

Rabia

Hidrofobia, Lyssa

Última actualización:
Octubre del 2009



IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa 50011
Phone: 515.294.7189
Fax: 515.294.8259
cfsph@iastate.edu
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University
College of Veterinary Medicine
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

Importancia

La rabia es una enfermedad neurológica de los mamíferos, casi siempre mortal, una vez que se desarrollan los signos clínicos. Los humanos generalmente se infectan cuando son mordidos por un animal infectado o expuestos a su saliva o a tejidos del sistema nervioso central (SNC). Si bien, es generalmente bien controlada en los animales domésticos en las naciones desarrolladas, la rabia canina continúa siendo un problema serio en algunas partes de África, el Medio Oriente, Asia y América Latina. Los reservorios silvestres, se han vuelto cada vez más importantes, donde la rabia canina está bajo control. La rabia puede tratarse eficazmente si se reconoce la exposición, antes de que se desarrollen los síntomas. Sin embargo, las personas de países pobres no siempre tienen acceso a la profilaxis posterior a la exposición, e incluso en naciones con buena asistencia médica, aparecen casos ocasionalmente en personas que no son conscientes de la exposición.

Etiología

La rabia resulta de la infección por el virus de la rabia, un virus neurotrópico del género *Lyssavirus*, familia Rhabdoviridae. Está clasificado como genotipo 1, serotipo 1 en este género. Existen muchas cepas del virus de la rabia; cada una se mantiene en un reservorio (o reservorios), en particular. Si bien estos virus pueden causar rabia con facilidad en otras especies, usualmente mueren durante el pasaje seriado en especies a las que no están adaptados. El reservorio natural se utiliza a veces para describir el origen de una cepa. Por ejemplo, si un virus de un zorrillo causó rabia en un perro, será descrito como rabia del zorrillo en un perro, mientras que un virus que se mantiene entre las poblaciones de perros se llamaría rabia canina. En ocasiones, un virus adaptado a una especie se establece en otras especies. En Estados Unidos, las poblaciones de zorritos han sido infectadas con variantes de rabia del mapache y del murciélago, y la rabia canina se ha establecido en algunas poblaciones de animales salvajes, como el zorro gris en Texas y Arizona.

Los virus lyssavirus estrechamente relacionados, conocidos como lyssavirus relacionados con la rabia o lyssavirus no relacionados con la rabia, pueden causar una enfermedad neurológica idéntica a la rabia. El virus del murciélago de

Lagos (genotipo 2, serotipo 2) se encuentra en los murciélagos en algunas partes de África y ha ocasionado casos mortales de enfermedad neurológica en gatos, perros y una mangosta de agua (*Atilax paludinosus*). Algunos de estos perros y gatos habían sido vacunados. El virus de Mokola (genotipo 3, serotipo 3) es el único lyssavirus relacionado que no se ha encontrado en murciélagos. Este virus ha sido aislado en roedores y musarañas en África, pero se desconoce su reservorio natural. Ha causado enfermedad neurológica mortal en gatos, perros y humanos, incluidos gatos y perros vacunados contra la rabia. Se han registrado anticuerpos del virus de Mokola en algunos animales sanos, y un niño que quizás estaba infectado con el virus, se recuperó. El virus de Duvenhage (genotipo 4, serotipo 4) aparece entre murciélagos de África, ha causado una enfermedad mortal similar a la rabia en varias personas. Los lyssavirus del murciélago europeo (EBLV) son muy similares al virus de Duvenhage, que se encuentran en Europa continental. Son serotipo 5 y están subdivididos en 2 biotipos, EBLV1 (genotipo 5) y EBLV2 (genotipo 6). Se han registrado casos clínicos en animales (ovejas, una garduña) y humanos. En Australia se aisló el lyssavirus del murciélago australiano (ABLV; genotipo 7, que también se ha registrado en humanos con enfermedad mortal, similar a la rabia.

Los lyssavirus de la rabia y los relacionados con ella han sido clasificados en 2 filogrupos, según el grado de relación. El filogrupo I contiene el virus de la rabia, el virus Duvenhage, EBLV1, EBLV2 y el virus del murciélago australiano, mientras que el filogrupo II consta del virus del murciélago de Lagos y el virus de Mokola. También se han clasificado tentativamente como lyssavirus otros cuatro virus del murciélago euroasiático. Estos incluyen al virus de Irkut, de Aravan y de Khujand, todos pertenecientes al filogrupo I, y el virus del murciélago caucásico

occidental. A menos que se especifique de otra forma, la información en líneas generales, se refiere al virus de la rabia clásica.

Distribución geográfica

Con algunas excepciones (en especial en islas), el virus de la rabia se encuentra en todo el mundo. Algunos países, incluidos el Reino Unido, Irlanda, Suecia, Noruega, Islandia, Japón, Australia, Nueva Zelanda, Singapur, la mayor parte de Malasia, Papua Nueva Guinea, las Islas del Pacífico y algunas islas de Indonesia han estado libres del virus de la rabia clásica por varios años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un país se considera libre de rabia si no ha habido casos autóctonos en humanos ni animales durante los 2 años anteriores, en presencia de vigilancia adecuada y reglamentaciones de importación. Teniendo en cuenta esta definición, varios países más se pueden considerar libres de rabia. En algunos casos, estas naciones han llevado a cabo programas de vacunación antirrábica en animales silvestres, pero son susceptibles a la reintroducción del virus proveniente de países vecinos. Se deben consultar las listas oficiales para conocer la lista actual de países y áreas libres de rabia, ya que pueden cambiar. Por ejemplo, la rabia fue introducida recientemente en la isla de Bali (Indonesia), que había estado libre por varios años.

