

Rabia: una zoonosis que persiste en el siglo XXI.

Rabies: a zoonosis that persists in the 21st century.

Christian García Quirós¹, María José Navarro²

1 Médico Asistente Especialista en Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

2 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: María José Navarro mnavarro030798@gmail.com

RESUMEN

La rabia fue descrita desde 2300 a. C. y actualmente es la causa de muerte de aproximadamente 60 000 personas en el mundo al año, principalmente en el continente asiático y africano. Es un virus ARN, neurotrófico, de la familia Lyssavirus. Se considera una enfermedad zoonótica, transmitida principalmente por perros y murciélagos. Al ser un virus con tropismo neurológico, viaja retrógradamente hasta el sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas se presentan según los nervios a los que se disemina. Si afecta las glándulas salivales, logra transmitirse a otros organismos y perpetuar su ciclo.

Su periodo de incubación oscila entre dos semanas y siete años. Abarca la fase de incubación, prodrómica y neurológica aguda. El espectro clínico neurológico es amplio; destaca la encefalitis, hidrofobia y aerofobia. Además, puede presentar episodios paralíticos que desencadenan la muerte.

Por otro parte, el diagnóstico se confirma por pruebas de laboratorio. Incluso, en muchas ocasiones el diagnóstico de certeza se establece post mortem con muestras del tejido cerebral.

Hoy en día no se ha descrito un medicamento que revierta la totalidad de la sintomatología. Sin embargo, se han documentado métodos como la profilaxis pre y post exposición. Asociado a ello, hace casi dos décadas se implementó el protocolo Milwaukee; lineamiento con el que la paciente inicial sobrevivió, pero con importantes secuelas neurológicas.

Cabe recalcar que la rabia se busca erradicar por medio de la vacunación. Por lo que es fundamental hacer consciencia sobre los beneficios de esta. Por lo que el objetivo de esta revisión es actualizar y dar a conocer al lector información concisa y relevante sobre la rabia.

Palabras clave: Rabia, hidrofobia, profilaxis post exposición, protocolo Milwaukee.

Cómo citar:

García Quirós, C., & Navarro, M. J. Rabia: una zoonosis que persiste en el siglo XXI. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(1). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i1.660>

Recibido: 16/Mar/2023

Aceptado: 21/Feb/2024

Publicado: 14/Mar/2024

ABSTRACT

Rabies was described from 2300 BC and is currently the cause of death of approximately 60,000 people worldwide annually, mainly on the Asian and African continent. It's an RNA virus, neurotrope, from the Lyssavirus family. It is considered a zoonotic disease,



transmitted mainly through dogs and bats. As a virus with neurological tropism, it travels retrograde to the central nervous system. Clinical manifestations occur according to the nerves to which it is disseminated. If it affects the salivary glands, it manages to transmit to other organisms and perpetuate its cycle.

Its incubation period ranges from two weeks to seven years. It has the incubation phase, prodromal and acute neurological. The clinical neurological spectrum is broad; of which encephalitis, hydrophobia and aerophobia stand out. In addition, it could have paralytic episodes that trigger death.

Moreover, the diagnosis is confirmed by laboratory tests. Even, in many cases the diagnosis of certainty is established post mortem with samples of brain tissue.

A drug that reverses all symptoms has not been described. However, methods such as pre and post-exposure prophylaxis have been documented. Associated with this, almost two decades ago the Milwaukee protocol was implemented; guidelines with which the initial patient survived, but with important neurological sequelae.

It should be emphasized that rabies is trying to be eradicated through vaccination. So, it is essential to make awareness about its benefits. Therefore, the objective of this review is to update and make the reader aware of concise and relevant information about rabies.

Keywords: Rabies, hydrophobia, post-exposure prophylaxis, Milwaukee protocol.

Metodología

Mediante las plataformas de PubMed, Google Scholar y Scielo se realizó una revisión bibliográfica. Inicialmente se hallaron 53 artículos con palabras clave como “Rabia”, “profilaxis pre y post exposición”, “vacunación antirrábica”, “hidrofobia”, “post exposure prophylaxis”, “rabies vaccination”, “hydrophobia” y “protocolo Milwaukee”. Se seleccionaron aquellos orientados hacia temas de etiología, patogénesis, clínica, diagnóstico y manejo. Dentro de los resultados se obtuvieron publicaciones en idioma inglés y español, los cuales fueron realizados en diferentes partes del mundo, con un rango de 5 años de antigüedad. Con excepción de un artículo reporte de caso del 2005, en donde se documentó, por primera vez, un lineamiento terapéutico pertinente.

