

PATOGENIA DE LA RABIA

E. HERNÁNDEZ BAUMGARTEN, M.V.Z., M.S., Ph.D.

*Escuela Nacional de Estudios Profesionales Cuautitlán
Universidad Nacional Autónoma de México*

I. Introducción	72
II. Penetración del virus en animales	72
1. Diversas rutas de penetración del virus rábico	72
2. Penetración temprana y penetración tardía	73
3. Efecto de la dosis sobre el periodo de incubación	75
4. Otros factores que influyen en el periodo de incubación	76
III. Patogénesis para el sistema nervioso central	78
1. Efecto de la vía de entrada del virus sobre la patogénesis	79
2. Efecto de la reacción individual sobre la patogénesis	
IV. Infectividad y patogenicidad; efecto en el sistema nervioso central	82
1. Cambios patológicos	82
2. Diseminación del virus rábico del sistema nervioso central a otros órganos	89
3. Sintomatología rábica	93
V. Rabia abortiva	94
VI. Modo de acción de las vacunas y terapia antiviral postexposición	96
1. Tipos de vacunas	96
2. Tipos de respuesta inmune	97
3. Mecanismos de protección y terapia antirrábica	98
Referencias	100

1. Introducción

La rabia es una enfermedad infecciosa aguda causada por un *Lyssa-virus* que, constituyendo un problema de salud pública, afecta a todos los animales de sangre caliente, incluyendo al hombre (1,2).

Durante mucho tiempo se ha considerado a la rabia como una enfermedad necesariamente mortal, sin embargo, ocasionalmente pueden ocurrir casos de rabia abortiva o latente (3) así como formas crónicas (4). Se ha observado asimismo una gran variedad en las vías de infección (5). Es sin embargo importante recalcar que la rabia continúa siendo una enfermedad casi siempre mortal en el hombre y que la ruta de transmisión continúa siendo la mordedura de animales rabiosos en la gran mayoría de los casos (2).

La patogenia de la rabia empieza con la penetración del virus rábico al cuerpo de un animal susceptible, generalmente por la mordedura de un animal rabioso, y de este punto, el virus progresa hasta el sistema nervioso central invadiéndolo. La tercera fase en el desarrollo de la enfermedad es la generalización de la infección, que consiste en la diseminación del virus rábico de! sistema nervioso central (SNC) a otros órganos. Finalmente ocurre la sintomatología rábica y la muerte del animal, a veces después de que ha mordido a otros animales sanos (6). De estos puntos y de las variaciones en el curso de las diversas fases de la infección se tratará en este capítulo.

11. Penetración de! virus en animales

La penetración del virus rábico en animales y el éxito de establecerse en el organismo vivo constituye el principio de un proceso que concluirá en la mayoría de los casos con la muerte del animal.

1. Diversas rutas de penetración del virus rábico

El virus rábico puede vulnerar las defensas naturales de! organismo y establecerse en él a través de numerosas rutas. Estas posibles rutas de penetración viral han sido exploradas experimentalmente a fin de determinar la posible importancia que pudieran tener en el animal y en la epidemiología de la enfermedad.

En los primeros trabajos experimentales de rabia se producían perros rabiosos para el estudio de la enfermedad, poniendo juntos en una jaula varios perros sanos con un perro rabioso y permitiendo que los mordiera (7). Este método produjo resultados muy irregulares. Poco tiempo después, Roux (7) inoculó varios perros por vía intra-

cerebral, con lo cual se contó con el primer método confiable de reproducir la enfermedad (7). Se han ensayado también métodos que intentan imitar las condiciones naturales de la infección como la inoculación intradérmica, subcutánea e intramuscular. Ocasionalmente la inoculación intradérmica se efectúa por escarificación procurando imitar las condiciones de una mordedura. Otras vías de inoculación empleadas son: el cojinete plantar de las extremidades anteriores o posteriores; instilación en el saco conjuntival; inoculación intraocular; intralingual; intranasal, ya sea por instilación de gotas de virus en la nariz o por aerosol; la vía endovenosa, y la vía oral (8). Los animales experimentales empleados han probado ser susceptibles por todas estas vías, si bien arrojando resultados diferentes y a menudo contradictorios sobre la susceptibilidad por determinada vía (8) (*vide intra*, III).

2. Penetración temprana y penetración tardía

El virus rábico una vez que ha penetrado al organismo puede comportarse de manera diferente. Hay varios métodos por medio de los cuales es posible seguir la suerte del virus después de la inoculación experimental. Las primeras indicaciones de que el virus rábico llega al sistema nervioso central por vía de los troncos nerviosos proviene de Goodpasture (9), quien observó que al seccionar los nervios que inervan la zona, poco tiempo después de la inoculación, tenía el efecto de salvar la vida del animal. Es obvio que este tipo de experimentación es posible, sólo en algunas de las vías de inoculación antes señaladas. La supervivencia de los animales neurectomizados está en relación directa con el tiempo de la neurectomía con respecto al de la inoculación. El hecho de que los animales neurectomizados antes de la inoculación sobrevivan en su totalidad, excluyó la posibilidad del ascenso por la vía hemática o linfática del virus rábico al SNC, ya que estas estructuras siguen intactas en el animal neurectomizado. Una vez establecido que el virus asciende al SNC por vía nerviosa, queda pendiente esclarecer el medio de transporte empleado por el virus en su progresión centrípeta: *a)* A través de las células epiteliales y fibroblastos del epineurio y el perineurio; *b)* A través del endoneurio y espacios endoneurales; *e*) A través de los linfáticos neurales; *d)* A través de las células de Schwann que rodean a las fibras nerviosas, o bien, *e)* A través de los axones nerviosos. Se ha removido quirúrgicamente a las envolturas nerviosas dejando las fibras nerviosas intactas y observando que los animales inoculados todavía morían (8). Si se hace lo opuesto, es decir si se cortan las fibras

nerviosas dejando intactas las estructuras endoneurales del animal, éste no muere. Esto parecería incriminar a las fibras nerviosas, los axones de motoneuronas y neuronas sensitivas en el transporte del virus, pero la realidad es que los procedimientos quirúrgicos empleados son bastante burdos y causan suficiente daño al nervio como para explicar los resultados. Por medio de estas técnicas se logra excluir como medios de transporte viral al perineurio y al endoneurio así como a los linfáticos nerviosos pero restan todavía, como posibles vías de acceso, las células de Schwann, los espacios intemeurales y los axones mismos.

La inmunofluorescencia (10) se ha empleado con éxito como otra técnica para investigar la suerte del virus rábico y su progresión hasta el SNC. De este modo, Habel (11) observó persistencia del virus rábico fijo en el sitio de inoculación hasta por 96 horas, en tanto que otros autores (8, 12) observaron que el virus fijo desaparece del sitio de inoculación 4 horas después de la inoculación y la inmunofluorescencia local desaparece seis horas después de la inoculación (8, 12).

