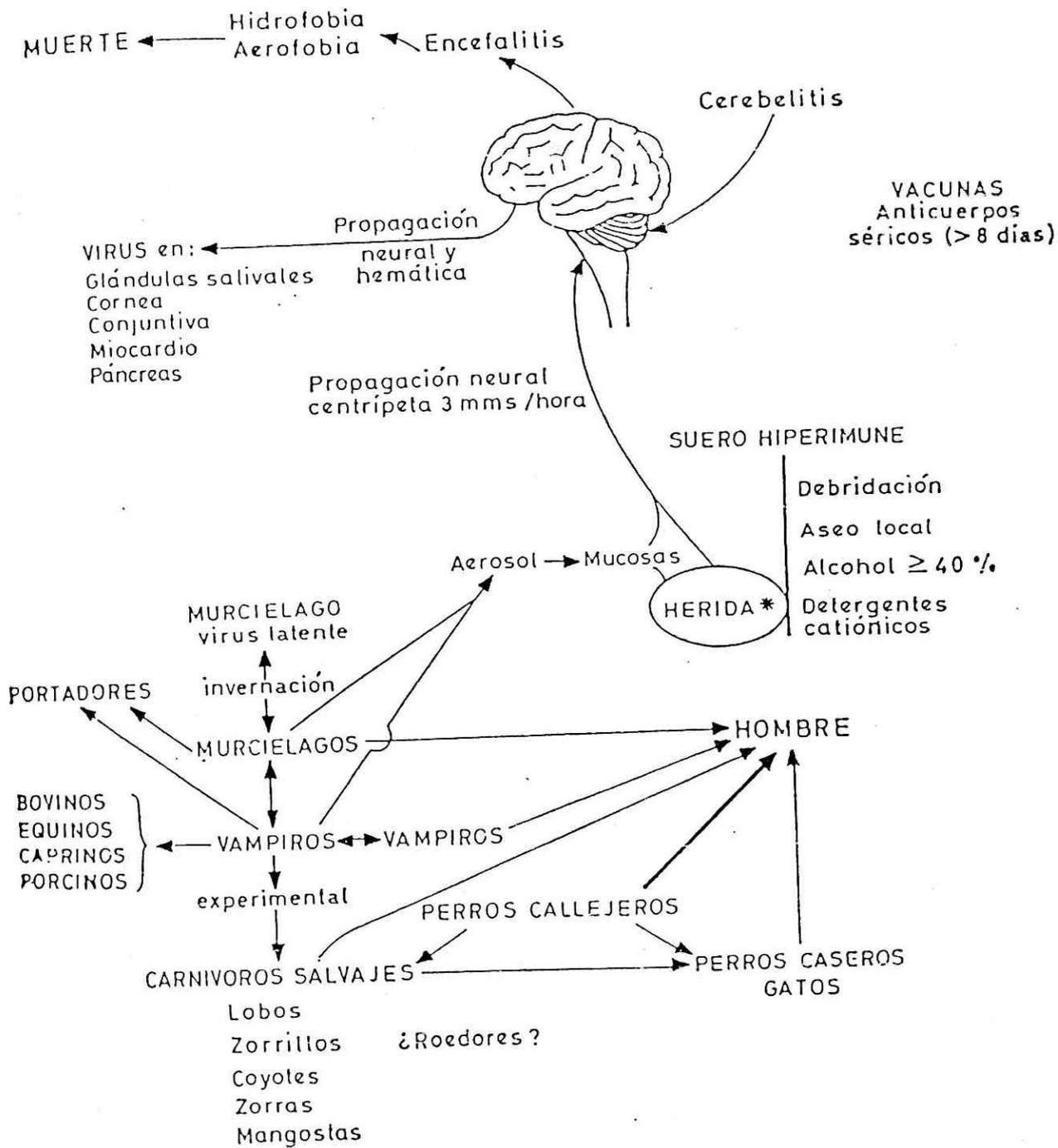


Figura 2. Patogénesis de la Rabia. Replicación *in situ*; el virus permanece localizado tres días en las heridas.

LESIONES

Las lesiones de rabia son microscópicas, limitadas al sistema nervioso central y extremadamente variables en cuanto a su extensión. Existe necrosis en las neuronas con cuerpos de inclusión citoplásmicos específicos en las células nerviosas afectadas. En algunos casos, presenta encefalitis demostrada por manguitos perivasculares, focos neuronofágicos y otras indicaciones de destrucción de neuronas por todo el cerebro. Estos cambios tienden a ser particularmente prominentes en el cerebro, hipocampo y ganglios glasser, las lesiones específicas se desarrollan temprano y más constantemente en dichos ganglios. Estas lesiones constan de proliferación focal de las células de la glía rodeando los ganglios celulares, existe ligera infiltración de linfocitos y células plasmáticas, e invasión y proliferación de células de la glía sobre neuronas que presentan cuerpos de inclusión en el citoplasma, de nervios y ganglios celulares (Jones and Hunt, 1983).

En un estudio realizado en Tamaulipas por Aguirre y col. (1991), para comprobar las lesiones ocasionadas por el virus rábico, se evaluaron las lesiones histológicas en 6 cortes de áreas específicas de 45 encéfalos de perros positivos a rabia por inmunofluorescencia. Estas lesiones coincidieron en tipo y distribución con las que señala la literatura sobre dicha especie. En cuanto a la cantidad de casos diagnosticados, se encontró un porcentaje similar al de otras investigaciones. Por otro lado, la escasa o moderada fluorescencia se asoció con la ausencia de corpúsculos de Negri. También se observó que la localización de las lesiones concordó con la semiología clínica manifestada por el animal y, en cuanto a la frecuencia con que se presentaron las lesiones en cada zona, mostró tendencia a elevarse conforme avanzaba el curso de la enfermedad.

De los 45 casos(100%) estudiados por histopatología (HP), 4 de ellos (8.88%) no presentaron lesiones inflamatorias o degenerativas que fueron notables. En 10 casos (22.22%) se observaron lesiones inflamatorias, pero sin cuerpos de Negri. El

número de casos con lesiones específicas para el diagnóstico rabia, es decir con la presencia de cuerpos de inclusión (CIIC), fue de 31 (68.9%) (Aguirre y col., 1991).

El número y porcentaje de las diferentes lesiones de acuerdo con las zonas estudiadas: corteza de lóbulo frontal, corteza de los lóbulos parietal y temporal, asta de Ammón y tálamos, corteza de lóbulo occipital, cerebelo y médula oblonga; en estas 6 áreas estudiadas se observó meningitis no supurativa, la cual fue moderada en el cerebelo, la médula oblonga y el hipocampo; en las zonas restantes fue leve. La infiltración linfocítica fue severa y difusa en la médula oblonga y el hipocampo; en otras zonas fue leve. La gliosis de grado leve se observó en todas las zonas, excepto en el hipocampo y los tálamos, en donde fue severa y focal. La sateolitis fue leve en todas las áreas del telencéfalo y fue moderada en asta, tálamos, cerebelo y médula oblonga. La neuronofagia de grado leve fue un hallazgo constante en todas las áreas. Los cuerpos de inclusión (CIIC) se identificaron con mayor frecuencia en el hipocampo, corteza de lóbulo parietal y cerebelo. Se observaron cuerpos de inclusión (CIIC) redondos u ovalados, de diferentes tamaños. En dos casos se observaron cuerpos de inclusión (CIIC) vacuolados y en un caso se encontraron en axones, algunas neuronas tuvieron más de un CIIC. Los cambios más constantes fueron la degeneración formal de las neuronas, así como la cromatolisis o alteraciones nucleares.