La presencia de los lyssavirus relacionados con la rabia no impide que una nación aparezca en la lista de libres de rabia. Por ejemplo, los lyssavirus del murciélago europeo se han aislado en murciélagos y en un humano con enfermedad neurológica en el Reino Unido. En otros países considerados libres de rabia, como Australia, también se registran lyssavirus relacionados. Estos virus no se han registrado en América.

Transmisión

El virus de la rabia se transmite con facilidad entre mamíferos, ya sean especies iguales o diferentes. Es virus se propaga por la saliva, cuando un animal infectado muerde a otro. Con menos frecuencia, un animal o una persona pueden infectarse por contacto con saliva infectada o tejidos neurológicos, a través de las membranas mucosas o heridas de la piel. El virus de la rabia no se transmite por la piel sana.

Existen también informes excepcionales de transmisión por otras vías. Se han registrado unos pocos casos luego del trasplante de órganos, en especial de córneas, pero también páncreas, riñones e hígado. Se ha documentado la transmisión por aerosoles en circunstancias especiales, tales como en laboratorios y cuevas de murciélagos con una densidad alta inusual, de partículas viables aerosolizadas del virus. Los virus de la rabia se han transmitido por ingestión en animales infectados experimentalmente, y existe evidencia anecdótica de transmisión por la leche, en un cordero y

en un bebé. (No se pudo descartar vías más convencionales de propagación en el último caso.) Se especula con la idea de que la ingestión podría jugar un papel importante en la transmisión de la rabia entre los animales silvestres. Una epizootia entre kudúes puede haberse propagado entre los animales cuando se alimentaban con árboles espinosos. No existen registros de enfermedad humana adquirida por esta vía. Sin embargo, en 2 incidentes investigados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention; CDC), la gente que bebió leche no pasteurizada de vacas rabiosas recibieron profilaxis posterior a la exposición. La leche pasteurizada y la carne cocida no deberían representar riesgo de infección, ya que el virus de la rabia se inactiva con el calor; sin embargo, como precaución, la Asociación Nacional de Veterinarios de Salud Pública Estatal recomienda no consumir tejidos o leche de animales rabiosos.

La diseminación del virus de la rabia dentro del cuerpo

Inmediatamente después de la infección, el virus de la rabia entra en una fase ecléptica, durante la cual no es fácil detectarlo. Durante esta fase, se replica en los tejidos no nerviosos, como los músculos. Por lo general no estimula una respuesta inmunológica en este momento, pero es susceptible a la neutralización si existen anticuerpos. Luego de varios días o meses, el virus ingresa a los nervios periféricos y es transportado al sistema nervioso central por flujo retrógrado en los axones. Luego de diseminarse dentro del SNC, donde se desarrollan los signos clínicos a medida que se infectan las neuronas, el virus se distribuye a tejidos altamente inervados a través de los nervios periféricos. La mayor parte del virus se encuentra en los tejidos nerviosos, glándulas salivales, saliva y el fluido cerebroespinal (FCE), los cuales deben ser manipulados con extremo cuidado.

También se han detectado algunos virus en otros tejidos y órganos, incluidos los pulmones, glándulas suprarrenales, riñones, vejiga, corazón, ovarios, testículos, páncreas, tracto digestivo, córnea, células germinativas de los folículos pilosos de la piel, glándulas sebáceas, papilas linguales y la grasa marrón de los murciélagos. El virus de la rabia se encuentra dentro de las neuronas, y se cree que la manipulación de fluidos corporales u órganos intactos implica un bajo riesgo de infección. Sin embargo, un pinchazo podría teóricamente perforar una neurona, y el personal de cuidados, recibe profilaxis posterior a la exposición, luego de una herida con una aguja o cualquier otro pinchazo recibido mientras cuidan a un paciente con rabia. Los trasplantes de órganos también representan cierto riesgo, si se desconoce la infección con rabia del donante. La sangre, orina y las heces no se consideran infecciosas; sin embargo, algunos estudios han sugerido

que la viremia podría ocurrir en algún momento durante la infección. Un estudio reciente en los ratones, usando PCR, demostró ARN viral en ratones cuando estaban clínicamente enfermos, pero no durante la etapa asintomática, cuando el virus estaba migrando al SNC.

Ciclos epidemiológicos

La rabia se mantiene en dos ciclos epidemiológicos, uno urbano y otro 'selvático'. En el ciclo de la rabia urbano, los perros son el principal reservorio natural. Este ciclo predomina en áreas de África, Asia y América Central y del Sur, donde la proporción de perros callejeros o semi-domésticos es alta. Virtualmente se ha eliminado de Norteamérica y Europa; aunque aparecen casos esporádicos en perros infectados por animales silvestres, el ciclo urbano no se perpetúa en la población canina.

El ciclo 'selvático' (o silvestre) es el ciclo predominante en Europa y Norteamérica. También se presenta simultáneamente con el ciclo urbano en algunas partes del mundo. La epidemiología de este ciclo es compleja; los factores que la afectan incluyen la cepa del virus, el comportamiento de la especie huésped, la ecología y los factores ambientales. En cualquier ecosistema, a menudo una y ocasionalmente 3 especies silvestres son responsables de perpetuar una cepa de rabia en particular. El patrón de la enfermedad en la vida silvestre puede ser relativamente estable, u ocurrir como una epidemia con avance lento. Entre los ejemplos recientes de epidemias se incluyen una epidemia de rabia del zorro, que avanzó lentamente en Europa, y una epidemia de rabia del mapache que avanzó hacia el norte a lo largo de la costa de EE. UU., e ingresó en Canadá.

Desinfección

El virus de la rabia puede inactivarse con solventes de lípidos (soluciones jabonosas, éter, cloroformo, acetona), hipoclorito de sodio al 1%, glutaraldehído al 2%, etanol al 45-75%, preparaciones de yodo, compuestos de amonio cuaternario, formaldehído o un pH bajo. Este virus también es susceptible a la radiación ultravioleta o al calor por una hora a 50 °C. Se inactiva rápidamente a la luz del sol y no sobrevive por largos períodos en el ambiente, excepto en un área fresca y oscura.