Existe una importante diferencia en el comportamiento del virus estándar de confrontación (CVS), notorio por su alta neurotropicidad y el virus rábico de calle que si bien es neurótrofo, contrasta en su comportamiento en el sitio de la inoculación con el del CVS. Baer (8) utilizando una cepa de virus rábico de zorrillo que causa en ratones periodos de incubación de 16 días hasta meses, observó que la neurectomía tenía el efecto de salvar la vida de los ratones inoculados hasta 18 días después de la inoculación. Este autor (8) concluye que con virus de calle es posible obtener uno de dos eventos: *a*) La penetración inmediata del virus rábico a los nervios, su progresión centrípeta al SNC seguido de síntomas y muerte, o bien *b*) La permanencia local del virus, en un estado aparentemente latente y su progresión tardía hasta el SNC seguido, igualmente, de síntomas y muerte. Murphy (13) detectó por inmunofluorescencia, antígeno viral en miocitos varios días después de la inoculación intramuscular de virus rábico de calle, en tanto que Baer (8) observó que la inyección de anticuerpos específicos en ratones sólo tenía el efecto de alargar el periodo de incubación de la rabia. - Esto parecería indicar que lo que sucede es que el virus rábico puede penetrar inmediatamente a los troncos nerviosos a través de las terminaciones nerviosas motoras de los músculos o sensitivas de 10s tendones para progresar en forma sistemática hasta el SNC, o bien, de encontrar situaciones adversas como la presencia de anticuerpos, infectará células locales del sitio de inoculación, en espera de condiciones más favorables para invadir el SNC

y por eso la inmunidad pasiva sólo causa un alargamiento en el periodo de incubación. Esta observación sin embargo, es de máxima importancia en los casos de tratamiento humano postexposición, ya que el tratamiento con suero antirrábico permite ganar el tiempo necesario para que la inmunidad producida por la vacunación tenga oportunidad de actuar.

3. Efecto de la dosis sobre el periodo de incubación

El periodo de incubación es el lapso transcurrido entre la penetración y establecimiento del virus rábico en el organismo (establecimiento de la infección) y el inicio de los síntomas de la rabia. El periodo de incubación, como se ha indicado (*vide supra*, 11-2) puede estar condicionado por el tiempo transcurrido entre la penetración viral y la primoinvasión del SNC. Otro factor que condiciona la duración del periodo de incubación, es la dosis de virus con la que se expone a los animales. Con diferentes dosis de virus, los animales que recibieron las dosis menores mueren más tardamente. Inoculando ratones por vía intracerebral con CVS, la mayoría de las muertes específicas de rabia ocurren entre los cinco o siete días posteriores a la inoculación, en tanto que algunas muertes esporádicas ocurren a los diez días cuando se ha inoculado con diluciones mayores (menor dosis de virus), (Hernández, 1977, observaciones no publicadas). Esto implica una supervivencia del doble del tiempo usual. Este tipo de diferencias son más notables en animales grandes (bovinos, cabras, cerdos, etcétera) con inoculación extraneural (cualquier vía que no sea la intracerebral directa). En la titulación de cepas de desafío, se ha encontrado (14) que los animales que reciben una dosis cinco veces menor de virus en el masetero, sobreviven 40 a 45 días en comparación con los que recibieron la dosis alta, que pueden morir en 20 días (5 millones de DLso ratón contra 1 millón). Esto debe referirse exclusivamente a los que murieron de rabia, ya que en ambos grupos hubo sobrevivientes asintomáticos (14). La dosis de virus que se inocula experimentalmente en un animal, es desperdiciada en su mayor parte. Se ha observado una viremia ligera pocas horas después de la inoculación masiva de virus por vía intramuscular (8), que probablemente representa la penetración pasiva de virus al torrente circulatorio por exceso del mismo. La cantidad real del virus que necesita un animal para infectarse permanece desconocida. Quien ha trabajado experimentalmente tratando de reproducir la enfermedad, 10 primero que nota es la incongruencia existente entre el título de virus rábico presente en la saliva y la dosis que es necesario inocular para causar la muerte experi-

mental de rabia (15). Es difícil concebir que el pequeño volumen de saliva inoculado en la mordedura, menos de 0.01 ml, contenga un millón o más de DL50 para el ratón, que es el mínimo necesario para causar infección experimental en bovinos. La irregularidad de la transmisión por mordedura, que se ha observado desde hace tiempo (7) es probablemente un reflejo de la variación en la excreción de virus rábico en la saliva, así como de la susceptibilidad de los animales mordidos. La irregularidad de la dosis también tiene como consecuencia una gran variación en el periodo de incubación de la enfermedad.

4. Otros factores que influyen en el periodo de incubación

Los factores que se han anotado no son los únicos que tienen influencia directa sobre la duración del periodo de incubación. Desde hace tiempo, se ha reconocido la importancia del lugar de la inoculación sobre el periodo de incubación de la enfermedad. Las heridas en el cuello y la cara en las exposiciones humanas a la rabia, son las que causan los periodos de incubación más cortos, hasta de diez días, en tanto que las mordeduras en piernas y pies son las que rara vez causan mortalidad o en periodos de incubación hasta de un año (8). Las mordeduras en manos y cuerpo ocupan un lugar intermedio entre estos dos extremos. La inoculación de cuyes por depósito de una gota de virus rábico en una herida abierta en el cuello, causó mortalidad elevada, en tanto que la misma dosis de virus aplicada en la misma forma en la pierna no causó mortalidad (8). Una vía de inoculación que se ha utilizado por algún tiempo es en el cojinete plantar de extremidades anteriores ~ o posteriores en animales de laboratorio. Este tipo de inoculación es muy usado para estudios de neurectomía protectora postinoculación como se ha mencionado antes (*vide supra* II-1, 2). También se ha utilizado para estudiar el efecto de la distancia del sitio de inoculación al SNC a fin de determinar su efecto sobre el periodo de incubación. Si bien se ha encontrado que mientras más alejado está el sitio de inoculación del SNC el periodo de incubación aumenta, también es cierto que el grado de inervación de la zona inoculada juega un papel importante. La inoculación intramuscular en el masetero es más efectiva que en las porciones anteriores del cuello. En este caso no es que los músculos, casi equidistantes del cerebro, tengan una diferencia notable en el grado de inervación propia sino que sobre el masetero pasan importantes troncos nerviosos faciales que aparentemente bastan para explicar la diferencia observada (Hernández E. M., J. Morales, observaciones no publicadas, 1975. Igual

mente en las extremidades posteriores, la inoculación del cojinete plantar (zona muy inervada) causa la muerte de los animales inoculados, en tanto que la inoculación subcutánea o en la piel con dosis comparables puede no causar la muerte en absoluto (8), (Mondragón 1, observaciones no publicadas). La influencia de la distancia por recorrer del sitio de inoculación al SNC se vería entonces complicada por componentes relativos al grado de inervación del sitio

inoculado.

La especie animal tiene también influencia sobre el periodo de incubación, dado que los animales tienen un grado variable de susceptibilidad a la rabia. Los zorros, gatos y bovinos se encuentran entre los animales altamente susceptibles; el perro, los monos y el hombre entre los de susceptibilidad intermedia y los zorrillos, murciélagos y ratas se encuentran entre los de alta resistencia (16).

La edad tiene una influencia importante sobre la susceptibilidad a la rabia. Los animales lactantes son más susceptibles que los animales adultos y éstos a su vez son más susceptibles que los animales viejos. Si se titula la cepa Flury HEP en ratones de un día de nacidos arroja un título determinado, si se utilizan ratones de cuatro días, el título obtenido puede reducirse en más de dos logaritmos y es incapaz de matar ratones de 21 días (Roldán de Gordón, 1972, observaciones no publicadas). Si bien ésta es la característica del virus vacunal cepa Flury HEP, la baja patogenicidad de esta cepa viral sirve en este caso para ilustrar la diferencia de susceptibilidad que ocurre con la edad de los animales. Esta diferencia, si bien en forma menos dramática, se ha observado con una cepa de vampiro adaptada a cultivos celulares (17) en la que hubo una diferencia de dos logaritmos entre el título del virus en ratones lactantes y el obtenido en ratones de 21 días (17). El aumento de la resistencia con la edad de los animales ha sido observado en bovinos (18, 19). Una dosis de 800000 DL50 ratón bastó para matar a 4 de 5 becerros de seis meses de edad, en tanto que bovinos de cinco años necesitaron 5×10^6 DL50 ratón para matar un número comparable. La diferencia es más notable cuando se compara animales jóvenes con animales adultos que cuando se comparan animales adultos con animales viejos

(20).