INTRODUCCIÓN

La rabia es una de las zoonosis más temidas en el mundo, su historia se describe desde 2300 aC [1,2]. Sin embargo, no fue hasta 1880 que Louis Pasteur identificó el virus como agente etiológico [1]. Actualmente se distribuye en todo el mundo, excepto la Antártida [2,3].

El principal reservorio y transmisor es el perro [2], a través de la transmisión por saliva puede llegar a provocar una enfermedad mortal [3,4]. Sin embargo, en aquellos países en donde está erradicada la transmisión de rabia canina se produce principalmente por los murciélagos [3,4,5]. De hecho, Costa Rica registró su último caso de rabia autóctona por perros en 1970 [5].

La sintomatología neurológica es característica [3,5]. Requiere una pronta atención y vigilancia estrecha, ya que hasta la fecha no se ha registrado un tratamiento efectivo que logre erradicar completamente su clínica inicial [3,4].

Dado que la rabia es una zoonosis que hasta la fecha no se ha erradicado y presenta una elevada tasa de mortalidad, en el presente manuscrito se expone una revisión bibliográfica que desarrolla aspectos concisos e importantes sobre esta patología.

Etiología y epidemiología

El virus de la Rabia es el causante de enfermedad. Perteneció al género *Lyssavirus*, familia *Rhabdoviridae* y orden *Mononegavirales* [4,6]. Es un virus ARN neurotrófico que cuenta con 7 serotipos, sin embargo, es el serotipo 1 el asociado con la rabia clásica [1,7].

Desde la antigua Grecia se comentaba como una enfermedad terrible de animales domésticos, por lo que la mayoría optaba por sacrificarlos [2]. Producto de la colonización, se fue expandiendo a lo largo del mundo. De hecho, hoy en día, la Antártida es el único lugar donde no se encuentra [2,3].

Por lo anterior, se estima que cerca de 60 000 personas mueren anualmente en el mundo a causa de este virus [4], las cuales aproximadamente el 95% ocurren en África y Asia; siendo Nigeria uno de los países más afectados [4,8,9]. La mayoría de los casos se dan por transmisión canina. No obstante, en aquellos países donde se ha logrado erradicar, la transmisión por murciélagos es la que predomina [1,4,10]. Se ha descrito a los animales de vida silvestre como los principales reservorios de esta enfermedad [1,6].

Patogénesis

El principal mecanismo de transmisión es por la saliva, a través de una mordedura [2,11]. Además, se ha documentado por medio de mucosas o heridas de piel, cuando estas entran en contacto con saliva o tejido neurológico infectado [1,11]. Otro método descrito es el trasplante de córnea y órganos [1,6].

Una vez se da el inóculo inicial, el virus suele presentar una baja tasa de replicación en músculo, pero posteriormente se expande a huso neuromuscular y más estructuras nerviosas adyacentes [3,7]. Dada la replicación ineficiente, se han descrito periodos de incubación que oscila entre 2 semanas y 7 años, con un promedio de 2-3 meses [1,3,11]. Motivo que también podría explicar la baja detección inmunológica [3]. Otros factores que hacen su periodo de incubación tan variable son la cantidad de inóculo y cercanía de la mordedura a estructuras nerviosas [1,7]. Cabe destacar que se ha documentado que la infección por murciélagos es más virulenta por una replicación más rápida en epidermis gracias a su temperatura más baja. [1].

La replicación continúa y las fibras motoras transmiten retrógradamente hasta invadir el sistema nervioso central (SNC) [3,11]. El área cerebral primariamente afectada está dada por la vía neuronal por la que ha viajado el virus [6]. De esta forma inicia su diseminación centrípeta, donde se va manifestando clínicamente según los nervios periféricos a los que afecte [3]. Por lo cual, una vez infecte glándulas salivales, puede continuar su ciclo e infectar otro ser vivo [5,11].

Asociado a esto, se ha documentado inactivación y apoptosis de células T inducida por el virus, lo que promueve su diseminación [1,6].