Infecciones en humanos

Período de incubación

En los humanos, el período de incubación es de unos días a varios años. La mayoría de los casos son evidentes después de 1 a 3 meses. En un estudio, aproximadamente entre un 4 y un 10% de los casos tuvieron un período de incubación de 6 meses o más.

Signos clínicos

Los primeros síntomas pueden incluir signos prodrómicos no específicos tales como malestar general,

fiebre o dolor de cabeza, así como inquietud, dolor, prurito o alteraciones sensoriales en la zona de entrada del virus. Luego de varios días, pueden aparecer ansiedad, confusión y agitación, y desarrollarse insomnio, comportamiento anormal, hipersensibilidad a la luz y al sonido, delirio, alucinaciones, parálisis leve o parcial, exceso de salivación, dificultad para tragar, espasmos faríngeos ante la exposición a los líquidos y convulsiones. Puede predominar una forma encefálica (furiosa) con hiperexcitabilidad, disfunción autonómica e hidrofobia, o una forma paralítica (muda) caracterizada por parálisis generalizada. La muerte tiene lugar entre los 2 y 10 días; son muy raros los casos de supervivencia.

Transmisión

La saliva humana contiene el virus de la rabia; la transmisión entre personas, es teóricamente posible pero rara. Las actividades que podrían representar un riesgo por exposición incluyen mordeduras, besos o contacto directo entre la saliva y las membranas mucosas o la piel lastimada, actividad sexual y compartir cigarrillos o utensilios de alimentos o bebidas. No se conoce por cuánto tiempo los humanos pueden excretar el virus antes de presentar síntomas; los CDC recomiendan profilaxis posterior a la exposición para cualquiera que haya tenido contacto de riesgo con una persona durante los 14 días anteriores a la aparición de los signos clínicos.

Los CDC también recomiendan tratamiento de profilaxis después de una herida con una aguja u otro objeto filoso durante una autopsia o durante la atención a un paciente, debido a la posibilidad de que el objeto pudiera haber atravesado algún tejido nervioso. No se cree que las heces, a sangre u orina y otros fluidos corporales transporten el virus. Se han registrado unos pocos casos en trasplantes de córnea u órganos internos trasplantados.

Pruebas de diagnóstico

El diagnóstico ante mórtem puede incluir la detección de antígenos o ácidos nucleicos, aislamiento del virus o serología. Las pruebas RT-PCR o la inmunofluorescencia pueden detectar los ácidos nucleicos virales o los antígenos en la saliva o en biopsias de la piel tomada de la nuca. En la piel, el virus aparece en los nervios cutáneos en la base de los folículos pilosos. El virus de la rabia a veces se encuentra en impresiones córneas o fluidos del lavaje de ojos, y la RT-PCR puede ocasionalmente detectar los ácidos nucleicos en el FCE. El aislamiento del virus es útil ya sea en el diagnóstico ante mórtem o post mórtem. El virus de la rabia puede a veces aislarse de la saliva, secreciones de la conjuntiva/lágrimas, impresiones córneas, biopsias de piel o (con menos frecuencia) el FCE en pacientes vivos, y del cerebro, en la autopsia. Las células de neuroblastoma de ratón (MNA) y otras líneas celulares pueden utilizarse para recuperar el virus. También se puede realizar la inoculación en ratones

destetados. Por lo general se necesita más de una prueba para el diagnóstico ante mórtem, ya que el virus no está invariablemente presente en cualquier tejido que no sea el SNC. La rabia a menudo es indetectable durante el período de incubación, y las infecciones pueden ser difíciles de diagnosticar cuando aparecen los primeros signos clínicos. En algunos casos, el virus de la rabia no se puede aislar ni siquiera cuando se detectan los antígenos o los ácidos nucleicos por otros métodos. El diagnóstico post mórtem se hace usualmente por inmunofluorescencia para detectar los antígenos virales en el cerebro.

Las pruebas serológicas incluyen la inmunofluorescencia indirecta, neutralización del virus y ELISA, y pueden realizarse en el suero o el FCE. La detección de anticuerpos en el FCE es definitiva; sin embargo, los anticuerpos presentes en el suero también pueden ser el resultado de la vacunación o la administración de inmunoglobulina humana de la rabia. Los anticuerpos neutralizantes en circulación por lo general no aparecen hasta más tarde, y las personas infectadas pueden ser seronegativas cuando mueren.

Tratamiento

La profilaxis posterior a la exposición consiste en la limpieza y desinfección de la herida, seguido de la vacunación antirrábica y la administración de inmunoglobulina humana de la rabia. La vacuna de la rabia se administra en 5 dosis en los EE. UU., y por lo general se aplica en el brazo de manera intramuscular. Si la persona ya estaba vacunada, se administran menos dosis y no se aplica inmunoglobulina de la rabia. La profilaxis posterior a la exposición es altamente efectiva si se comienza inmediatamente después de la exposición.

No existe un tratamiento efectivo una vez que se desarrollan los síntomas. En el pasado se han probado, sin resultados efectivos, vacunas, drogas antivirales como ribavirina, interferón-alfa, anticuerpos del virus antirrábico administrado en forma pasiva (inmunoglobulina humana o anticuerpos monoclonales), ketamina y/o la inducción de un coma. El tratamiento es a menudo paliativo, y existe una alta posibilidad de un resultado infructuoso. Un paciente que se recuperó bien fue tratado con ribavirina y terapia de sostén, incluida la inducción de un coma farmacológico; no obstante, el mismo protocolo de tratamiento ha sido infructuoso en otros pacientes. Aunque el tratamiento sea exitoso para mantener la vida, pueden quedar secuelas neurológicas permanentes y posiblemente graves.