La cepa de virus también tiene influencia sobre el periodo de incubación de la enfermedad. Los virus fijos (cepa Pasteur, CSV, Flury, SAD, etcétera) causan periodos de incubación más cortos que las cepas de calle. Aun entre las cepas de virus rábico de calle, el periodo de incubación, si bien es más irregular en su duración, tiende a ser más largo (8Y).

El efecto de la cepa pudiera más bien deberse al tiempo de penetración que, a otra cosa, sin embargo una vez dentro del SNC la velocidad de progresión del virus rábico también difiere entre el virus fijo y el virus de calle (15).

III. Patogénesis para el sistema nervioso central

Una vez que el virus rábico ha invadido el SNC, la primera evidencia de multiplicación viral ocurre en los ganglios espinales que proporcionan inervación al sitio inoculado. Si la inoculación se efectuó en el cojinete plantar izquierdo, algunas horas después de la misma, el virus se encuentra en los ganglios espinales lumbares del lado izquierdo también. De este punto, progresa gradualmente por las astas dorsales y neuronas de las raíces de los nervios dorsales y rara vez se le encuentra en las astas ventrales. Ocasionalmente algunos axones de la sustancia blanca espinal mostraban fluorescencia (12). Es importante notar que el ascenso del virus rábico al sistema nervioso central no se efectúa como en el caso de *Herpes simplex* por la infección ascendente de la células de Schwann (21), según estudios de microscopía de fluorescencia y más tarde confirmada por microscopía electrónica (22). No existe evidencia de multiplicación neural en los sitios de penetración del virus. Después de un periodo de latencia de duración variable, según la cepa de virus y otros factores (*vide supra*, H-2), el antígeno viral reaparece, como se ha indicado, en los ganglios espinales de donde procede la inervación al sitio de la inoculación. A partir de este momento, los eventos se aceleran, de forma que algunas horas después (48 en caso de CVS) el virus ha invadido el SNC y la muerte del animal ocurre cierto tiempo después. La invasión generalizada del SNC ocurre en el caso de CVS, entre 96 y 110 horas después de la inoculación y la muerte puede sobrevenir entre las 130 y 168 horas después de la inoculación (8). Con virus de calle,

el tiempo de localización del virus en ganglios espinales es alrededor de las 120 horas post-inoculación y la invasión de todo el sistema nervioso central ha ocurrido para las 192 horas (12). La muerte de los animales inoculados con virus de calle ocurre a partir de las 210 horas.

La forma de invasión del sistema- nervioso central y la distribución final de virus en el animal, varían considerablemente de acuerdo a la vía de entrada de la infección.

1. Efecto de la vía de entrada del virus rábico sobre la patogénesis

La penetración del virus rábico en las extremidades posteriores, ya sea en el cojinete plantar o intramuscular, independientemente del hecho de que mate a menos animales que por otros sitios de entrada más cercanos al encéfalo, causa una distribución final diferente (8, 12). La inoculación intraplantar posterior causa una infección ascendente postero anterior, como podría esperarse de un ascenso gradual del virus. El título del virus en cada uno de los segmentos del SNC infectados aumenta con el tiempo y los títulos más altos de virus se encuentran en el encéfalo y el mesencéfalo principalmente (12). Ocurre que las lesiones patológicas no siguen necesariamente el título del virus. En el tipo de infección que se discute, el mayor título de virus ocurre en el encéfalo, pero la lesión más vieja se localiza en la médula lumbar. Examinando diferentes secciones del SNC por medio de inmunofluorescencia, se observa que las neuronas de la porción lumbar de la médula espinal y de los ganglios espinales lumbares ipsilaterales al sitio de inoculación muestran un mayor acúmulo de material fluorescente que las porciones torácica o cervical de la médula o que el encéfalo. El encéfalo muestra acumular muy numerosos pero pequeños de material fluorescente, sobre todo localizado en el cuerpo estriado y el asta de Amón, ambas estructuras del piso de los ventrículos laterales (12). Los cambios patológicos y las reacciones tisulares siguen estrechamente esta distribución de material fluorescente (23).

Podría pensarse que la multiplicación encefálica del virus rábico después de la inoculación intracerebral, seguiría más o menos el camino abierto por la punción de la aguja. En realidad el virus inoculado no se distribuye en el sitio de la inoculación. Si se inoculan ratones con tinta china por vía intracerebral, se observará que la distribución de partículas de carbón no sigue en absoluto al camino de la aguja sino que perfunde el cerebro bañándolo por toda la corteza desde los espacios subdurales y aracnoideos (12). Es válido asumir que el virus de rabia perfunde de manera similar el cerebro de los animales inoculados. Basta recordar que la cavidad craneana no tiene espacios huecos. El encéfalo, meninges, líquido cefalorraquídeo (LCR) y vasos encefálicos ocupan todo el espacio disponible. Lo único que puede ser desalojado de la cavidad craneana en el momento de la inoculación intracerebral es un pequeño volumen de sangre venosa que sale rápidamente al aumentar la presión intracraneana y un poco de LOR. Si el volumen de inóculo es excesivo, puede causar severos daños encefálicos y la muerte del animal. El volumen de 0.03 ml que se

inocula en ratones de 21 días es casi el límite máximo de volumen que puede inocularse por esta vía en ratones (12). Después de la inoculación intracerebral el virus permanece en la corteza cerebral por cuatro horas aproximadamente y después desaparece. Con virus fijo, dos días después de la inoculación se encuentran neuronas infectadas en la corteza cerebral. La infección aparece simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales y procede en forma descendente y caudal hasta el momento de ocurrir la muerte (12).

La infección por instilación nasal o por aerosol no va seguida de una localización rápida del virus rábico. El antígeno viral es localizado en la pituitaria nasal al cuarto día postinfección y se encuentra en el cerebro al quinto día. El camino que sigue el virus desde la nariz hasta el cerebro no es conocido. Se supone que avanza por vía de los nervios olfatorios, pero no está demostrado. Faltaría investigar la susceptibilidad, por esta vía, de animales privados quirúrgicamente del bulbo olfatorio, a fin de incriminar en forma más confiable al primer par craneano como ruta de entrada del virus (12).

Una vez que el virus se ha localizado en el encéfalo, procede a diseminarse caudalmente en forma más o menos rápida. La infección por aerosol fue reportada originalmente, por Constantine (3) en Frio Cave, Texas. Colocando animales susceptibles en las cuevas, en jaulas de diferente diseño, observó que los animales expuestos morían tanto en jaulas abiertas en las que los murciélagos podían morderlos, como en jaulas en las que podrían penetrar sólo los insectos. Lo más sorprendente fue que *los* animales experimentales murieron aun cuando se les colocó en jaulas en las que sólo podía entrar el aire (3). La dosis de exposición permanece desconocida ya que por una parte no se ha logrado aislar el virus del aire, y por otra han muerto zorras después de sólo 12 horas de permanencia en las cuevas infectadas (3).

La inoculación intramuscular arroja resultados de invasión del SNC diferentes, según la masa muscular inoculada. La inoculación en el tren posterior muestra un esquema de invasión anteroposterior del SNC similar al observado con la inoculación del cojinete plantar. La inoculación en los músculos maseteros, por otra parte, representa un esquema diferente de ascenso. El primer sitio de multiplicación viral en el sistema nervioso es el ganglio estrellado del mismo lado que el sitio de la inoculación, dos a tres días después de ésta. El istmo encefálico y después el cerebro, cerebelo y médula oblonga se infectan en los días subsecuentes (12).

La infección por vía intravenosa es quizá la forma más rara de transmisión en la naturaleza, si es que alguna vez llega a ocurrir. Los animales son susceptibles a grandes dosis de virus por esta vía. Después

de la inoculación intravenosa, la enfermedad presenta un largo periodo de incubación (hasta 144 horas para Flury) y después se infecta todo el SNC en forma sincronizada. Los sitios de mayor localización viral son el bulbo y los pedúnculos cerebrales e istmo del encéfalo (8, 12). La infección por vía endovenosa no va precedida de multiplicación viral o localización antigénica en el endotelio vascular del encéfalo, indicando que quizá el virus penetra directamente por las terminaciones nerviosas vasculares (8).