Cuadro 2. El número de casos con cuerpos de inclusión (CIIC) en las diferentes regiones del encéfalo de acuerdo con el tiempo de duración de la enfermedad (en días, según la historia clínica) fue de la siguiente manera:

	ZONA		
CURSO	TELENCEFALO	DIENCEFALO	METAENCEFALO
(DIAS)			MIELENCEFALO
0 a 2	9	11	8
3 a 5	7	10	6
6 a 8	3	2	2

(Aguirre y col., 1991).

DIAGNOSTICO

El veterinario experimentado tiene muy poca dificultad para reconocer la rabia en perros y gatos, o cualquier otro animal, partiendo de los signos y del modo de morir. Es importante que el animal sospechoso de padecer sea capturado y observado cuidadosamente para examinar las pruebas clínicas. Si un animal supuestamente rabioso fallece o es sacrificado, es posiblemente encontrar, mediante el examen del encéfalo, las inclusiones citoplásmicas características (corpúsculos de Negri) y determinar si realmente era o no rabioso. Los corpúsculos de Negri aparecen como formaciones redondas, ovales o alargadas, bien definidas dentro del citoplasma de las grandes neuronas. Son eosinófilos y miden de 2 a 10 micras y frecuentemente contiene gránulos internos basófilos (Burdon, 1983).

La introducción de la inmunofluorescencia a la disciplina de la microbiología (Coons y Kaplan, 1950) y el desarrollo de un fluorocromo establecido (isotiocianato de fluoresceína) por Rigs y cols., (1958) colocó a los métodos de anticuerpos fluorescentes dentro de las posibilidades de la mayoría de los laboratorios microbiológicos. La utilidad de la inmunofluorescencia para identificar el antígeno de la rabia en los tejidos de los animales infectados naturalmente fue demostrada poco después (Goldwosser y Kissling, 1958). Mc Queen, (1959) y otros (Eteheborne y cols., 1960; Lennette y cols., 1965; Hurter, 1966; Schneider y Ludwig, 1968; Schaaf, 1968; Nairn, 1969) pronto adoptaron el método para el diagnóstico de rutina de la rabia en los laboratorios de salud pública. En la actualidad, debido a su mayor sensibilidad, sustituye en gran parte a los antiguos métodos de tinción, como el de Sellers, para el diagnóstico microscópico directo de la rabia (Dean y Abelseth, 1973) (Editado por Kissling, 1982).

Los colorantes fluorescentes también se utilizan con frecuencia como marcadores en las pruebas de unión primaria; el más importante es el isotiocianato de fluoresceína (FITC). Se trata de un compuesto amarillo que se conjuga con rapidez con las inmunoglobulinas, sin afectar a su reactividad. Cuando se irradia con

ultravioleta no visible o con luz azul a 290 y 145 nm, remite una luz visible de color verde cercana a los 525 nm. Las inmunoglobulinas marcadas con FITC se utilizan en diferentes técnicas, las más importantes de las cuales son las pruebas directas e indirectas de anticuerpos fluorescentes (Tizard, 1987).

La prueba directa de anticuerpos fluorescentes se utiliza para identificar la presencia de un antígeno específico, como una bacteria o un virus, por medio de FITC. Un tejido o un frotis que contiene este microorganismo se fija a un portaobjetos de vidrio, se incuba con un antisuero marcado, y después se lava para extraer el anticuerpo no combinado. Si se examina con iluminación de campo oscuro, en un microscopio que tenga una fuente de luz ultravioleta, las partículas antigénicas unidas al anticuerpo marcado se observan brillantes y fluorescentes (Tizard, 1987).

Negri demostró el valor diagnóstico de los cuerpos que llevan su nombre; examinó 98 perros rabiosos y encontró inclusiones en todos los cerebros excepto uno (Babes, 1912b). Sin embargo, si la presencia de los cuerpos de Negri confirma la rabia por virus de calle, su ausencia no la excluye. Diferentes estadísticas han demostrado que en los casos confirmados de rabia el porcentaje de cabezas con cuerpos de Negri varía entre el 66% y 93% (Mc Queen, 1960) (Tutsin y Smit, 1962). Esto explica que para el diagnóstico de la rabia, se debe usar tres métodos si es posible (Atanasiu, 1967); Atanasiu, 1968): 1) Técnica de tinción rápida de Sellers. 2) Técnica de inmunofluorescencia (AF). 3) La inoculación al ratón. La comparación de los tres métodos diagnósticos, demuestra que la inoculación al ratón es más valiosa, seguida por inmunofluorescencia y después la tinción rápida. Los tres métodos y sus resultados eliminan un posible error (Atanasiu, 1982).

La detección de antígeno, por anticuerpos específicos contra la rabia se realiza por medio de la prueba de inmunofluorescencia directa basada en utilizar, anticuerpos de rabia con una tinción de fluoresceína, que al contactar con el virus de la rabia, en un portaobjetos con muestra ocurre la reacción antígeno-anticuerpo; si el

virus está presente, los sitios de reacción específica pueden ser detectados con el microscopio de fluorescencia (CONASA-MEXICO, 1994).

El procedimiento de elección para obtener un diagnóstico rápido y seguro es el siguiente: los frotis de impresión de la sustancia del cerebro que se tiene que probar con tejido cerebral normal se prepara en portaobjetos y se fija con acetona durante una a cuatro horas a temperatura de -20° C. Se aplica el frotis de control globulina que contenga anticuerpos contra la rabia, marcados con un colorante fluorescente con tejido de cerebro de ratón infectado con rabia, del mismo modo, al frotis de prueba se aplica globulina con anticuerpos antirrábicos marcados, junto con tejido cerebral normal (CONASA-MEXICO, 1994; Pedroza, 1994).

Los portaobjetos se incuban a 37° C en cámara húmeda durante 30 minutos, se lavan después en solución salina amortiguadora (buferada), pH 7.6, se secan y se examina al microscopio de luz ultravioleta. Si el frotis de prueba contiene antígeno del virus rábico, aparecerá la fluorescencia, mientras que el frotis de control no aparecerá o mostrará fluorescencia (CONASA-MEXICO, 1994; Pedroza, 1994).

Esta sería una prueba final, la inoculación de emulsión salina del tejido del cerebro por vía intracerebral en animales de laboratorio, de preferencia en varios ratones albinos de 9 a 15 g (21 a 31 días de edad). Se agrega a la emulsión penicilina y estreptomycin, con el fin de inhibir cualquier bacteria contaminante. Si el material inoculado contiene virus rábico, estos animales contraerán la enfermedad dentro de un plazo de 1 a 3 semanas y la presencia del virus en el tejido cerebral se revelará en las pruebas de anticuerpos fluorescentes (CONASA-MEXICO, 1994; Pedroza, 1994).