Prevención

Los animales domésticos (perros, gatos y hurones) deben ser vacunados para evitar que se infecten y transmitan la rabia a los humanos. Es necesario controlar los animales callejeros. Los perros, en particular, actúan como reservorios para una variante canina del virus de la

rabia. Los gatos se infectan de rabia con facilidad, pero no ocurre una variante específica del gato en las poblaciones felinas. Los animales silvestres no deben ser manipulados ni alimentados; se deben evitar en especial, los animales silvestres con comportamiento anómalo. Los murciélagos deben mantenerse alejados de las casas y los edificios públicos. En algunas áreas, los animales silvestres son vacunados oralmente, usando carnadas.

Los veterinarios y el personal de control animal deben manipular los animales potencialmente rabiosos con extrema precaución. Se debe usar equipo de protección tal como guantes de goma gruesa, antiparras y un delantal de goma o plástico cuando se realizan autopsias o en otras circunstancias cuando existe la exposición a tejidos infectados.

Se deben informar de inmediato las mordeduras u otras exposiciones. La profilaxis posterior a la exposición consiste en la limpieza y desinfección de la herida, vacunación antirrábica y la administración de inmunoglobulina humana de la rabia. Los perros, gatos o hurones asintomáticos que han mordido a humanos deben ser observados por 10 días; si el animal desarrolla síntomas de rabia durante este tiempo, se le practica la eutanasia y se lo examina para detectar la rabia.

Se encuentra disponible una vacuna humana inactivada para los veterinarios, empleados que manejan animales, personal a cargo de la fauna silvestre, personal de laboratorios y otros en alto riesgo de exposición. Los viajeros internacionales también deberían vacunarse en algunos casos. Las personas que han sido vacunadas también deben recibir la profilaxis posterior a la exposición, pero la vacuna elimina la necesidad de aplicar inmunoglobulina de la rabia y disminuye la cantidad de vacunas pos-exposición. También puede brindar protección a personas sin exposición aparente, o aumentar la inmunidad si se retrasa la profilaxis posterior a la exposición. Las vacunas antirrábicas parecen brindar algún grado de protección cruzada contra los virus lyssavirus relacionados con la rabia en el filogrupa I, pero hay poco o nada de protección cruzada con los virus del filogrupa II (virus de Mokola y virus del murciélago de Lagos). La cantidad de protección contra los virus del filogrupa I puede variar con el virus específico.

Morbilidad y mortalidad

En EE.UU., la rabia clínica no es frecuente en los humanos, con 0 a 3 casos registrados por año. Las muertes por lo general se registran en personas que no se dieron cuenta de que habían estado expuestas o, por algún otro motivo, no buscaron tratamiento médico. La profilaxis pos-exposición, si se comienza de inmediato, es casi siempre exitosa. La rabia humana también es poco común en Canadá, la mayoría de los países europeos y algunos países de Sudamérica. Los índices de prevalencia son altos en algunas partes de países en

vías de desarrollo. En todo el mundo, más de un 90% de los casos de rabia ocurren después de la exposición a perros rabiosos. En los países con un alto porcentaje de perros vacunados, son un vector mucho menos importante, y los animales silvestres, como los murciélagos, dan cuenta de un mayor porcentaje de los casos.

Los factores que pueden afectar el resultado de la exposición incluyen la variante del virus, la dosis, la vía y la ubicación de la exposición y factores del huésped tales como la edad y el estado inmunológico. Sin profilaxis pos-exposición, aproximadamente un 20% de las personas mordidas por perros rabiosos desarrollan la rabia. Una vez que aparecen los síntomas, la enfermedad es casi siempre mortal dentro de las 3 semanas, incluso con cuidados intensivos. Sólo ha habido 6 casos registrados de sobrevivientes, a la enfermedad aguda. Dos personas se recuperaron bien, sin secuelas neurológicas graves. Ambas personas tenían anticuerpos contra el virus de la rabia al momento del diagnóstico, y las pruebas basadas en la detección del virus fueron negativas. Cuatro sobrevivientes quedaron con complicaciones neurológicas graves. Cinco sobrevivientes habían sido tratados con una vacuna antirrábica antes o inmediatamente después de la exposición, y antes de que se desarrollen los síntomas. Una niña (que sobrevivió y se recuperó bien) no recibió profilaxis para la rabia porque tenía anticuerpos neutralizantes del virus, según el diagnóstico. Algunos sobrevivientes pueden haber tenido encefalomiелitis post-vacunación, más que rabia.

Infecciones en animales

Especies afectadas

Todos los mamíferos son susceptibles a la rabia. Existen muchas cepas del virus de la rabia; cada cepa se mantiene en un reservorio (o reservorios) en particular. Entre los huéspedes de mantenimiento más importantes se encuentran los miembros de los cánidos (Canidae) (perros, chacales, coyotes, lobos, zorros y perros mapache), los mustélidos (Mustelidae) (zorrillos, martas, zarigüeyas y armiños), los vivérridos (Viverridae) (mangostas y suricatos), los prociónidos (Procyonidae) (mapaches) y los quirópteros (Chiroptera) (murciélagos). No se han observado variantes de rabia adaptadas a gatos, si bien los gatos se infectan a menudo con el virus de la rabia de otros huéspedes, y pueden transmitir el virus con facilidad.