La infección por vía oral ocurre en ratones como consecuencia de consumo de un encéfalo infectado, y aún esto, en caso de algunas cepas de virus, solamente (24). Las cepas de murciélago tienden a ser mejores para transmitirse por vía oral. Baer (8) encontró que los zorrillos son susceptibles por esta vía a cepas de murciélago. Esto es un hecho que reviste importancia epidemiológica en virtud de que los zorrillos acostumbran entrar a las cuevas para alimentarse de murciélagos (8). El virus es detectable primeramente como antígeno inmunofluorescente en la mucosa lingual, bucal, esofágica, gástrica e intestinal sin que ello indique otra cosa que la posible adherencia de antígeno viral a las superficies del tracto digestivo. Aparentemente la penetración oral ocurre realmente a través de las terminaciones nerviosas papilares y celulares epiteliales de la lengua y carrillos. La infección ocurre temprano en la cavidad oral (3 días) y de ahí procede al sistema nervioso central, probablemente por vía de los nervios linguales. La infección del encéfalo asemeja estrechamente otras invasiones extraneurales en que las principales estructuras afectadas son las estructuras basales del encéfalo (8).

2. *Efecto de la reacción individual sobre la patogénesis*

Quizá una de las principales razones por la que algunos animales no mueren de rabia después de la inoculación en extremidades posteriores, sea la respuesta individual. Algunos animales son capaces de montar una respuesta inmune bastante rápida y en un momento dado pueden eliminar la enfermedad antes de que tenga oportunidad de penetrar el SNC en donde se vuelve inaccesible, por lo menos temporalmente, a los anticuerpos. La infección por vía respiratoria, en aerosol con cepas de murciélago, ocurre en un periodo prodrómico de sólo 12 horas, seguido rápidamente de la muerte, lo que se considera típico de las cepas de murciélago en zorras por esta vía de exposición (25). La vía respiratoria ha servido para detectar diferencias finas en la susceptibilidad de la zorra roja en comparación con la zorra gris, cosa que no se había notado en la inoculación intramuscular o

subcutánea de estos animales (25). No todos los animales se han estudiado por referencia a la susceptibilidad por aerosol pero bien pudieran encontrarse diferencias similares a las ya mencionadas (25).

IV. Infectividad y patogenicidad; efecto en el sistema nervioso central

La infectividad, definida como la capacidad de invasión de células y tejidos, puede diferenciarse de la patogenicidad, definida como la capacidad de causar enfermedad.

Estas dos características de el virus de la rabia no necesariamente evolucionan en forma paralela. La selección hacia una u otra característica puede dar como resultado final o bien una cepa vacunal (alta infectividad sin patogenicidad) o un virus fijo (alta patogenicidad con infectividad disminuida) (3).

1. Cambios patológicos

Uno de los aspectos más notables de la infección rábica, en la mayoría de los casos, es la ausencia casi total de reacción inflamatoria.

La reacción glial y neuronofagia, si bien se han descrito, son más bien raras en rabia (26). El virus fijo causa una invasión multifocal. Se sabe desde hace tiempo que las cepas de virus fijo de rabia no son muy negrigénicas (12). Sin embargo, al microscopio electrónico, resulta evidente que estas estructuras muchas veces no identificables en el microscopio óptico como corpúsculos de Negri por su morfología poco característica y por la ausencia de gránulos intracorpúsculares, son matrices virales características y aparentemente forman el corpúsculo de Negri por coalescencia de varias de estas estructuras agranulares que de esta forma adquiere *gránulos* constituidos por ribosomas citoplásmicos atrapados entre las matrices virales en coalescencia (27, 28). La infección del sistema nervioso central con virus fijo causa una degeneración neuronal rápida, seguida de muerte en corto plazo. Generalmente en el cerebelo no se observan grandes cambios morfológicos (26).

En el caso de virus de calle, aparentemente lo que ocurre es que el periodo de incubación es más largo, lo cual da lugar a que los cambios sean más lentos y observables, así como para un mayor desarrollo de corpúsculos de Negri desde que su desarrollo está en función del tiempo transcurrido desde la infección de la neurona. Las cepas de calle son más negrigénicas (12). A pesar de la mayor capacidad negrigénica de las cepas de virus rábico de calle, la destrucción de

neuronas es menor; las neuronas pueden contener uno o varios corpúsculos de Negri y todavía encontrarse en estado y condición morfológica razonablemente bueno. Los cuerpos de inclusión contienen numerosos gránulos intracorpúsculares, que a diferencia de los producidos por virus de calle están formados por estructuras membranosas conteniendo numerosos viriones asociados a los corpúsculos y en divertículos del retículo endoplásmico.

En el SNC se encuentran afectadas en forma casi exclusiva las neuronas sin afectarse las células gliales, endodimales y meningeas. Sólo ocasionalmente se encuentran algunos astrocitos infectados por el virus rábico (12, 26). La neurona soporta el crecimiento viral en el pe. rikaryon alrededor del núcleo y más tarde pueden encontrarse matrices virales secundarias en dendritas y el axon. La situación del virus rábico en las neuronas semeja la relación endosimbótica que ocurre en cultivos celulares (12, 29). A diferencia de la situación de las células en cultivos en que existe una gran cantidad de espacios libres, el sistema nervioso carece de espacios. Al microscopio óptico parece verse una gran cantidad de espacios libres que en el microscopio electrónico revelan estar densamente poblados de interdigitaciones celulares entrelazadas (27, 28). Bajo estas circunstancias no se observa la maduración viral en la membrana plasmática y sólo ocurre en la vecindad de las matrices virales, semejando de manera bastante cercana lo que ocurre en estadios tardíos del ciclo del virus en células en cultivo (29). Un hecho un tanto desconcertante es que las matrices virales del virus fijo contienen pocas partículas virales asociadas a ellas (ver figuras 3 y 4) en tanto que el cerebro contiene altos títulos de virus 10^6 DL₅₀ o más (*ml*). El virus de calle, por otra parte contiene una gran cantidad de partículas asociadas a las neuronas infectadas, pero bajo título (alrededor de 10^2 DL₅₀ *mI*). Si bien esta es una observación un tanto sorprendente a primera vista, cabe hacer notar que Matsumoto (26) nota un gran número de estructuras virales aberrantes en las neuronas, lo cual es comparable a lo observado en la fase de maduración intracitoplásmica del virus (29) en cultivo celular. La diferencia cualitativa de la negriogenesis entre CVS y virus de calle sería más o menos la que se observa entre las matrices tempranas y las tardías en cultivos celulares y por tanto la diferencia sería sólo función de tiempo, explicable por la diferencia en los tiempos de incubación producido por los diferentes virus (27, 28). Con las cepas de virus de Derriengue se observa una degeneración de las células de Purkinje que no se ha reportado en otros tipos de virus rábico de calle (27).



FIG. 1. Corteza cerebral normal de ratón. Se observa una neurona de la capa molecular de la corteza, caracterizada por un núcleo (N) prominente, abundante retículo endoplásmico (ER) y mitocondrias (MI). Nótese la ausencia de espacios libres en todo el tejido. 9 000X.