La técnica indirecta de anticuerpos fluorescentes (Thomas y col., 1963) es otra prueba serológica que ha sido reconocida como rápida, sensible y reproducible para medir anticuerpos de la rabia. Goldwasser y Kissling (1958) fueron los primeros en descubrir la especificidad del método indirecto para manifestar anticuerpo de la

rabia; desde entonces se le ha usado primordialmente para descubrir la respuesta de anticuerpos en individuos vacunados. Esta técnica rápida puede usarse para demostrar anticuerpos en individuos que se han vuelto alérgicos a la vacuna de la rabia durante un tratamiento anterior, los cuales presentan un claro riesgo de grave reacción vacunal. También se usa para determinar si se están produciendo activamente anticuerpos en los individuos a quien se administró globulina hiperinmune de origen no humano antes de la vacunación. Thomas y colaboradores (1963) la desarrollaron para el examen rutinario de los sueros. Estos estudios apoyan los datos previos sobre el valor de la prueba IAFR (Prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes de la rabia) para la localización del anticuerpo de la rabia. Es una prueba que puede completarse en un día, y por lo tanto resulta más económica que la prueba de neutralización en el ratón, haciéndola valiosa tanto para el diagnóstico como para la investigación de la rabia (Thomas, 1982).

En el estudio histopatológico se ha utilizado con el objeto de verificar la confiabilidad de esta técnica para el diagnóstico de rabia; también con el de detectar posibles asociaciones entre el grado de fluorescencia con la presencia de cuerpos de inclusión en los cortes histológicos, así como asociaciones entre la presencia de cuerpos de inclusión con el área específica de estudio. Además esta técnica permite identificar la secuencia en la presentación de lesiones; de acuerdo con el curso de la enfermedad y su posible relación con los signos clínicos (Aguirre y col., 1991).

La importancia de la técnica de histopatología sirve también como prueba complementaria a la de IF y además de la importancia que tiene la glándula salival la cual, es el tejido extraneural más importante durante la infección y la transmisión de esta. Por otra parte, debido a las características bioquímicas del SNC (sistema nervioso central), la cual es base de componentes fosfolipídicos lo hace más susceptible a tener en proceso de autólisis más rápido que la glándula salival, a cual puede conservarse durante más tiempo y además por tener mayor cantidad de virus que el encéfalo. Por lo que se considera una buena alternativa la revisión de la glándula salival en conjunto con SNC y poder contar con un diagnóstico más

confiable. En un estudio realizado para comprobar dicha hipótesis, se obtuvo de 13 animales infectados solo 9 (69%) fueron positivos por IF y por histopatología fueron 12 (93%) (González y col., 1996).

CONTROL Y PREVENCIÓN DE LA RABIA.

Desde tiempos remotos, se ha intentado prevenir la rabia de diversas maneras en personas agredidas por animales rabiosos. Estas medidas fueron obsoletas, excepto la remoción de la extremidad mordida y el tratamiento de la herida con hierros candentes (Montaño, 1996).

La forma de contrarrestar la rabia en los animales fue, durante mucho tiempo, la muerte clara y simple de los mismos (Montaño, 1996).

En 1882, Louis Pasteur comenzó a buscar una vacuna contra la rabia. Tres años después, el 6 de julio de 1885 es aplicado el primer tratamiento pasteuriano contra la rabia (Montaño, 1996; Centro OMS, Instituto Pasteur, 1999) por los doctores Grancher y Vapulian bajo la dirección de Luis Pasteur. Desde entonces millones de tratamientos antirrábicos han salvado millones de vidas humanas en el mundo entero (Centro OMS, Instituto Pasteur, 1999). Es importante resaltar que actualmente es imposible realizar estas experiencias y que mucha gente hubiera muerto en el proceso de su aprobación para uso humano (Montaño, 1996).

La vacunación antirrábica de los carnívoros domésticos, perros y gatos, y de los rumiantes, especialmente los bovinos, representa en la actualidad uno de los métodos más eficaces para el control de la rabia en las áreas urbanas y rurales (Leal y col., 1996).

A pesar de la eficacia y la inocuidad del tratamiento actual, entre treinta y cinco mil y cincuenta mil personas mueren cada año de rabia porque no son tratadas. Afección conocida desde milenios y contra la cual la humanidad posee un

tratamiento eficaz desde hace más de 100 años, la rabia ocupa el décimo lugar entre las enfermedades infecciosas mortales (Centro OMS, Instituto Pasteur, 1999).

Existe una diversidad muy amplia de vacunas antirrábicas humanas. Desafortunadamente, las más comunes aún son las que se elaboran en cerebros de animales adultos (vacuna Semple). La vacuna obtenida en cerebro de ratón lactante fue desarrollada en los años 50 por Fuenzalida y col. en Chile; su ventaja es que tiene menos mielina, la multiplicación viral es mayor y, por ende, la potencia, además de que causa menores reacciones posaplicación (Unidad de Salud Pública Veterinaria; OMS, 1997).

Con el advenimiento de los anticuerpos monoclonales, se ha comprobado la existencia de variantes antigénicas en varias partes del mundo. Desde entonces, una nueva preocupación se ha agregado al estudio de la prevención de la rabia, la posibilidad de que un determinado tipo de vacuna antirrábica no proteja eficazmente a los organismos susceptibles contra una determinada variante antigénica del virus de la rabia (Leal, 1996).

Las complicaciones postvacunales, son fracasos para proteger de la rabia. Han sido reportados de todos los regímenes, en rencor con la supuesta administración correcta, Anderson et al, resumió todos los casos de rabia tratados en Estados Unidos de 1960 a 1974 y fueron reportados solamente 16 de las 28 fatalidades que recibieron profilaxis postexposición. Solamente 2 de los 16 expuestos recibieron dosis recomendadas con 72 horas de exposición. Cada uno con terapia correcta, esto representa un fracaso, del uso de vacunas más viejas de 16 un 13% de esos aun infectados reportó un fracaso sólo de la más nueva y segura vacuna y globulina inmune derivada de humano. Algo controversial fue inyectada dentro del área gluteal, en lugar del músculo deltoide. Significativamente 20 000 americanos están dados a la exposición profiláctica al año, con una aparente buena protección y pocas complicaciones (Dewey y col., 1993).

En el trabajo de investigación que realizó Dewey y col., 1993 consistió comparar el tratamiento clínico con descubrimientos neuropatológicos en un paciente quién murió de rabia aguda, encefalomiелitis con lesiones de desmielinización, relacionadas. La historia del paciente que fué extensamente investigada durante su enfermedad y después de la muerte. Los detalles de sus alergias previas, la postexposición por profilaxis, el uso a tiempo de terapia de esteroides. La unidad de intensivo cuidado, dentro del curso de 20 días y los resultados de la autopsia están clinicopatológicamente vinculados. Se concluye, que la encefalomiелitis postvacuna y la rabia pueden correr cursos similares y pueden ser no diagnosticados. En la admisión al hospital este paciente fue inicialmente diagnosticado por tener una enfermedad postvacunal. Los resultados de la autopsia y los estudios virales revelaron una compleja figura, incluyendo rabia aguda y una desmielinización perivenia desplegada completamente. Otro reporte similar en 1977 en la literatura es revisada. No hay una explicación adecuada, de la rara relación de la rabia aguda, encefalomiелitis y desmielinización perivascular pero aún esta disponible en (Archivo neurológico 1993; 50:317-323).

Otro suceso, el 9 de diciembre de 1998 cuatro personas murieron por rabia (hidrofobia) en el distrito de Dang, parte occidental de Nepal. Todas ellas mordidas por perros rabiosos hace pocos meses. En total, 1000 personas fueron mordidas durante ese año en esa área. Todas ellas recibieron vacuna contra la rabia producida en cerebro de carnero e inactivada con beta-propiolactona (fenol). Las cuatro personas murieron aun después de haber completado las series de vacunaciones. Esto significa que existe una falla en la potencia de la vacuna. Esta es la segunda ocasion de una falla de la vacuna. Hace pocos meses una persona murió por rabia aun después de recibir la vacuna de cerebro de carnero en Kathmandu (Joshi, 1998).