Los reservorios naturales importantes varían con el área. En Norteamérica, los huéspedes de mantenimiento para el virus de la rabia incluyen los murciélagos insectívoros, zorrillos rayados (*Mephitis mephitis*), mapaches (*Procyon lotor*), coyotes (*Canis latrans*) y varias especies de zorros. Los zorros colorados (*Vulpes vulpes*), murciélagos insectívoros, lobos y perros mapache (*Nyctereutes procyonoides*) parecen ser los

huéspedes principales en Europa. La variante de rabia canina está bien controlada en EE. UU., Canadá y Europa, y quizás ya no se encuentre en circulación o circule sólo en niveles bajos en algunas áreas. Sin embargo, este virus aparentemente se ha establecido en algunas poblaciones silvestres, como los zorros grises (*Urocyon cinereoargenteus*) en Texas y Arizona, y podría re-establecerse en los perros a través de reservorios.

La rabia canina continúa siendo un problema significativo en áreas de África, el Medio Oriente, Asia y América Latina. También puede haber huéspedes silvestres. Tanto los murciélagos insectívoros como los vampiros son huéspedes de la rabia en México y América Central y del Sur. Los murciélagos vampiros (*Desmodus rotundus*) son a veces responsables de brotes en el ganado bovino de América del Sur. También se ha registrado rabia en otras varias especies silvestres, incluidos lobos, coyotes, zorrillos y zorros, en América Central y del Sur. Los zorros colorados y los chacales dorados (*Canis aureus*) con frecuencia están involucrados en la rabia silvestre en el Medio Oriente. Los zorros colorados y los árticos, perros mapache, mangostas y los chacales son huéspedes para el virus en partes de Asia. Las mangostas también son importantes en el Caribe. En África, hay evidencia de que el virus puede mantenerse en chacales, zorros, mangostas, ginetas y otras especies.

Período de incubación

El período de incubación varía con la cantidad de virus transmitido, cepa del virus, lugar de la inoculación (las mordeduras más cercanas a la cabeza tienen un período de incubación más breve), inmunidad del huésped y la naturaleza de la herida. En perros y gatos, el período de incubación es entre 10 días y 6 meses; la mayoría de los casos se vuelven aparentes entre 2 semanas y 3 meses. En el ganado bovino, se ha observado un período de incubación de 25 días a más de 5 meses en la rabia transmitida por murciélagos vampiros.

Signos clínicos

Los signos clínicos iniciales son con frecuencia inespecíficos y pueden incluir aprensión, inquietud, anorexia o un aumento del apetito, vómitos, una fiebre leve, dilatación de las pupilas, hiperreactividad a los estímulos y salivación excesiva. El primer signo de rabia post-vacunal es usualmente renquera en la pierna vacunada. Los animales a menudo sufren cambios de comportamiento y temperamento, y pueden volverse inusualmente agresivos o bien, atípicamente afectuosos. Los cerdos tienen una típica fase de excitación violenta al comienzo de la enfermedad. Estos signos duran por lo general de 2 a 5 días, y pueden estar seguidos por una fase en la que prevalece la forma paralítica o bien, furiosa de la rabia.

La forma paralítica (muda) de la rabia se caracteriza por parálisis progresiva. En esta forma, quedan paralizados los músculos masetero y de la garganta; el animal quizás no pueda tragar y puede salivar profusamente. Puede haber parálisis facial o la mandíbula inferior puede caer. Los rumiantes quizás pueden separarse del rodeo, volverse somnolientos o deprimidos y dejar de rumiar. También la ataxia, incoordinación y paresia o parálisis raquídea ascendente, son típicas de esta forma. La forma paralítica de rabia puede estar precedida por una fase de excitación, o ningún síntoma. No es común que muerdan. La muerte tiene lugar entre los 2 y 6 días, como resultado de la insuficiencia respiratoria.

La forma furiosa está asociada con la infección del sistema límbico, y es la forma predominante en los gatos. Se caracteriza por inquietud, deambulación, aullidos, jadeo, babeo y ataques a animales, personas u objetos inanimados. Los animales con esta forma a menudo se tragan objetos extraños como palitos, piedras, pajitas y heces. Los animales silvestres por lo general pierden su temor a los humanos, y pueden atacar a los humanos o a especies animales a las que normalmente temen (por ej., puercoespín). Los animales nocturnos pueden verse durante el día. El ganado bovino puede estar inusualmente alerta. Pueden aparecer convulsiones, en especial en las etapas terminales. En la forma furiosa de la rabia, la muerte a veces ocurre durante una convulsión, pero, en la mayoría de los casos, la falta de coordinación y la parálisis ascendente se observan más tarde en la enfermedad. El animal generalmente muere entre 4 y 8 días después de la aparición de los signos clínicos.

Los signos clínicos son rara vez definitivos, y puede ser difícil distinguir las formas: furiosa y muda. Los signos más confiables son los cambios de comportamiento y la parálisis sin causa. En algunos casos, en gatos, no se notaron cambios de comportamiento, y la enfermedad pareció comenzar como una ataxia o debilidad posterior, seguida por una parálisis ascendente. Los caballos y las mulas se ven a menudo afligidos y extremadamente agitados, lo cual se puede interpretar como cólicos. La parálisis laríngea puede ocasionar un cambio en la vocalización, incluyendo un bramido anormal en el ganado bovino o un aullido ronco en los perros. El diagnóstico puede ser difícil en los conejos y roedores a menos que haya antecedentes de exposición a un animal potencialmente rabioso, como un mapache. Algunos conejos infectados han tenido signos neurológicos evidentes, a menudo de la forma paralítica, pero otros sólo han desarrollado una enfermedad no específica antes de la muerte, o han tenido otros signos que inicialmente no eran indicadores de rabia. En un estudio, la muerte súbita fue el único signo en muchas ardillas infectadas. Algunos animales pueden morir en un día, sin signos clínicos marcados. Es

extremadamente excepcional la supervivencia una vez que aparecen los signos clínicos.