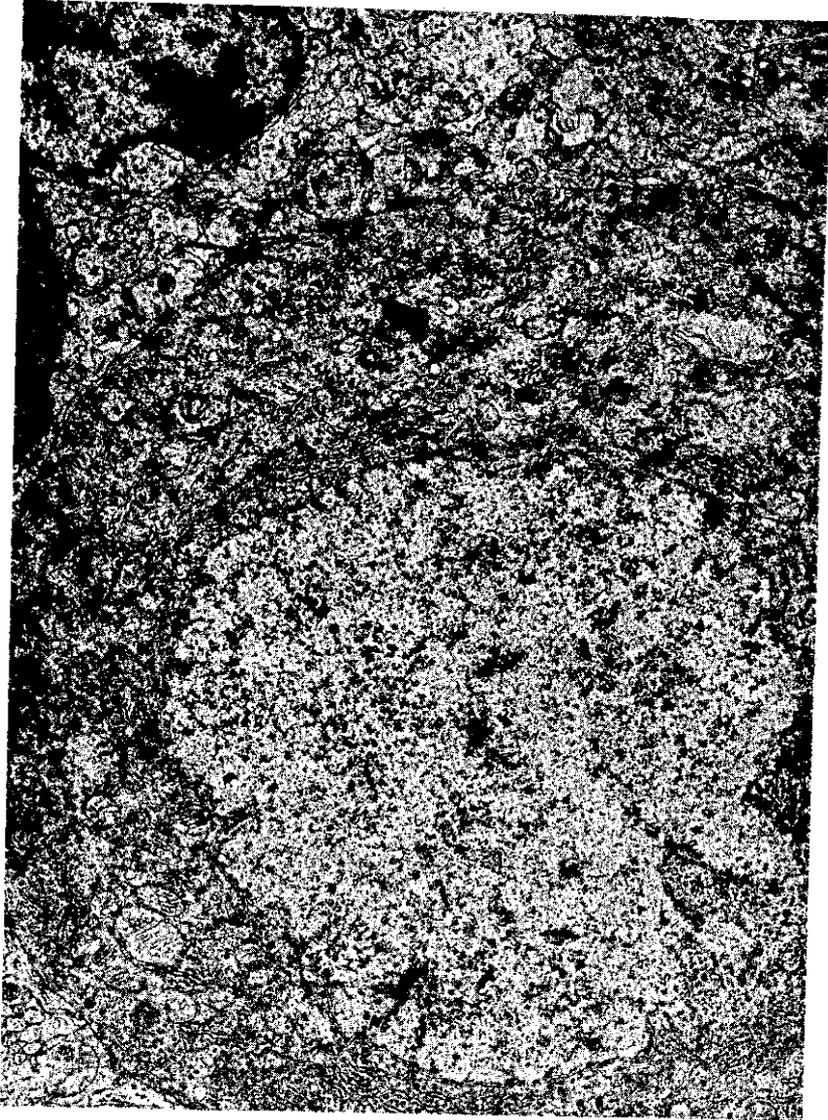


Fig. 2. Corteza cerebelar normal de ratón. El área de la micrografía se encuentra llena por una célula de Purkinje caracterizada por un núcleo irregular, retículo endoplásmico y aparato endocelular de Golgi muy abundante, así como numerosas mitocondrias. 9000X.

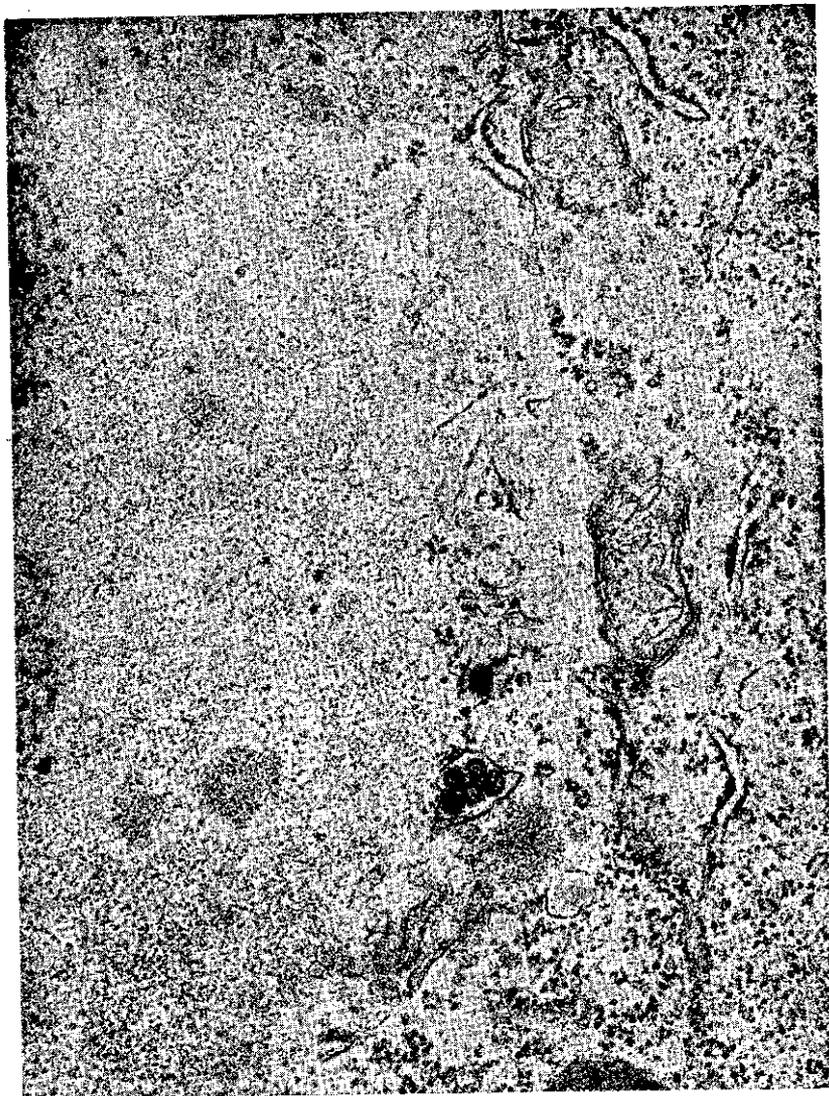


Fig. 3. Citoplasma de una neurona de la corteza cerebral del ratón infectado con virus V-319. La mayor parte del área, a la izquierda de la micrografía está cubierta por una matriz viral típica de virus fijo. Junto a la matriz viral hay un saco membranoso conteniendo cinco partículas virales cortadas transversalmente. 45 000X.



Fig. 4. Neurona de corteza cerebral de ratón infectada con virus Mazatán. Esta célula contiene una pequeña matriz viral (MA) circundada por dos mitocondrias. Tanto las mitocondrias como la membrana nuclear muestran irregularidades características de una degeneración muy ligera. Nótese la ausencia de viriones rábicos, característica de la infección con virus fijos. 30 000X.

Ocasionalmente ocurre que un animal que ha presentado síntomas de rabia, sobrevive. Este fenómeno ha recibido el nombre de rabia abortiva (3). Los cambios patológicos más espectaculares se encuentran precisamente en estos animales que presentan rabia abortiva (*vide infra*, V). En estos casos, ocurre una infiltración vascular masiva y perivascular poco marcada de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Asimismo, se observa proliferación perivascular de células gliales y destrucción de vainas de mielina, así como edema en las zonas infectadas (12). Los cambios patológicos se asemejan ligeramente a los de la encefalitis alérgica (12). La reacción celular e inmune en forma severa es aparentemente benéfica para el animal, ya que aun cuando los cambios observados son los más espectaculares, el animal se recupera de la enfermedad (12).