Los requisitos de una buena vacuna antirrábica son los mismos que se aplican de una manera general a la fabricación de cualquier vacuna antiviral: inocuidad, título o potencia, facilidad de producción y estabilidad. Desde esta primera vacunación

antirrábica en 1885, las vacunas y su control han evolucionado enormemente. Algunas vacunas antirrábicas se han revelado superiores a las otras, pero todavía existen opciones entre diversas vacunas que presentan alguna ventaja particular (Montaño, 1996).

Para prevenir e implementar una medida de control, además del diagnóstico, es necesario un programa de prevención y para ello se cuenta con un cierto número de vacunas de excelente calidad: sin embargo, tenemos que de 10 millones de cabezas de bovinos que se encuentran en áreas tropicales se calcula que se vacuna sólo el 30%, por lo que es necesario incrementar e implementar programas de vacunación para tratar de prevenir la presentación de brotes (Batalla, 1996).

En México, la vacuna antirrábica tipo Fuenzalida de uso humano se prepara en el Instituto Nacional de Virología de la Secretaría de Salud. La vacuna es una suspensión acuosa al 1% de cerebro de ratón lactante, infectado de manera previa con tres cepas de virus rábico, CVS 21/4, 51/123 de origen canino y 91/122 de origen humano, inactivado con luz ultravioleta. Para la producción de la vacuna deben utilizarse ratones lactantes de una cepa controlada, no mayores de 24 horas de edad. El producto obtenido debe cumplir con la prueba de potencia NIH (National Institute of Health, por sus siglas en inglés). Para que la vacuna sea liberada debe poseer una potencia mínima de 0.8 UI/ml. El producto final contiene fenol en concentración entre 0.09 y 0.11% m/v y timerosal entre 0.005 y 0.02% m/v. Es necesario conservarlo entre 2 y 8 grados centígrados, evitando la congelación que inactivaría la vacuna (Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OMS, 1997).

La vacuna fuenzalida fue desarrollada en Chile en 1954. Los datos actuales indican que los aislamientos de virus de la rabia poseen, en el mundo entero y cualquiera que sea la especie animal de procedencia, la misma estructura antigénica, de tal manera que no existe ninguna razón para utilizar cepas locales para la producción de vacuna. Más bien, es muy ventajoso utilizar las cepas vacunales clásicas, bien establecidas (Montaño, 1996).

Desde hace dos decenios se han desarrollado diversas vacunas en cultivo de tejido, y hoy día, casi la mitad de las inmunizaciones antirrábicas que se aplican en el mundo se realizan con este tipo de vacunas. Principalmente se incluyen vacunas elaboradas de células diploides humanas, células VERO y fibroblastos de pollo (Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OMS, 1997).

VACUNA DE PASTEUR

La vacuna original de Pasteur fue desarrollada a partir del cerebro y médula espinal de conejos infectados y resultó en producción de anticuerpos, pero causaba mucho dolor en los 21 puntos de inoculación, cuando no reacciones autoinmunes graves. Uno de los primeros factores a los que se le dio importancia en la producción de las vacunas antirrábicas fue la inocuidad, por eso se empezaron a utilizar vacunas inactivadas con B-propiolactona o fenol y se disminuyó la cantidad de tejido nervioso. Desafortunadamente, esto disminuye el poder protector de las vacunas (Montaño, 1996).

VACUNA DE EMBRION DE PATO (Cepa Pitman-Moore).

En la década de los 50s las vacunas antirrábicas de uso humano mejoraron mucho con la producción en embrión de pato. Estas vacunas fueron inactivadas, liofilizadas, más disponibles, pero todavía muy dolorosas y con efectos de autoinmunidad (Montaño, 1996).

Las experiencias recientes con la vacuna purificada a base de embrión de pato en Filipinas, se llevó a cabo un estudio prospectivo en 156 individuos con un riesgo bajo de exposición a la rabia que fueron asignados aleatoriamente a la administración intradérmica o intramuscular de vacuna de embrión de pato purificada (PDEV) a razón de 5,8 UI/mL. A 84 de los individuos se les administraron por vía intradérmica 0,2 mL de la vacuna reconstituida en cada región deltoidea los días 0,3 y 7, y una sola dosis de 0,2 mL los días 30 y 90. El día 0 también se les administró

inmunoglobulina antirrábica purificada de origen equino o humano. A los otros 72 se les administraron cinco dosis de la misma vacuna, según el régimen intramuscular estándar. A todos los pacientes se les tomó una muestra de suero los días 0,7,14,30,90,180 y 365 y ésta fue sometida a la prueba de inmunofluorescencia de enfoque rápido para medir los anticuerpos antivíricos neutralizantes. Según los resultados, los títulos de anticuerpos obtenidos con la administración intradérmica de la PDEV fueron más altos que los obtenidos por la vía intramuscular al cabo de 7 y 14 días, pero más bajos al cabo de 30 y 90. En el caso de la seroconversión se observó un fenómeno similar, con un porcentaje mucho más alto al cabo de 7 días, ligeramente más alto al cabo de 14, idéntico al cabo de 30 y más bajo al cabo de 90. Nueve de los 156 individuos (cuatro de los vacunados por vía intramuscular y cinco del otro grupo) tuvieron reacciones adversas que se pudieron inhibir con antihistamínicos sin necesidad de hospitalización (Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OMS, 1997).

VACUNAS DE EMBRION DE POLLO (Cepas Flury y Kelev).

Para uso veterinario sí es posible utilizar vacunas con virus activo. De hecho las vacunas de virus vivo son superiores a las inactivadas. Contienen cepas de virus de la rabia atenuadas y no producen más infección clínica por inoculación en el animal, pero pueden multiplicarse en el animal vacunado. Sin embargo, y muy importante, esto depende de la especie vacunada. Por ejemplo, la vacuna Flury LEP (40 a 50° pases) es atenuada para el perro pero virulenta para el bovino. Por otro lado, la vacuna Flury HEP (180° pase) puede utilizarse en el bovino. En cambio, la vacuna Flury no es inmunógena para el hombre. El hecho de que haya importantes variaciones tanto en la virulencia como en la inmunogenicidad, según las especies vacunadas, resalta la necesidad de escoger bien la cepa que se utilizará para una especie determinada. En general, el virus rábico de las vacunas inactivadas es bastante malo como antígeno. Esto explica la necesidad de grandes volúmenes y cantidad de aplicaciones (Montaño, 1996).

Las experiencias recientes con vacunas purificadas a base de células de embrión de pollo (PCEC) de elaboración alemana se administró por vía intradérmica según el esquema 222011 de la Cruz Roja tailandesa (menos la última inyección) a siete miembros de una familia que había tenido un perro rabioso en su domicilio. Dos de los vacunados (niños de 9 y 15 años) tuvieron títulos de anticuerpos antivíricos neutralizantes de 0,10UI/mL el día 7. Todos los familiares mostraron títulos elevados los días 14,28,56,180 y 365, a pesar de haber recibido la última dosis de vacuna purificada el día 30 (Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OMS,1997)

Se aplicó el mismo esquema a jóvenes que estudiaban veterinaria y medicina. La administración de la PCEC, con o sin inmunoglobulina humana antirrábica, indujo la producción de anticuerpos antivíricos neutralizantes al cabo de 14,28,56,180 y 365 días. Dicha inmunoglobulina no mostró ningún efecto supresor en la estimulación de anticuerpos (Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OMS, 1997).