Transmisibilidad

Todas las especies pueden transmitir el virus a los humanos y animales, pero la eficacia de la transmisión varía con la especie del huésped y la forma de rabia. Es más probable que propaguen la enfermedad los animales con la forma furiosa de rabia, que los animales con la forma paralítica. Los carnívoros también son vectores más eficaces, en general, que los herbívoros. No es común la transmisión entre herbívoros. Los murciélagos insectívoros han estado implicados en los últimos casos en humanos en EE.UU.

La eliminación del virus ocurre en un 50 a un 90% de los animales, dependiendo de la especie huésped y la cepa; la cantidad de virus encontrado en la saliva varía desde un vestigio hasta altos títulos. La eliminación puede comenzar antes de la aparición de los signos clínicos. Los gatos excretan el virus entre 1 y 5 días antes de la aparición de los signos, el ganado bovino por 1 a 2 días, los zorrillos hasta por 14 días y los murciélagos por 2 semanas. Se dice que la eliminación del virus en los perros está limitada a los 5 previos a la aparición de los signos clínicos; sin embargo, según algunos estudios experimentales (que utilizaron virus de origen mexicano o de Etiopia), el virus estuvo presente en la saliva hasta 13 días previo a que aparecieran los signos clínicos.

Se cree que los portadores asintomáticos son poco frecuentes entre los animales domésticos. Se han registrado posibles casos entre perros en Etiopia y la India, incluido un perro infectado experimentalmente que se recuperó de la rabia clínica y portaba el virus en su saliva y amígdalas, pero no en el cerebro u otros órganos.

Lesiones post mortem

No existen lesiones graves características. El estómago puede contener varios objetos anormales, como palitos y piedras. Los signos histológicos típicos, encontrados en el sistema nervioso central, son polioencefalomielitis leves y multifocales y ganglionitis craneoespinal con infiltrados mononucleares perivasculares, proliferación glial difusa, cambios regresivos en las células neuronales y nódulos gliales. Se pueden observar cuerpos de Negri en algunos, pero no en todos los casos.

Pruebas de diagnóstico

En los animales, el virus de la rabia a menudo se identifica por inmunofluorescencia en una muestra del cerebro tomada en la necropsia. El virus también se puede encontrar en otros tejidos como la glándula salival, piel (folículos pilosos táctiles del rostro) y los frotis de impresión córnea, pero la detección es menos eficaz. La inmunofluorescencia puede identificar entre

98 y 100% de los casos provocados por todos los genotipos de la rabia y los virus relacionados con la rabia, y es más efectiva en muestras frescas. Otras pruebas para detectar el virus incluyen la inmunohistoquímica y los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA). RT-PCR también es útil, en particular cuando la muestra es pequeña (por ej., saliva) o cuando se deben evaluar grandes cantidades de muestras en un brote o una ensayo epidemiológico. La histología para detectar inclusiones de material viral en las neuronas (cuerpos de Negri) no es específica, y no se recomienda si se dispone de otras técnicas más específicas.

Una única prueba negativa, no descarta la infección, por lo tanto el aislamiento del virus en cultivos celulares (neuroblastoma del ratón o células hepáticas de hámster bebé) generalmente se realiza de manera simultánea. También puede utilizarse la inoculación en ratones en algunas circunstancias. En laboratorios especializados se desarrolla la identificación de cepas variantes con anticuerpos monoclonales, investigaciones específicas de ácido nucleico o RT-PCR seguido de secuenciación de ADN.

Ocasionalmente se utiliza la serología para evaluar la seroconversión en animales domésticos antes de un viaje internacional o en campañas de vacunación de la fauna silvestre. Es de poca utilidad para el diagnóstico de casos clínicos, ya que el huésped usualmente muere antes de desarrollar anticuerpos. Las pruebas serológicas incluyen pruebas de neutralización del virus y ELISA. Existe alguna reactividad cruzada entre el virus de la rabia y los virus relacionados con la rabia.

Medidas recomendadas ante la sospecha de rabia

Notificación a las autoridades

La rabia debe notificarse ante la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, por sus siglas en francés). Los requisitos para la notificación de la enfermedad a las naciones miembro de la OIE y las pautas de importación/exportación pueden consultarse en el Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE [http://www.oie.int/esp/normes/mcode/es_sommaire.htm]. Los veterinarios que detecten un caso de rabia deben seguir las pautas nacionales y/o locales para la notificación y las pruebas de diagnóstico correspondientes.

Tratamiento

No existe tratamiento una vez que aparecen los signos clínicos. Hay pocos estudios publicados sobre protocolos de vacunación posterior a la exposición, para animales, y estos procedimientos con frecuencia no son aconsejables ya que pueden incrementar la exposición humana. En EE. UU., la profilaxis pos-exposición de animales no ha sido validada y no se recomienda. La

profilaxis pos-exposición del ganado y las mascotas, usando vacunas comerciales autorizadas para este fin, se practica en algunos países de Asia, incluido la India.

Prevención

La rabia se puede prevenir en animales domésticos por medio de la vacunación y evitando el contacto con animales silvestres rabiosos. Las vacunas antirrábicas están disponibles para perros, gatos, hurones, ganado bovino, ovejas y caballos. Tanto las vacunas vivas inactivadas como las modificadas son efectivas, pero se han registrado casos inusuales de rabia post-vacunal en gatos y perros con la vacuna viva modificada. No se han validado las vacunas en conejos o roedores, aunque se pueden utilizar fuera de receta, en zoológicos de mascotas u otras instalaciones donde los animales están en contacto con muchas personas. Los animales silvestres pueden ser inmunizados con vacunas orales distribuidas en carnadas. En los países con grandes poblaciones de perros callejeros, pueden ser útiles vacunas similares. Las vacunas convencionales contra la rabia no parecen proteger a los animales contra los virus relacionados a la rabia en el filogrupo II (virus de Mokola y virus del murciélago de Lagos); estos virus han causado enfermedad mortal en animales vacunados. Parece existir alguna protección cruzada con virus relacionados a la rabia en el filogrupo I.