Clínica

La presentación clínica de este virus neurotrófico puede ser múltiple [3,7,12]. Su presentación se puede dividir en:

- Fase de incubación: su duración varía en función de la cantidad y lugar del inóculo, así como del genotipo viral [6,7]. Se describen periodos de hasta 7 años [3].

- Fase prodrómica: inicia una vez que el virus ha invadido SNC [7,11]. Suele ser una clínica pseudo gripal con fiebre, cefalea, debilidad, prurito, ansiedad, confusión y malestar general [4,11]. Incluso se describen episodios de pánico y alucinaciones [3]. Puede tardar de 2 a 10 días [7].
- Fase neurológica aguda: etapa de mayor repercusión de la enfermedad. Clásicamente se presenta con encefalitis y suele llegar a ser letal [1,13,14]. Asocia disautonomías como hipersalivación, bradiarritmias, piloerección, priapismo, y retención urinaria [3,7]. Además se ha descrito disfagia, falla respiratoria, aerofobia e hidrofobia [3,6]. Esta última dada por espasmos laríngeos y faríngeos al intentar beber agua [7]. Concomitantemente o días después, puede desarrollar parálisis de alguna extremidad; que si progresa, tiene el potencial de causar afectación bulbar y diafragmática provocando la muerte del paciente [6,7,15]

Países como la India registran la rabia como la causa más frecuente de encefalitis mortal [14]. Incluso en esta región es conocida como la “enfermedad hidrofóbica” [14].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se puede ver desde dos perspectivas: *pre mortem* y *post mortem* [6,7]. Desde el punto de vista pre mortem, es indispensable contar con la historia del nexo junto con clínica sugestiva [3,7]. Asociado a esto, las pruebas de laboratorio apoyan el diagnóstico.

La detección mediante RT PCR es una prueba con alta sensibilidad y especificidad que tarda aproximadamente 2-3 horas en brindar resultado [6]. También se dispone de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, tardan hasta una semana para el resultado, por lo que no es útil en un contexto agudo [6]. Mas si lo es para valorar respuesta post vacunación. Las muestras para estos exámenes se pueden obtener de líquido cefalorraquídeo, saliva, mucosa nasal, garganta y sangre [1]. Recientemente se han descrito técnicas con ELISA que pueden ser efectivas [16].

En su contraparte, para diagnóstico post mortem, el tejido cerebral adquiere el rol principal [3,6]. Desde 1903 se describieron los cuerpos de Negri, sugestivos de esta enfermedad. Pese a lo cual, en la actualidad la prueba de anticuerpos fluorescentes es la recomendada y brinda resultado en menos de 4 horas [6].

Tratamiento

Hasta la fecha no se ha descrito un tratamiento 100% eficaz, una vez que el paciente este sintomático, por lo que en la mayoría de casos termina siendo letal o el paciente finaliza con múltiples secuelas neurológicas [11,17]. Su cuidado inmediato radica en la limpieza exhaustiva de la herida y medida de confort para el paciente [11].

Prevención

Dos puntos de vista preventivos pueden ser llevados a cabo para hacerle frente a esta enfermedad. La primera opción es la vacunación universal canina [18]. La cual ha demostrado una gran efectividad e incluso si es > al 70%, se podría llegar a erradicar [18,19].

La segunda, mediante la profilaxis pre exposición a la población en riesgo [20]. Se define como población en riesgo aquella en la que la profilaxis post exposición está limitada, cuando su exposición se podría pasar desapercibida y en la que es complejo controlar el reservorio animal [20]. Ambas alternativas han demostrado ser efectivas, por lo que se recomienda a la población médica tenerlo presente.

Profilaxis

Según el tipo de contacto con el animal, la OMS establece 3 medidas fundamentales como profilaxis post exposición (PEP) antes de que penetre SNC [21]:

- Limpieza profunda con agua y jabón por 15 minutos
- Vacuna antirrábica
- Inmunoglobulina antirrábica o anticuerpos monoclonales

En caso de haber tenido contacto con piel intacta, se clasifica como tipo I y solo requiere lavado. Si el contacto fue con piel con erosiones, pero sin sangrado, es una tipo II y se debe aplicar la vacuna junto con limpieza. Si por el contrario, el contacto fue con mucosas o piel lesionada, corresponde al tipo III y se debe colocar la inmunoglobulina, vacuna y realizar limpieza profunda [21].