La PCEC se ha aplicado por vía intradérmica en cuatro hospitales municipales tailandeses y los resultados han sido alentadores. En un estudio efectuado en 1994 y 1995 en el Hospital de Songkla, cinco lotes de la vacuna se compraron en el mercado local y se administraron, según el esquema 222011, a 40 individuos expuestos al virus de la rabia. Se obtuvieron muestras de suero de 18 de estos individuos, dos de los cuales habían sido vacunados previamente. Todos los individuos vacunados tuvieron títulos elevados de anticuerpos antivíricos neutralizantes al cabo de 14 días (título geométrico promedio = 4,95UI/mL; IC95%: 3,64 a 6,73 UI/mL; recorrido: 2,89 a 10,53 UI/mL). Los lotes de vacuna disponibles en Tailandia tuvieron valores antigénicos superiores a 5 UI por dosis (Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OMS, 1997).

Es importante considerar pues, que ningún tipo de vacuna antirrábica puede ser totalmente eficaz para todas las especies animales, incluyendo al hombre(Leal, 1996).

VACUNAS DE TEJIDO NERVIOSO.

En las vacunas preparadas en animales, es evidente que la cantidad de los mismos tiene una influencia considerable. Deben tener un origen controlado, estar en buena salud y exentos de cualquier enfermedad latente conocida. La edad en el momento de la cosecha es un factor crucial para evitar la presencia de material responsable de las encefalitis alérgicas (Montaño, 1996).

Simple. Es una suspensión inactivada de tejido cerebral al 5-10%, infectado con la cepa PV. En los Estados Unidos de América se llegó a utilizar solamente el conejo para uso humano. En otros países también se utilizó el carnero y la cabra (Montaño, 1996).

Fermi. Es una suspensión con virulencia residual, de tejido cerebral de carnero o cabra al 5%, infectada con la cepa PV. Esta vacuna fue abandonada en 1967 (Montaño, 1996).

Fuenzalida. Es una suspensión inactivada de tejido cerebral de ratón lactante al 1%, infectado con la cepa CVS (Montaño, 1996).

VACUNAS DE CULTIVO CELULAR.

La preparación de vacuna en cultivo celular tiene como objetivo el de obtener un producto más seguro y con un poder inmunogénico mucho mayor que el de las vacunas de tejido nervioso, lo que permite disminuir el número de dosis (Leal, 1996; Montaño, 1996). La experiencia muestra que el virus de la rabia tiene una tendencia a atenuarse cuando se multiplica en cultivos celulares, lo que proporciona una fuente inagotable de virus atenuados con posibilidad de servir de inmunógenos. Sin embargo, la falta de experiencia práctica sugiere que lo más prudente es utilizar las cepas vacunales clásicas (Montaño, 1996).

Las propiedades de los virus en general, y del virus de la rabia en particular, tiene una tendencia a variar según el tipo de células utilizadas para el cultivo, por lo que la cepa maestra es muy importante en la producción de vacunas. El virus no debe sufrir muchos pases en cultivo celular y ninguno en especies diferentes (Montaño, 1996).

HDCV (human diploid cell vaccine). Producida en células diploides humanas, línea WI-38, infectadas con la cepa Pitman-Moore, derivada del virus empleado en la producción de vacuna tipo Semple, inactivada (Montaño, 1996).

Vero. Producida en células de macaco verde africano infectadas con la cepa Pitman-Moore, inactivada. Para uso humano (Montaño, 1996).

Los estudios recientes con vacuna purificada obtenida de células Vero y vacuna elaborada a partir de células diploides humanas, en niños tailandeses de sexo masculino en buen estado de salud fueron asignados aleatoriamente a uno de dos regímenes: 1) 24 recibieron por vía intradérmica, según el esquema de administración 222011 de la Cruz Roja tailandesa, dosis de 0,5mL de vacuna antirrábica purificada obtenida de células Vero (PVRV, 6,53 UI / dosis), y 2) 22 recibieron por vía intradérmica 1,0 mL de vacuna antirrábica derivada de células diploides humanas (HDCV, 6,52 UI/mL). El esquema 222011 de la Cruz Roja en Tailandia normalmente consiste en una inyección intradérmica de 0,1 ml en dos puntos distintos del cuerpo los días 0,3 y 7 en un solo punto los días 30 y 90. Se midieron los títulos de anticuerpos antivíricos neutralizantes por medio de inmunofluorescencia de enfoque rápido los días 0,7,14,30,90,180 y 365. Todos los niños fueron seronegativos el día 0. Solo uno (4%) de los que recibieron la HDCV mostró seroconversión (0,5 UI/mL) al cabo de 7 días, mientras que todos los otros niños la mostraron al cabo de 14. Después de la primera quincena, los títulos de anticuerpos comenzaron a bajar progresivamente. Los títulos geométricos promedio de los niños en los dos grupos no mostraron diferencias significativas. De los niños que recibieron PVRV, 5, 5 y 36% tuvieron títulos de anticuerpos antivíricos

neutralizantes 0,5 UI/mL los días 90, 180, y 365; en cambio, 4 y 9% de los que recibieron HDCV mostraron títulos similares los días 90 y 365. No se observaron efectos secundarios de importancia (Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OMS, 1997).

Otras experiencias en profilaxis antirrábica postexposición, se comunican dos casos de pacientes embarazadas mordidas por perros rabiosos, las que recibieron inmunización respectivamente con vacunas de Células Vero y vacuna Fuenzalida. No se observaron repercusiones en los productos o en las madres atribuibles a la inmunoprofilaxis. En la literatura se encontraron 25 casos de mujeres gestantes expuestas al virus de la rabia. Debido a la alta posibilidad de un curso fatal después de la mordedura de un animal rabioso, todo individuo que sufra este accidente debiera ser inmunizado, sin ser el embarazo una contraindicación. El avance más importante en la inmunización contra la rabia ha sido la producción de vacunas en cultivos celulares, las cuales han mostrado tener una mayor antigenicidad, estar prácticamente ausentes de efectos adversos y sólo requiere cinco dosis de aplicación (Figueroa y col., 1994).

ERA. Producida en cultivo de riñón de puerco. Recomendada para perros, gatos, bovinos, carneros, caballos y cabras (Montaño, 1996).

Acatlán. Desarrollada en México en 1984, es producida en cultivo de células BHK-21 infectadas con la cepa V-319, aislada de un murciélago hematófago (*Desmodus rotundus*) (Montaño, 1996).

La vacuna antirrábica producida en cultivo de células VHK utilizando la muestra inactivada de virus PV (virus Pasteur), ha sobresalido por su calidad inmunogénica y, sobre todo, por su elevado grado de inocuidad y de estabilidad. Es un inmunógeno económico, de producción simple y reproducible. Sin embargo, según estudios realizados, es necesario agregar productos químicos a este tipo de vacuna para que la respuesta inmune sea más prolongada con una sola dosis, lo

que reduce, considerablemente, la tarea de vacunar a los animales en el campo (Leal y col., 1996).