Evitando que los animales anden libremente reducirá el riesgo de exposición a los animales silvestres rabiosos. A fin de proteger a los conejos y roedores domésticos, estos deben permanecer en el interior de las casas y ser observados de cerca si se les permite salir para hacer ejercicio. Los conejos que se encuentran en el exterior deben estar en una conejera elevada, de doble pared que no tenga pisos de red de alambre, expuestos. Dentro de lo posible, los animales domésticos deben mantenerse alejados del contacto con la vida silvestre, en especial aquellos que se comportan de manera inusual. Los murciélagos cazados por gatos deben ser sometidos a análisis.

A fin de evitar la transmisión de la rabia a humanos u otros animales (así como para prevenir la profilaxis innecesaria en personas que han estado expuestas), los animales no vacunados que hayan estado expuestos deben sacrificados y analizados. Otra posibilidad es que sean aislados por 6 meses, con vacunación para perros, gatos y hurones al comenzar el aislamiento o bien, 1 mes antes de salir. El ganado, los conejos y otros animales son aislados pero no necesariamente vacunados. Los animales vacunados son revacunados y encerrados en observación por al menos 45 días. Los animales con vacunas vencidas son evaluados caso por caso. Los perros, gatos o hurones asintomáticos que han mordido a humanos (sin antecedentes de exposición a la rabia) son actualmente observados por 10 días; si el animal desarrolla signos de rabia durante este tiempo, se

sacrifica y se analiza. Los países libres del virus de la rabia pueden exigir un período prolongado de cuarentena antes de que un animal pueda importarse.

Morbilidad y mortalidad

La rabia canina sigue siendo común en África, Asia, el Medio Oriente y América Latina. En EE. UU., Canadá y Europa, no es común la rabia canina o está ausente, y la mayoría de los casos se observan en la vida silvestre. En EE. UU., 35% de todos los casos de animales fueron registrados en mapaches, 23% en zorrillos, 26% en murciélagos y el 7% en zorros en el 2008. Los animales domésticos dan cuenta de menos del 10% de todos los casos documentados anualmente en EE. UU.; la mayoría de los casos se observan en gatos, bovinos y perros. La vacunación ha disminuido la cantidad de casos de rabia en perros de 5.000 en 1946 a 75 en el 2008.

Actualmente, los gatos tienen más posibilidad de desarrollar rabia que los perros debido a los índices menores de vacunación en esta especie. Si bien la rabia a menudo aparece como casos esporádicos en animales domésticos, algunas veces se han observado epizootias en la fauna silvestre, como en el kudú (*Tragelaphus strepsiceros*) en África, o en el ganado bovino mordido por murciélagos vampiros en América del Sur. La rabia también puede ser un problema serio entre las especies exóticas o en peligro de extinción. En África, el lobo etíope (*Canis simensis*) y los perros salvajes africanos (*Lycan pictus*), están amenazados por este virus.

Los factores que afectan el resultado de la exposición incluyen la variante del virus, dosis del virus, vía y la ubicación de la exposición y factores del huésped tales como la edad y el estado inmunológico. No se conoce el porcentaje de animales expuestos, que no se han enfermado. Un estudio experimental registró que 8 de 47 perros inoculados con rabia sobrevivieron, y posteriormente se volvieron resistentes a la infección. Otro estudio registró la supervivencia de 4 de 10 perros inoculados; estos cuatro desarrollaron anticuerpos al virus. La rabia sintomática es casi siempre mortal. Se han registrado muy pocos casos aislados de recuperación, después de la inducción de rabia en animales, por vacuna o virus transmitido en la calle.

Recursos de internet

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
<http://www.cdc.gov/rabies/m>
- Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2008
<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5702.pdf>
- International Veterinary Information Service (IVIS)
<http://www.ivis.org>
- Medical Microbiology
<http://www.gsbs.utmb.edu/microbook>

Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheets <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>

The Merck Manual <http://www.merck.com/pubs/mmanual/>
<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>

World Health Organization

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>

World Organization for Animal Health (OIE)

<http://www.oie.int/>

OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals

http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/a_summry.htm

OIE International Animal Health Code

http://www.oie.int/eng/normes/mcode/A_summry.htm

Referencias

- Abelseth MK. Rabies. In: Holzworth J, editor. Diseases of the cat. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 238-241.
- Acha PN, Szyfres B (Pan American Health Organization [PAHO]). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 3. Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Rabies; p.246-275.
- .Animal Health Australia. National Animal Health Information System (NAHIS). Rabies. Available at: <http://www.aahc.com.au/nahis/disease/dislist.asp>.* Accessed 13 Aug 2004.
- Blanton JD, Robertson K, Palmer D, Rupprecht CE. Rabies surveillance in the United States during 2008. J Am Vet Med Assoc. 2009;235(6):676-89.
- Braund KG, editor. Clinical neurology in small animals - localization, diagnosis and treatment. Ithaca, NY: International Veterinary Information Service (IVIS); 2003 Feb. Inflammatory diseases of the central nervous system. Available at: http://www.ivis.org/special_books/Braund/braund27/ivis.pdf. Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Collection of samples for diagnosis of rabies in humans [online]. CDC; 1998 Jan. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/Professional/Prof.forms/antem.htm>.* Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mass treatment of humans who drank unpasteurized milk from rabid cows -- Massachusetts, 1996-1998. Morb Mortal Wkly Rep. 1999;48:228-9.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Questions and answers about rabies [online]. CDC; 2004 July. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/ques&ans/q&a.htm>.* Accessed 11 Aug 2004.

- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Rabies [online]. CDC; 2003 Feb. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/introduction/intro.htm>. * Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Rabies [Website]. CDC; 2008. Available at: <http://www.cdc.gov/rabies/> Accessed 26 Oct 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Rabies in transplant patients: Questions and answers [online]. CDC; 2004 July. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/ques&ans/q&a_transplants.htm. * Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Rabies infection and animals [online]. CDC; 2003 Feb. Available at: <http://www.cdc.gov/healthypets/diseases/rabies.htm>. * Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recovery of a patient from clinical rabies--Wisconsin, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(50):1171-3
- Cliquet F, Picard-Meyer E, Barrat J, Brookes SM, Healy DM, Wasniewski M, Litaize E, Biarnais M, Johnson L, Fooks AR. Experimental infection of foxes with European Bat Lyssaviruses type-1 and 2. *BMC Vet Res*. 2009;5:19.
- Eidson M, Matthews SD, Willsey AL, Cherry B, Rudd RJ, Trimarchi CV. Rabies virus infection in a pet guinea pig and seven pet rabbits. *J Am Vet Med Assoc*. 2005;227(6):932-5, 918.
- Elmgren LD, Nadin-Davis SA, Muldoon FT, Wandeler AI. Diagnosis and analysis of a recent case of human rabies in Canada. *Can J Infect Dis*. 2002;13(2):129-33.
- Hanlon CA, Smith JS, Anderson GR, and the National Working Group on Rabies Prevention and Control. Recommendations of a national working group on prevention and control of rabies in the United States. Article II: Laboratory diagnosis of rabies *J Am Vet Med Assoc*. 1999; 215:1444-1447.
- Hemachudha T, Sunsaneewitayakul B, Desudchit T, Suankratay C, Sittipunt C, Wacharapluesadee S, Khawplod P, Wilde H, Jackson AC. Failure of therapeutic coma and ketamine for therapy of human rabies. *J Neurovirol*. 2006;12(5):407-9.
- Howard DR. Rabies. In: Kirk RW, editor. *Current veterinary therapy IX*. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p. 1066-1071.
- Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, Ertl HCJ, Dietzschold B, O'Reilly M, Leach RP, Fu ZF, Wunner WH, Bleck TP, Wilde H. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis*. 2003;36: 60-63.
- Jogai S, Radotra BD, Banerjee AK. Rabies viral antigen in extracranial organs: a post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002;28(4):334-8.
- Kahn CM, Line S, editors. *The Merck veterinary manual* [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Rabies. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/102300.htm>. Accessed 26 Oct 2009.
- Lackay SN, Kuang Y, Fu ZF. Rabies in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2008;38(4):851-61, ix.
- Leslie MJ, Messenger S, Rohde RE, Smith J, Cheshier R, Hanlon C, Rupprecht CE. Bat-associated rabies virus in Skunks. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(8):1274-7.
- Lodmell DL, Dimcheff DE, Ewalt LC. Viral RNA in the bloodstream suggests viremia occurs in clinically ill rabies-infected mice. *Virus Res*. 2006;116(1-2):114-8..
- Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlertdacha B, Guerra M, Meltzer MI, Dhankhar P, Vaidya SA, Jenkins SR, Sun B, Hull HF; Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-3):1-28.
- Manickama R, Basheer MD, Jayakumar R. Post-exposure prophylaxis (PEP) of rabies-infected Indian street dogs. *Vaccine*. 2008;26(51):6564-8.
- Mansfield K, McElhinney L, Hübschle O, Mettler F, Sabeta C, Nel LH, Fooks AR. A molecular epidemiological study of rabies epizootics in kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) in Namibia. *BMC Vet Res*. 2006;2:2.
- McDermid RC, Saxinger L, Lee B, Johnstone J, Gibney RT, Johnson M, Bagshaw SM. Human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. *CMAJ*. 2008;178(5):557-61.
- National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Compendium of animal rabies prevention and control, 2008: National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-2):1-9.
- Nel LH, Markotter W. Lyssaviruses. *Crit Rev Microbiol*. 2007;33(4):301-24. R
- Paweska JT, Blumberg LH, Liebenberg C, Hewlett RH, Grobbelaar AA, Leman PA, Croft JE, Nel LH, Nutt L, Swanepoel R. Fatal human infection with rabies-related Duvenhage virus, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(12):1965-7.
- Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheet – Marburg virus. – Rabies virus, rabies related viruses. Office of Laboratory Security; 2001 Jan. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds124e-eng.php>. Accessed 25 Oct 2009.
- Sabeta C, Blumberg L, Miyen J, Mohale D, Shumba W, Wandeler A. Mokola virus involved in a human contact (South Africa). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009 Sep 8. [Epub ahead of print]
- Sabeta CT, Markotter W, Mohale DK, Shumba W, Wandeler AI, Nel LH. Mokola virus in domestic

- mammals, South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(9):1371-3.
- Seimenis A. The rabies situation in the Middle East. *Dev Biol (Basel)*. 2008;131:43-53.
- Swanepoel R, Barnard BJ, Meredith CD, Bishop GC, Brückner GK, Foggin CM, Hübschle OJ. Rabies in southern Africa. *Onderstepoort J Vet Res.* 1993;60(4):325-46.
- Takayama N. Rabies: a preventable but incurable disease. *J Infect Chemother.* 2008;14:8-14.
- Velasco-Villa A, Reeder SA, Orciari LA, Yager PA, Franka R, Blanton JD, Zuckero L, Hunt P, Oertli EH, Robinson LE, Rupprecht CE. Enzootic rabies elimination from dogs and reemergence in wild terrestrial carnivores, United States. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(12):1849-54.
- Wilde H, Hemachudha T, Jackson AC. Viewpoint: Management of human rabies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(10):979-82.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. OIE; 2008. Rabies. Available at: http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.01.13_RABIES.pdf. Accessed 26 Oct 2009.

*Link disfuncional desde 2009