Algunos estudios han documentado una eficacia de prácticamente 100% con una aplicación correcta de la PEP [22]. Actualmente, se recomiendan las vacunas de cultivos celulares purificados y vacunas antirrábicas basadas en huevos embrionarios, por vía intradérmica [22]. Su dosificación varía según la vacuna aplicada. Se describen regímenes de 0, 3, 7, 14 y 28 días; así como de 0, 3, 7 y 14 días [22,23]. Incluso si el paciente recibió profilaxis pre exposición, no es necesaria la inmunoglobulina y es candidato a menos dosis de PEP [20].

Con respecto a la inmunoglobulina, cuando sea necesaria se debe aplicar 20IU/kg [23].

Desgraciadamente, a pesar de ser una adecuada estrategia, no todos los países cuentan con ella. Particularmente en África y Asia se han registrado obstáculos que se centran en costos y la falta de acceso por lejanía de la población [15,22], lo cual explica la elevada mortalidad en esta zona.

Protocolo Milwaukee

En 2005, en Massachusetts, se describió el caso de una adolescente de 15 años quien un mes después de haber sido mordida por un murciélago, inició con sintomatología neurológica [17]. Tras completar estudios, confirmar diagnóstico de rabia y contar con el consentimiento de sus padres, se inició una terapia médica que no había sido utilizada previamente [17]. La base de este nuevo protocolo se centraba en medicamentos anti-excitatorios y antivirales, asociado a cuidados intensivos [17,24].

Un pilar de este protocolo, es prevenir la disautonomía, por lo que se induce al paciente en coma, aprovechando el bloqueo del receptor NMDA que realiza la ketamina, se administra en los primeros 7 días de hospitalización [24]. Se completa la sedación con midazolam y como antiviral, se utiliza la amantadina [24]. Según la evolución del paciente y parámetros de laboratorio, se inicia el despertar después de 7-8 días [17,24].

Siguiendo sus lineamientos, y contrario a lo expuesto en la OMS, no se debe administrar vacuna contra la rabia ni inmunoglobulina [24]. Además, se debe mantener al paciente en aislamiento hasta presentar 3 PCR salivales negativas [24].

Por otro lado, se debe mantener normovolemia y una natremia > 140 mEq/L, por lo que se puede valorar la administración de fludrocortisona [24]. Otras medidas generales descritas que deben permanecer en vigilancia estricta y dentro de parámetros normales son: presión arterial, presión venosa central, saturación oxígeno, PaCO₂, glicemia, temperatura, diuresis y hemoglobina > 10 mg/dl [24]. El paciente debe mantenerse con estudios de imágenes y laboratorios seriados.

Al final, la paciente de 15 años que fue la primera en recibirlo, sobrevivió con las medidas previamente descritas. Sin embargo, persistió con disartria, coreoatetosis, balismos y dificultad para la motora fina [17].

CONCLUSIÓN

La rabia continúa siendo una causa neurológicamente mortal que predomina en el continente asiático y africano. Es la zoonosis conocida por ser transmitida principalmente por perros y murciélagos; y que hasta la fecha, no se cuenta con medidas terapéuticas 100% efectivas. Sin embargo, es una patología que se puede prevenir e incluso erradicar por medio de la vacunación. Por lo que se vuelve fundamental promover su aplicación.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo..