En estudios anteriores se ha comprobado la eficacia de la vacuna PV/BHK frente a desafíos con suspensiones al 20% de glándulas salivales de perros rabiosos, con virus salvaje vulpino y con el virus DR-19. Sin embargo, es importante que se estudie su efecto protector contra otras variantes del virus rábico también aisladas en el campo y con perfil antigénico determinado, ya que las vacunas inactivadas se utilizan cada vez más en la inmunización de animales domésticos (Leal y col., 1996).

En un trabajo realizado por Leal y col., 1996; se estudió, comparativamente en ratones, la eficacia de protección de las vacunas antirrábicas producidas en cultivo de células BHK a partir de la muestra de virus PV inactivado con bromoetilenimina, con y sin hidróxido de aluminio, utilizando dos esquemas de vacunación: dosis única y dosis múltiples. Los diferentes grupos experimentales de ratones fueron desafiados en distintos periodos posvacunación (15, 30, 60 y 120 días), con diferentes variantes antigénicas del virus rábico, serotipo 1, aisladas en Brasil de: perros (C/SP y C/NG), murciélagos (DR-19 y M/PE), zorra (Z/RN) y CVS (Challenge Virus Standard). Los resultados obtenidos comprobaron que las vacunas PV/BHK con y sin hidróxido de aluminio, cuando fueron aplicadas en múltiples dosis, presentaron el más elevado grado de eficacia contra las variantes de virus rábico, aisladas en el campo. Se observó variabilidad de comportamiento sólo frente a las variantes de laboratorio.

VACUNA ORAL

La vacuna oral no es solamente económica, sino que es "auto-administrable". Además, es de muy fácil distribución, pudiendo hacerla por avión o helicóptero en áreas de baja densidad de población humana y pocas vías terrestres de comunicación, por lo que es ideal para la vacunación en masa de los animales silvestres (Montaño, 1996).

Algunas vacunas orales contra enfermedades virales han sido desarrolladas y han demostrado ser muy eficaces, como la vacuna oral contra la poliomiéлитis. Sin embargo, las únicas vacunas que funcionan por vía oral, hasta ahora son a base de virus activos atenuados o recombinantes. Las vacunas subunitarias necesitan 1 mg de proteína para funcionar por vía oral (Montaño, 1996).

En los últimos 20 años se han hecho avances significativos en el desarrollo de vacunas orales para el control de la rabia de la fauna silvestre. Constituida de un cebo que atrae que atrae la especie blanco y una vacuna potente y segura para cualquier especie silvestre. En Europa, por razones desconocidas, la rabia se ha diseminado por los zorros; pero estos son tan susceptibles que 1 000 DL50 virus de ratón de campo son capaces de matar 2/3 zorros cuando son inoculados por vía oral. Los programas de vacunación oral han demostrado que el control y erradicación de la rabia de los zorros son posibles (Montaño, 1996).

La vacuna liofilizada protege mejor contra el desafío que la vacuna reconstituída. En otra, experiencia, con cebos en Atlixco, se observó que la vacuna líquida se pierde en el suelo al ser mordida por el perro. De ahí se concluye que es mejor la vacuna liofilizada, que además es más estable en el medio ambiente (Montaño, 1996).

¿Vacunación masiva en humanos?

Es injustificable. Además de cara, porque el humano es el blanco y no la fuente de la rabia. La vacunación del humano, por lo tanto, no acabaría con la rabia (Montaño, 1996).

Debe complementarse la prevención de la enfermedad vacunando al ganado, con el control del transmisor de la enfermedad (murciélago vampiro). Para esto en el INIFAP se hicieron una serie de estudios que culminaron con el desarrollo de una vacuna para prevenir la rabia en el ganado bovino y otras especies animales denominada Acatlán V-319 que protege con una sola aplicación por más de dos

años. Dicha vacuna se obtuvo a partir de una cepa aislada de glándulas salivales de vampiro que fue modificada mediante pases en cultivo de tejido y clonación por placas, hasta hacerla perder su patogenicidad pero conservando su antigenicidad (Batalla, 1996).

Las conclusiones obtenidas de los trabajos de investigación que se han realizado en el INIFAP hasta la fecha son, que la vacuna elaborada con cepa Flury de alto pasaje no protegía por más de 6 meses, y producía un elevado número de choques anafilácticos y por ello se dieron las recomendaciones al Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Sanidad Animal para que se retiraran del mercado; existían también las vacunas inactivas llamadas autógenas o autóctonas que eran valiosas para detener los brotes, sin embargo, eran de difícil elaboración ya que se requería de un gran volumen para obtener títulos de anticuerpos circulantes; no protegían por más de tres meses después de una sola aplicación, es decir era necesario la aplicación de dos o tres dosis durante el año; por lo tanto, también se dieron las recomendaciones a Control de Medicamentos y fueron retiradas del mercado. Se evaluó la vacuna elaborada con cepa ERA mediante la vacunación y desafío del ganado bovino, demostrando que protege al 100% de los animales por más de 2 años. Se evaluó la vacuna elaborada con cepa Roxane la cual protegió al 100% de los animales por más de 2 años. Se evaluó la vacuna inactivada en cultivo de tejidos elaborada con la cepa Pitman Moore que también protegió al 100% de los animales por más de 2 años. En todos los casos, la cepa de desafío que se empleó fue capaz de matar a más de 80% de los animales testigos. Dentro del proyecto se desarrolló una vacuna conocida como Acatlán o V-319 que protege al 100% de los animales por más de 2 años. También se evaluó la cepa 1B que protege al 80% de los animales por un año y la cepa PASTEUR RIV (Batalla, 1996).

CONTROL DE LA RABIA EN MURCIÉLAGOS

El control de la rabia en murciélagos y sus recomendaciones según algunos métodos, se basan en la reducción del número de organismos de las poblaciones de las especies problema, teniendo como objetivo descender la densidad poblacional de la principal especie reservorio por debajo del umbral requerido para que la enfermedad se mantenga en esa población (Sélem y Chab, 1998).

Existen más de 986 especies de murciélagos, muchas de las cuales son benéficas para el control de plagas de insectos dañinos, entre los que se incluyen los mosquitos, así como para la polinización y dispersión de frutos de numerosas plantas de importancia económica (como es el caso del Agave de donde se extrae el tequila, y las cactáceas columnares de ambientes desérticos), constituyendo especies clave para la conservación y regeneración de muchos ecosistemas (Sélem y Chab, 1998).

Por lo que considerando estos beneficios y la baja prevalencia de la rabia en estas especies, la disminución de las poblaciones no se justifica y el control se limita a informar a las personas que habitan en países donde existe el problema, sobre el riesgo de infección, para asegurar que toda persona evite al máximo el contacto con los murciélagos y si es mordida, reciba tratamiento apropiado (Sélem y Chab, 1998).

El control de las poblaciones se aplica únicamente a las tres especies de murciélagos hematófagas que causan daños a las actividades agropecuarias. Sin embargo, muchos de los métodos no se limitan a estas especies, sino que afectan considerablemente a las especies no hematófagas que son benéficas para el mantenimiento de los ecosistemas (Sélem y Chab, 1998).

En las campañas de erradicación de los vampiros que se han llevado a cabo, se promovía la destrucción de los lugares de refugio, dinamitándolo o empleando gases tóxicos, sin considerar que en el mismo sitio vivían otras especies benéficas,

causando la reducción de estas poblaciones, sin necesariamente controlar las poblaciones de vampiros (Sélem y Chab, 1998).