La diseminación del virus rábico en el sistema nervioso central se inicia en forma diferente, según la vía de inoculación, como se ha indicado (*vide supra*, III-1). Podemos hacer dos grandes distinciones, según si la vía de inoculación es periférica o intracerebral. En el momento que ocurre la muerte del animal infectado, el sistema nervioso central muestra una distribución generalizada de virus rábico, si bien la cantidad y tamaño de los corpúsculos de Negri difiere según la vía de entrada del virus. En el caso de la inoculación intracerebral, el virus avanza en forma descendente, es decir, de la corteza cerebral hacia el istmo encefálico y la médula. En este caso pudiera tratarse de un reflejo de la distribución inicial del virus rábico como consecuencia del método de inoculación. Cuando se ha inoculado a los animales por alguna vía periférica (intramuscular, cojinete plantar, etcétera), el virus afecta al 'encéfalo de abajo hacia arriba' (de pedúnculos cerebrales al cuerpo estriado y a la corteza cerebral). La transmisión de célula a célula a veces no basta para explicar la rápida diseminación del virus rábico en el SNC. Aparentemente otro tipo de mecanismo está involucrado. Un medio de posible diseminación del virus rábico en el SNC es el LCR. Se ha señalado antes, que casi las únicas células susceptibles al virus rábico son las neuronas. En caso de que el virus efectivamente se diseminara por medio del LCR, entonces cabría esperar dos observaciones: a) Que el virus infectara primero a las neuronas situadas en la vecindad de los ventrículos cerebrales y b) Que el LCR contuviera virus rábico. El aislamiento de virus rábico en el LCR no se ha efectuado con regularidad. Aparentemente la presencia del virus rábico en el LCR es transitoria y la presencia de anticuerpos en éste, se puede tomar como evidencia indirecta de la presencia del virus rábico y al mismo tiempo explicaría su desaparición (12). La invasión de las neuronas a partir de las cavidades encefálicas es una

observación regular. Basta recordar que el asta de Amón, una circunvolución del lóbulo piriforme localizada en el piso de los ventrículos laterales, es un sitio de elección para la búsqueda de corpúsculos de Negri, por ser más abundantes y de mayor tamaño en esta estructura (sustentan infección más antigua que la corteza cerebral) (12). Quizá la diseminación neural y a través del LCR ocurre simultáneamente, con lo cual siempre existirán dudas con respecto a cuál es la más importante de las dos para la patogenia de la rabia.

2. *Diseminación del virus rábico del sistema nervioso central a otros órganos*

Si el virus rábico sólo infectara el SNC y no a otros órganos, sería una infección terminal, es decir, carecería de los medios necesarios para su diseminación.

Las cepas de virus fijo tienen un periodo de incubación tan corto que pocas veces se diseminan en el resto del organismo, (34) al grado de que no se le encuentra en la saliva de animales muertos o agónicos. En el caso de los virus fijos, su empleo en el estudio de la patogenia de la rabia es quizá para ayudar a distinguir entre multiplicación local de virus al momento de la infección y la localización centrífuga del virus rábico, lo cual no siempre es posible (12, 15). El virus de calle por otra parte, logra una diseminación centrípeta de virus ~ gracias a la mayor longitud del periodo de incubación (15). Es posible comprender la ventaja evolutiva que representa la mayor longitud del periodo de incubación para el virus de calle. Si se soltara virus fijo en una colonia de animales de laboratorio o bien se extinguiría al sucumbir junto con los animales muertos, o bien se invertiría el proceso de fijación hasta volverse nuevamente similar a virus de calle que sea capaz de salir de los animales infectados en la saliva e infectar a otros por medio de la mordedura.

La diseminación del virus rábico a los diferentes órganos del cuerpo es un proceso al que se ha denominado generalización (15). La diseminación centrífuga ocurre simultáneamente con el proceso de infección ascendente del SNC. Se ha mencionado que el primer sitio de multiplicación del virus en el SNC son los ganglios espinales ipsilaterales al sitio de la inoculación. Poco tiempo después (uno o dos días) se encuentra la infección en cantidad decreciente en los ganglios espinales ascendentes tanto ipsilaterales como contralaterales al sitio de la inoculación. Mientras la infección asciende hasta el tálamo encefálico, cerebelo y cerebro, también ocurre una diseminación centrífuga símul-

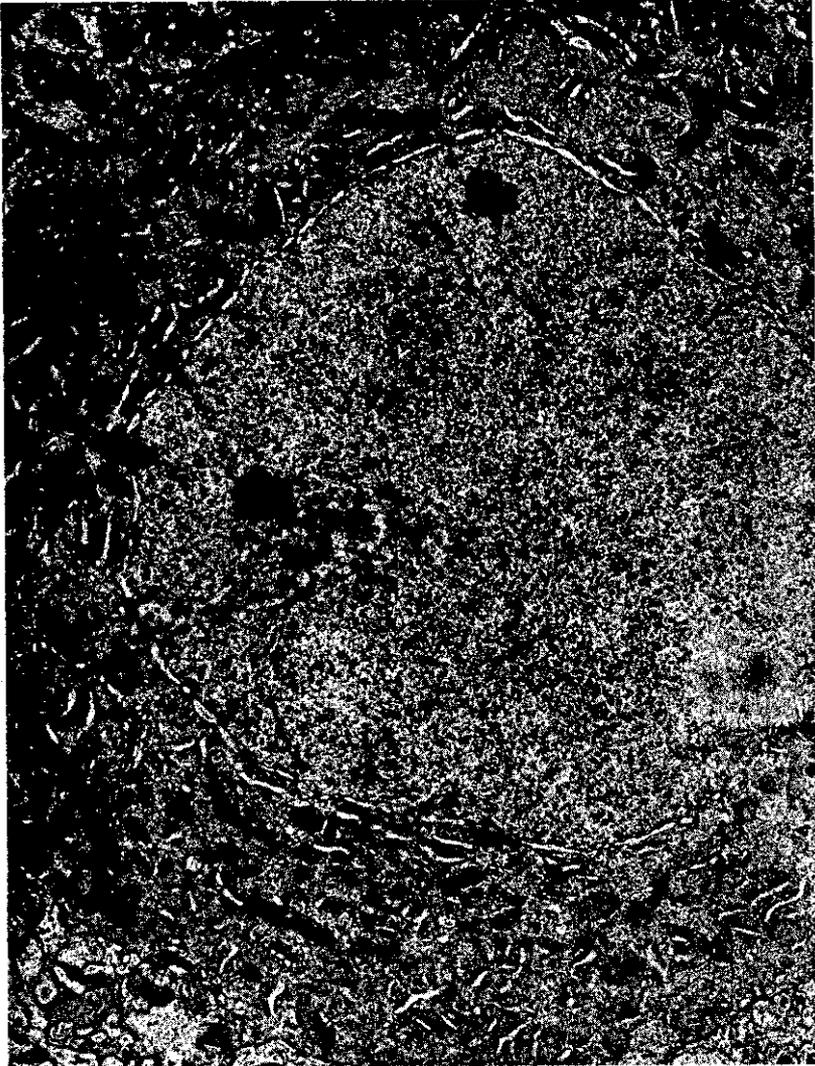


Fig. 5. Célula de Purkinje de cerebello de ratón infectado con V-319. Las numerosas estructuras membranosas de la célula se hallan distendidas e irregulares indicando la degeneración celular que está ocurriendo. Este tipo de cambio es característico de las cepas de Derriengue. 15 000X ..