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh R, Singh K, Cherian S, Saminathan M, Kapoor S, Reddy M, et al. Rabies-epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*,. 2017;37(1): 212-251, DOI: 10.1080/01652176.2017.1343516
2. Yaguana J, López M. La Rabia canina: Su historia, epidemiología y sus medidas de control. *REDVET, Revista Electrónica de Veterinaria*. 2017; 18 (9): 1-13.
3. Willoughby R. Rabies Rare Human Infection – Common Questions. *Infect Dis Clin N Am* 29. 2015: 637-650
4. García J, Arriaga J, Gómez V, Higuera M, Méndez de Lira J, Ruiz C. Rabia humana en Jalisco, México: una visión bajo el enfoque de “Una Salud”. *RevSalJal*. 2022; 9 (3): 144-156.
5. León B, Fallas S, Miranda L, Ramírez M, Moreira A, Cordero J, et al. Rabies in Costa Rica – Next Steps Towards Controlling Bat-Borne Rabies After its Elimination in Dogs. *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE* 94 (2021), pp.311-329.
6. Fooks A, Cliquet F, Finke S, Freuling C, Hemachudha, Reeta T. Rabies. *NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS*. 2017; 3: 1-19.
7. Frantchez V, Medina J. Rabia: 99,9% mortal, 100% prevenible. *Rev Méd Urug* 2018; 34(3):164-171 .
8. Sánchez M, Díaz O, Sanmiguel R, Ramírez A, Escobar L. Rabia en las Américas, varios desafíos y «Una Sola Salud»: artículo de revisión. *Rev Inv Vet Perú* 2019; 30(4): 1361-1381 <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v30i4.17149>
9. Mshelbwala P, Weese J, Sanni-Adeniyi O, Chakma S, Okeme SS, Mamun AA, et al. Rabies epidemiology, prevention and control in Nigeria: Scoping progress towards elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021; 15(8): e0009617. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009617>

10. Cárdenas E, Velasco A, Ellison J, Satheshkumar P, Osorio JE, Rocke T. A recombinant rabies vaccine that prevents viral shedding in rabid common vampire bats (*Desmodus rotundus*). *PLoS Negl Trop Dis*. 2022; 16(8): e0010699. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010699>
11. Torres B, Domínguez Y, Rodríguez J. La rabia como enfermedad re-emergente. *Medicent Electron*. 2019;23(3)
12. Franco M, Santana S, Cortés B, Sánchez J.A, García O, Kawas, J. Fatal Case of Rabies in a Captive White-Tailed Deer: A Case Report from Chiapas, Mexico. *Trop. Med. Infect.Dis*. 2021; 6 (135) <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6030135>
13. Warrell M. The dilemma of managing human rabies encephalitis. *Tropical Medicine and International Health*. 2016; 21 (4): 456-457.
14. Bagcchi S. Rabies: the most common cause of fatal encephalitis in India. *The Lancet neurology*. 2016; 15:793-794.
15. Rupprecht C, Mani R, Mshelbwala P, Recuenco S, Ward M. Rabies in the Tropics. *Current Tropical Medicine Reports* (2022) 9:28-39
16. Realegeno S, Niezgodá M, Yager PA, Kumar A, Hoque L, Orciari L, et al. An ELISA-based method for detection of rabies virus nucleoprotein-specific antibodies in human antemortem samples. *PLoS ONE*. 2018. 13(11): e0207009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207009>
17. Willoughby R, Tieves K, Hoffman G, Ghanayem N, Amlie-Lefond C, Schwabe M, et al. Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma. *N Engl J Med* 2005;352:2508-14.
18. Borse R, Atkins C, Gambhir M, Undurraga E, Blanton J, Kahn E, et al. Cost-effectiveness of dog rabies vaccination programs in East Africa. *PloS Negl Trop Dis* . 2018; 12(5): e0006490. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006490>
19. Thumbi S, Blumberg L, le Roux K, Salahuddin N, Abela B. A call to accelerate an end to human rabies deaths. *The Lancet, viewpoint*. 2022; 400: 2261-2264.
20. Kessels J, Recuenco S, Navarro A, Deray R, Vigilato M, Ertl H. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2017;95:210-219C.
21. World Health Organization. Rabies. WHO, 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
22. Sreenivasan N, Li A, Shiferaw M, Tran C, Wallace R, Blanton J. Overview of rabies post-exposure prophylaxis access, procurement and distribution in selected countries in Asia and Africa, 2017-2018. *Vaccine* 37. 2019; A6-A13.
23. Menéndez M, Crespillo C, Trigo E, de la Calle F, Arsuaga M. Rabies postexposure prophylaxis in international travellers: Results from a Spanish travellers referral unit. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(2):55-58
24. Medical College of Wisconsin: Milwaukee Protocol, version 6 (updated November 2018). [Consultado el 13 de marzo 2023]. Disponible en: [\]https://www.mcw.edu/-/media/MCW/Departments/Pediatrics/Infectious-Diseases/Milwaukee_protocol.pdf](https://www.mcw.edu/-/media/MCW/Departments/Pediatrics/Infectious-Diseases/Milwaukee_protocol.pdf)