Una técnica de las de control más económicas y efectivas, es el uso de vampiricida, pomada de vaselina mezclada con una raticida anticoagulante (clorofacinona, DL50 3.7 mg/kg) (Said y Flores, 1991; Sélem y Chab, 1998). Esta técnica consiste en capturar a los vampiros colocando redes de *nylon* alrededor de los potreros. Una vez capturados, se aplica el vampiricida en la espalda, liberándolos posteriormente. Al regresar a su refugio, los animales de la colonia se ayudan mutuamente a limpiarse, ingiriendo la sustancia, la cual puede matarlos entre 7 y 10 días después de la aplicación. Se ha demostrado que un vampiro empastado puede matar entre 20 y 40 individuos (Said y Flores, 1991; Sélem y Chab, 1998). El vampiricida puede incluso aplicarse directamente sobre las mordidas que ha sufrido el ganado, ya que el vampiro usualmente regresa al mismo sitio y al momento de alimentarse ingiere la pomada (Sélem y Chab, 1998).

Aunque efectivo y económico, este método requiere de la identificación correcta de los murciélagos hematófagos en el momento de la captura y la aplicación de la crema, por lo que es de vital importancia que los ganaderos que lleven a cabo este control, cuenten con la asesoría de técnicos capacitados en la identificación y manipulación de los vampiros. Muchas de las veces, al no contar con asesoría adecuada, la crema es aplicada a especies no hematófagas, provocando la muerte de únicamente especies benéficas, puesto que éstas, aunque habiten en los mismos sitios, no interactúan con las poblaciones de vampiros, lo que conlleva a la pérdida de esfuerzo y dinero (Sélem y Chab, 1998).

Otro específico control para el murciélago vampiro, es la utilización de un anticoagulante inyectable, el cual se aplica intrarruminal o intramuscularmente al ganado (Said y Flores, 1991; Sélem y Chab, 1998). El anticoagulante es difenadiona, DL50 .9mg/kg, suspendido en agua destilada y carbapol al 0.05%. Esta mezcla es absorbida en el tracto digestivo, de donde pasa a la sangre, por lo que causa la

muerte de los vampiros que llegan alimentarse del ganado tratado (Said y Flores, 1991). Este tratamiento puede ser muy caro y además la leche y la carne no pueden ser consumidas durante los siguientes días después de la inyección (Sélem y Chab, 1998). Además, por la dificultad de aplicar un fármaco en el rumen, para lo cual se requiere de una firme sujeción del ganado y ciertos conocimientos anatómicos, también de que por esta vía la absorción del producto no esta bien regulada (Said y Flores, 1991).

En un estudio se aplicó difenadiona por vía intramuscular, obteniéndose un 100% de efectividad hasta el segundo día, y luego una efectividad que sólo declino al 66.6% en el sexto día de exposiciones únicas, mientras que en exposiciones múltiples se obtuvo un 100% de efectividad hasta el quinto día. En el examen clínico no se encontró ningún signo patológico que afectara a los bovinos. El método inyectable intramuscular ofrece grandes ventajas sobre otros (físicos y químicos) por su fácil aplicación y mayor periodo de efectividad. En este estudio la única desventaja fue la del gran volumen del compuesto a inyectar; por ello la alternativa que se vislumbra es la del uso de otros fármacos solubles en diluyentes inocuos (Said y Flores, 1991).

Para cualquiera de los controles antes mencionados, se recomienda la impartición de talleres y conferencias, en los que se capacite a los ganaderos en la identificación y la manipulación de los vampiros; así como crear conciencia de la importancia que tienen las especies benéficas en la conservación y regeneración de los ecosistemas. Así mismo, es necesario que se realicen programas de seguimiento que involucren estudios sobre la incidencia de rabia en las diferentes especies de murciélagos y casos de transmisión causados por éstos a otros animales y al humano (Sélem y Chab, 1998).

Recomendaciones del 8º Comité de expertos de la OMS para la Rabia 1992

Conducta a seguir para el tratamiento post-exposición:

Cuadro 3.

Categoría	Naturaleza del contacto con un Animal salvaje (a) o doméstico Presumiblemente rabioso o con Rabia confirmada o que aún no Ha sido puesto en observación	Tratamiento recomendado
I	Contacto o alimentación del Animal. Lamido sobre piel intacta.	Ninguno, se obtiene una anamnesis confiable.
II	Piel descubierta mordisqueada. Arañazos benignos o escoriaciones sin sangrado. Lamido de piel Escoriada.	Administrar la vacuna inmediatamente (b). Suspender el tratamiento si el animal sigue en buena salud, después de los 10 días de la Observación (c) o si después de la eutanasia, la investigación de la rabia, con técnicas de Laboratorio apropiadas, es negativa.
III	Mordedura (s) o arañazo (s) que Atravesaron la piel. Contaminación de mucosa por saliva (lamido).	Administrar inmediatamente inmunoglobulinas y vacuna antirrábica (b). Suspender el tratamiento si el animal sigue en buen estado de salud después de 10 días de observación (c) o si después de la eutanasia, la Investigación de rabia por técnicas de laboratorio apropiadas es negativa.

(a) Un contacto con roedores, conejos o liebres no exige jamás por así decir tratamiento antirrábico específico.

(b) Si se trata de un gato o perro identificado y aparentemente en buena salud, residente o proveniente de un lugar de riesgo débil, que esté puesto en observación, se podrá retardar la puesta en marcha del tratamiento.

(c) Esta duración de observación no se aplica más que a gatos y perros. Con excepción de especies en vía de desaparición o que se encuentren amenazadas, los animales domésticos o salvajes presumiblemente rabiosos serán sacrificados y sus tejidos examinados con técnicas de laboratorio apropiadas (Comité de expertos de la OMS para la Rabia, 1992).

LITERATURA CITADA

- Aguirre, V. A. E; Martínez, B. J; Vargas, M. G. D. y Moguel, P. A.(1991). LOCALIZACION Y CARACTERIZACION DE LESIONES EN EL ENCEFALO Y SU RELACION CON SIGNOS CLINICOS EN PERROS POSITIVOS A RABIA POR INMUNOFLUORESCENCIA EN TAMAULIPAS. *Vet. Méx.* 22(2):135-142
- Alvarado, L. E. (1998). RABIA EN HUMANOS; SU IMPACTO SOCIAL Y FAMILIAR. *Inter WEB Services, C.A.* :1
- Alvarez, E; Ruiz A.(1995). LA SITUACION DE LA RABIA EN AMERICA LATINA DE 1990 A 1994. *Organización Panamericana de la Salud (OPS)* 119(5):451-456
- Arellano, C. E; Avila, C. F. J.; Pineda, T. C.; Mendoza, C. J. F. y Orozco, L. F.(1997). RECUPERACION PARCIAL DE LA RABIA HUMANA. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México, "Federico Gómez"*. 54(4):195-198
- Atanasiu, P.(1982). INOCULACION ANIMAL Y LOS CUERPOS DE NEGRI. Baer, G.M., editor. Rabia, México, D.F. *La Prensa Médica Mexicana, S.A.* :177-192
- Baer, G. M.(1982). RABIA. *La Prensa Médica Mexicana, S.A.* V-VII
- Batalla, C. D.(1996). BIOLOGICOS UTILIZADOS CONTRA LA RABIA ANIMAL. CALIDAD Y CONTROL. Memorias del Curso de: Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Rabia. INDRE de México, D.F.
- Burdon, Williams.(1983). MICROBIOLOGIA. 7a ed. *Publicaciones Cultural, S.A* México, D.F. : 257