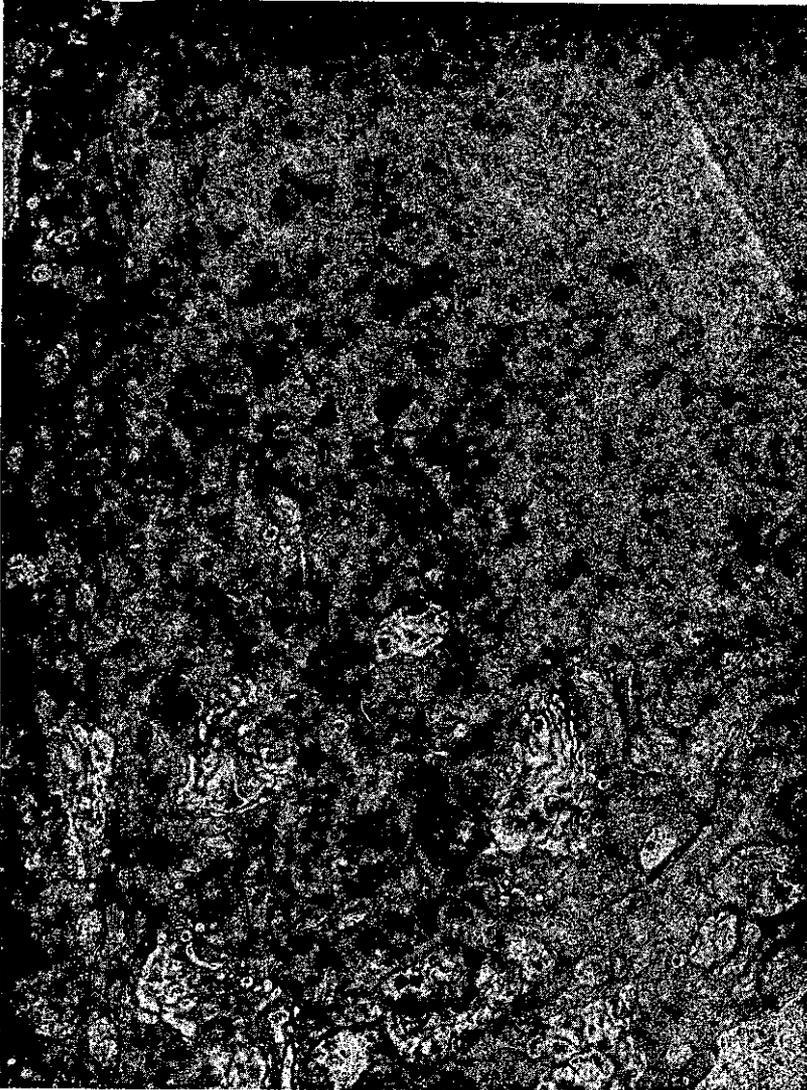


FIG. 6; Célula de Purkinje en estado avanzado de degeneración. El núcleo se ha desintegrado y se observan numerosas masas densas dispersas en el citoplasma que corresponden a lo que fuera el nucleolo. Numerosas vacuolas y formas mieloides ocupan el resto del citoplasma. Nótese el contraste de esta célula con las mitocondrias de las células vecinas, en excelente estado de conservación. 15 000X.

tánea que oscurece considerablemente el cuadro de la diseminación del virus rábico (15). Este es el caso del virus de calle en el que la serie de eventos conectados con la diseminación' del virus rábico ocurre con lentitud. En el caso del CVS el virus se encuentra en órganos extraneurales sólo unas pocas horas antes de la muerte (15), en tanto que animales infectados con virus de calle, no es raro encontrar virus en el nervio ciático opuesto al miembro inoculado 8 días postinoculación y con animales aparentemente sanos (15).

Los órganos extraneurales de mayor importancia en la transmisión de la rabia son las glándulas salivales, ya que la forma más común de la transmisión de la rabia es por medio de la mordedura. El porcentaje de animales con virus rábico en las glándulas salivales es variable, según la cepa de virus (15). El 74% de los perros, el 47% de los bovinos y el 88% de los gatos muertos de rabia han sido encontrados con virus rábico en sus glándulas salivales (15). Eventualmente puede considerarse que si el animal vive lo suficiente, todos los órganos son potencialmente capaces de encontrarse infectados en un grado mayor o menor (15), sin embargo, existe la controversia de si la generalización del virus rábico ocurre por vía hemática, por medio de una viremia transitoria o bien por vía nerviosa (15). Es importante hacer notar que en hembras gestantes muertas de rabia, ni la placenta ni ninguno de los tejidos fetales se han encontrado infectados (31,32), lo cual parece excluir de manera contundente a la viremia como forma de generalización viral, aun cuando sólo fuera transitoria y aun cuando los métodos de detección del virus rábico sean de muy baja sensibilidad como se ha argumentado, (3) ya que es sabida la alta susceptibilidad de los tejidos fetales al virus rábico y por tanto (31) sería difícil explicar como es que logra escapar el feto a la "infección. Con frecuencia ocurre que mueren cachorros de un mes de edad o menos, nacidos de una perra que murió de rabia. Es más o menos fácil probar que estos casos, en realidad no son de transmisión transplacentaria si a la mitad de los cachorros se les separa al nacer, sin permitir que los limpie la perra y se colocan con una perra nodriza sana; los cachorros que permanecen con la madre hasta la muerte de ésta y que son alimentados artificialmente, mueren de rabia, en tanto que los hermanos que tienen la nodriza permanecen sanos. Esto indica que la rabia de los cachorros es transmitida por la madre después del nacimiento, probablemente por la herida umbilical que la madre lame repetidamente hasta que cicatriza (Hernández B. Observaciones no publicadas).

3. Sintomatología rábica

Una observación que se ha hecho en repetidas ocasiones es que cuando se presentan los primeros síntomas de rabia, la enfermedad ya se ha difundido en todo el SNC y el caso de virus de calle, también se ha difundido por todo el organismo: se ha generalizado (8, 12, 15). El virus rábico se encuentra en la saliva de los perros rabiosos hasta seis días antes de la presentación de los primeros síntomas (8, 12). Se ha mencionado previamente que el periodo de incubación de la rabia es muy variable y que hay casos en los que se extiende hasta seis meses o más (*vide supra* 11-2).

¿Cuál es pues el significado del periodo de observación en los centros antirrábicos de apenas 15 días? El periodo de observación es de 15 días, porque el periodo máximo de eliminación del virus rábico en animales aparentemente sanos, antes de presentación de los síntomas, es de seis a siete días y este periodo cubre más del doble. Los perros que presentaron un periodo de incubación de seis meses, también tienen un periodo de eliminación del virus en saliva de seis a siete días, antes de los síntomas. La persona que ha sido mordida por un perro 15 días o más antes de la presentación de la enfermedad no ha sido expuesta a la rabia y no necesita aplicarse la vacunación postexposición (15).

Es pues importante el hecho de que la sintomatología rábica se inicie cuando el SNC se encuentra totalmente invadido y el virus se ha generalizado en el cuerpo.

La relación endosimbiótica que el virus rábico es capaz de establecer con las células en cultivo, parece ser perpetuada por las células en fase activa de multiplicación y destruida, en favor de la citólisis en el caso de las células que no se dividen (29). Obviamente las neuronas pertenecen a la segunda categoría en el sentido de que son células que han perdido muy temprano en el desarrollo embrionario la capacidad de dividirse (33). El efecto del virus sobre las neuronas puede ser de varios tipos: *a)* Puede causar el ciclo lítico que caracteriza la multiplicación intracitoplásmica, análogo a lo que ocurre en cultivos celulares; *b)* El ARN viral puede competir efectivamente, por su abundancia con el ARN mensajero celular, con lo cual la neurona descuida el mantenimiento enzimático de sus múltiples prolongaciones, razón por la cual algunas de sus funciones pueden cesar, y *e)* El virus, al madurar en vacuolas lisosomales puede volverlas inestables, romperlas y liberar el contenido de las mismas en el citoplasma de las neuronas, con la consecuente desintegración de las mismas.

Existe también la posibilidad de que el organismo reaccione atrayendo macrófagos hasta el sitio de localización de neuronas infectadas y ser ésta la causa por lo menos de algunos de los síntomas. Finalmente se ha sugerido que la inflamación del SNC, aunque ligera, baste para interrumpir algunas de las funciones de este delicado sistema y cause algunos de los síntomas. La gravedad de los síntomas y la muerte de los animales infectados de rabia puede resultar, en un momento dado, sorprendente, sobre todo teniendo en cuenta la escasez de hallazgos patológicos que los expliquen (12). La explicación de la sintomatología quizá yace en el hecho de que el SNC es un sistema de arquitectura tisular tridimensional que depende de un dinámico intercambio de información intercelular para mantener su integridad funcional. Al fallar el sistema de intercambio de información en uno o varios de los niveles necesarios, el resultado sobre el organismo puede ser muy serio. La afección de centros de regulación automática (centro respiratorio, basopresor, etcétera) pueden resultar en la muerte del animal.