- Centro OMS, Instituto Pasteur (1999). LA PROFILAXIS DE LA RABIA HUMANA: EL TRATAMIENTO POST-EXPOSICION EN EL HOMBRE. *Inter Web Services, C.A.* : 1-2
- Jones, C.T. and Hunt, R.D.(1983). VETERINARY PATHOLOGY. 5th ed. *Lea & Febiger*. Philadelphia, USA . : 458-465
- Comité (8º) de Expertos de la OMS para la Rabia. 1992. Instituto Pasteur. Paris, Francia. *Inter Web Service, C.A.*: 1
- CONASA-MEXICO (1994). COMPENDIO DE TECNICAS DIAGNOSTICAS.: 1-5
- Delgado, B. A.(1996). EPIDEMIOLOGIA DE LA RABIA HUMANA. Memorias, Curso de : Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Rabia. *INDRE*. México, D.F.
- Dewey, A.; Nelson, M.D. and Berry, R.G. (1993). FATAL RABIES ASSOCIATED WITH EXTENSIVE DEMYELINATION. *Arch. Neurol.* 50:317-323
- Figueroa, D.R; Ortiz, I.F.J. y Arredondo, G.J.L.(1994). PROFILAXIS ANTIRRABICA POSTEXPOSICION EN MUJERES GESTANTES. *Ginecología y Obstetricia de México*. 62 : 13-16
- González, C. G; Morales, S. E; Montañó, H. J. A; Pedroza, R. R. y Vargas, G. R. (1996) VERIFICACION DE LA PRESENCIA SIMULTANEA DEL VIRUS RABICO EN CEREBRO Y GLANDULAS SALIVALES EN PERROS CON INFECCION NATURAL. *Memorias, Curso de: Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Rabia*. *INDRE*. México, D.F.: 1-8

Hattwich, M.A.W. and Gregg, M. B. LA ENFERMEDAD EN EL HOMBRE. (1982).
Baer GM. Editor, Rabia. *La Prensa Médica Mexicana*, S.A. México, D.F.
: 277- 301

Healt, I.G.(1997). ECUADOR: BROTE DE RABIA HUMANA TRANSMITIDA POR
MURCIELAGOS VAMPIRO. *Inter Web Services, C.A. Consultora
Periodística*. : 1-2

Instituto Panamericano para la Protección de Alimentos y las Zoonosis
(INPPAZ).(1997). LA SITUACION DE LA RABIA EN AMERICA LATINA.
Encuestas nacionales sobre la rabia en la región; Distribución geográfica
de la Rabia; La Rabia en seres humanos; La rabia en animales
domésticos y de producción; La rabia en animales silvestres; Atención de
personas expuestas al virus de la rabia. *Inter Web Services, C.A.*

Joshi, D.(1998). CUATRO MUERTES HUMANAS POR RABIA EN NEPAL. *Unidad
de la Rabia del Instituto Pasteur, OMS*. : 1

Kissling, R. (1982). E. LA PRUEBA DE ANTICUERPOS FLUORESCENTES EN LA
RABIA. Baer GM. Editor. Rabia. *La Prensa Médica Mexicana*, S.A.
México, D.F. : 160-163

Leal, G. P.; M. Vieira de Silva, Egon; de Farias Cordeiro, Claudia y Viria da Silva,
Enock (1996). EFECTO PROTECTOR EN RATONES DE LA VACUNA
ANTIRRABICA PV/BHK FRENTE A SEIS VARIANTES ANTIGENICAS
DEL VIRUS DE LA RABIA, AISLADAS EN BRASIL. *Vet. Mex.* 27(1) : 23--
28

López, R. A; Miranda P. P; Tejada V. E. y Fishbein D. B.(1992) OUTBREAK OF
HUMAN RABIES IN THE PERUVIAN JUNGLE. *The Lancet*. 39:408-412

- Loza R. E; Pedroza, R. R; Montaña, H. J. A y Aguilar, S. A. (1998). CARACTERIZACION CON ANTICUERPOS MONOCLONALES DE VIRUS DE LA RABIA AISLADOS DE FAUNA DOMESTICA Y SILVESTRE DE MEXICO. *Vet. Mex.* 29(4): 345-350
- Martínez, M. M. A. (1998). MORDEDURAS DE PERRO EN LA INFANCIA. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y CLINICO DE 118 CASOS. *Boletín Médico Hospital Infantil, México.* 55(8): 458-462
- Medina, C.M. (1995). PRESENTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA RABIA EN BOVINO. *Memorias XIX Congreso Nacional de Buiatría:* 141-144
- Montaña H. J. A. (1996). EL VIRUS DE LA RABIA. *Memorias, Curso: Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Rabia.* Coordinado por el INDRE de México D.F.: 1-27
- Paves, A. MD; Gill, P. y Mekenzie, J. MN. (1995). HUMAN RABIES-WASHINGTON, *Jama:* 274(15): 1187
- Pedroza, R. R y Partido, R. M. E. (1991). MANUAL DE TECNICAS DE DIAGNOSTICO DE RABIA. *Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.* México, D.F.: 1-2
- Pedroza, R. R. (1994). MANUAL DE TECNICAS DE DIAGNOSTICO DE RABIA. *Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos,* México D.F.: 18-24
- Said, F. S y Flores, C. R. (1991). CONTROL DEL VAMPIRO COMUN (*Desmodus rotundus*) CON DIFENADIONA APLICADA AL GANADO POR VIA INTRAMUSCULAR. *Vet. Mex.* 22(2): 165-168

- Sélem, S. C. I. y Chab, M. J. C. (1998). LOS MURCIELAGOS HEMATOFAGOS COMO TRANSMISORES DE LA RABIA. *Revista Biomédica*. 9: 108-115
- Steele, H. J. (1982). HISTORIA DE LA RABIA. Baer G.M. Editor. Rabia. *La Prensa Médico Mexicana*, S.A. México, D.F.: 1-31
- Sulkin, S. E. y Allen, R. (1982). INFECCION EXPERIMENTAL DE MURCIELAGOS CON VIRUS RABICOS. Baer, G.M. Editor. Rabia. *La Prensa Médico Mexicana*, S.A. México, D.F.: 106-122
- Thomas, J.B. (1982). LA PRUEBA DE NEUTRALIZACION DE SUERO, DE ANTICUERPOS FLUORESCENTES INDIRECTA, Y DE INHIBICION RAPIDA DEL FOCO FLUORESCENTE. Baer, G.M. Editor. Rabia. *La Prensa Médico Mexicana*, S.A. México, D.F.: 177-192
- Tierkel, E. S. (1982). RABIA CANINA. Baer, G.M. Editor. Rabia. *La Prensa Médico Mexicana*, S.A. México, D.F.: 32-43
- Tizard, I. (1989). INMUNOLOGIA VETERINARIA. Ed. *Interamericana*. 7a ed. México:136-138
- Unidad de Salud Pública Veterinaria de la OMS. (1997). VACUNAS ANTIRRABICAS. HACIA EL SIGLO XXI "Siglo de Vacunas". *Infectología*. 9:364-373
- Weber, P. (1998). LA RABIA. *Instituto Pasteur, (OMS)*. París, Francia. :1