Cabe recordar que después de cierto grado de avance del cuadro rábico, el animal deja de alimentarse y de tomar agua; ocurren grados progresivos de parálisis que pueden impedirle al animal alimentarse y más tarde ya, la misma parálisis laríngea puede causar neumonías por cuerpos extraños, sobre todo en rumiantes durante la rumia, factores todos que pueden acelerar el proceso de la muerte por complicaciones no rábicas sino postrábicas en realidad.

V. Rabia abortiva

Existen reportes de animales silvestres que tienen anticuerpos neutralizantes contra el virus rábico (8). Estas observaciones se han interpretado como evidencia de una infección no letal de la que se recuperó el animal (3). Este tipo de infección asintomática ha quedado cubierta con anterioridad (*vide supra*, II-1, 2).

El término rabia abortiva se restringirá para los propósitos de esta sección, exclusivamente a aquellos casos en que hay evidencia directa o indirecta de la presencia del virus rábico en el SNC, presentación de síntomas del cuadro clínico de rabia y sin embargo el animal no muere, sino que se recupera de la enfermedad (3).

El problema principal de la rabia abortiva estriba precisamente en el diagnóstico *intra vitam* de la rabia y en establecer de manera inequívoca la presencia de la enfermedad y la subsecuente recuperación de los animales.

Se ha mencionado antes que los cambios patológicos son más espectaculares en los casos de rabia abortiva (*vide supra*, IV-1). La sintomatología en casos de rabia abortiva pueden deberse en parte a una disfunción temporal causada por el edema. La rabia abortiva puede observarse en animales experimentalmente infectados en el laboratorio y parece ocurrir de preferencia con ciertas cepas de virus especialmente de murciélagos (3) o de vampiros (34). También se ha empleado con éxito la inoculación intracerebral de virus cepa Flury HEP, que es inocua para ratones de 21 días por esta vía y seguido durante el primer día, por una inoculación intraplantar con virus de calle (15), este tipo de procedimiento causa hasta un 50% de animales con rabia abortiva, probablemente por producción intracerebral de interferón primero y anticuerpos después, todo esto antes de que tenga oportunidad de ocurrir la diseminación ascendente del SNC por el virus de calle (15). Otro procedimiento que ha dado resultados en causar mayor porcentaje de casos de rabia abortiva es el de mantener a los animales en un ambiente hipertérmico. Se recargará que la producción de virus en cultivos celulares mejora a temperaturas de 32° C, o sea inferiores a las del cuerpo. El mantener a los animales en ambiente hipertérmico (37° C) prolonga el tiempo de incubación y causa un mayor porcentaje de casos de rabia abortiva (3).

Los criterios para certificar que efectivamente el animal padeció de rabia y se recuperó, para llamar a esto rabia abortiva con propiedad, se han ido haciendo más restrictivos: *a)* Resistencia a la infección. Esto es, que los animales sobrevivan a la inoculación intracerebral. Las vías extraneurales dan resultados irregulares de mortalidad aun sin tratarse de animales recuperados y esto se hace aún más errático en el caso de rabia abortiva; *b)* Presencia de anticuerpos en el SNC en ausencia de virus rábico, así como de antígeno viral teñible de anticuerpos fluorescentes puede ser evidencia de una infección en el pasado. Las vacunas, aplicadas necesariamente por vía extraneural, no elevan significativamente el título de anticuerpos en LCR y SNC; *e)* Prueba corneal positiva. La presencia de antígeno rábico en las células epiteliales de la conjuntiva ocular ha sido utilizada como una técnica de diagnóstico *intra vitam* de gran utilidad, no sólo en los casos de rabia humana, sino, también en investigación de rabia abortiva (15), y por último *d)* El aislamiento del virus rábico de la saliva de los animales durante la fase de sintomatología clínica. Las técnicas para titulación de tejidos, titulación de anticuerpos, prueba corneal se encuentran disponibles (6, 35). Aun con el aumento de las restricciones para usar el "término de rabia abortiva, ha

habido condiciones experimentales en que efectivamente ocurre ésta. Se han observado los cambios patológicos que ocurren, así como la presencia, primero del virus rábico, seguida de su desaparición del SNC. El virus llega a infectar, en forma más o menos severa al SNC y después se detiene y ocurre la autoesterilización, probablemente inmune, del SNC.

El antígeno viral, detectable por medio de los anticuerpos fluorescentes, desaparece más lentamente de las neuronas infectadas pero finalmente lo hace en forma completa, dejando como única evidencia de la infección un alto título de anticuerpos en el LCR, seguido cercanamente por títulos comparables' en el suero de los animales (1: 1920 en suero y 1 :256 en LCR en un gato) (3).

La naturaleza inmune de la rabia abortiva, así como de la gran duración de algunos periodos de incubación ha sido puesta en evidencia (3) por medio del tratamiento con hormona adrenocorticotrofa (ACTH) obteniéndose la reactivación de la rabia en uno de seis cuyos aparentemente sanos, pero que no habían sufrido rabia abortiva. Existe un caso documentado de rabia abortiva humana, en la que el individuo recuperado mostró títulos muy altos de SN de virus, tanto en suero como en LCR (36).

La infección latente, o sea la presencia del virus rábico en un estado que no causa enfermedad, se ha observado ocasionalmente en infecciones naturales, al ocurrir casos de rabia en animales aparentemente sanos. Esto es particularmente evidente en las cuarentenas que se efectúan en los países libres de rabia, en los cuales no hay posibilidad de infección inadvertida de los animales cuarentenados (25).

La infección latente no se ha logrado producir en condiciones de laboratorio y hasta la fecha se ignoran los requisitos necesarios para que ocurra este tipo de infección (25).

VI. Modo de acción de las vacunas y terapia antiviral post-exposición

1. Tipos de vacunas

Existen tres tipos de vacunas antirrábicas según el modo de preparación: *a*) Tejido nervioso; *b*) Vacunas avianizadas preparadas en embrión de pollo, y *e*) Vacunas preparadas en cultivos celulares. Con excepción de las vacunas de tejido nervioso que sólo existen como vacunas inactivadas, los otros tipos de vacuna existen en variedades de virus vivo modificado y de virus inactivado.

Sin entrar en una detallada discusión de las ventajas y desventajas de cada tipo de vacuna, el propósito principal de las mismas, es el de proteger a los animales contra la rabia. En el caso del hombre, la vacuna antirrábica puede emplearse como vacuna preventiva de la exposición, aplicando tres vacunas o bien como tratamiento postexposición, aplicando una serie de 14 a 21 inyecciones subcutáneas. En animales domésticos se ha aplicado ocasionalmente la vacunación postexposición en caso de bovinos valiosos, usando 10 dosis de vacuna cepa ERA, preparada en cultivos celulares, diariamente, durante dos semanas. El tratamiento postexposición es muy irregular en los resultados que produce, de tal manera que en el caso de perros y gatos, o sea animales que conviven estrechamente con el hombre, la vacunación postexposición en animales no vacunados no debe hacerse nunca. El perro o gato que sea mordido, sin estar vacunado, por un animal rabioso, debe, ser sacrificado sin importar el valor económico o estimativo del mismo. No está éticamente justificado dejar una bomba de tiempo como ésta en una casa (2).

El propósito de la vacunación preventiva preexposición en animales es el de proteger a los animales por un máximo de tiempo con un mínimo de riesgo. Por este motivo, las vacunas deben llenar requisitos cada vez más estrictos de inocuidad, así como de duración de inmunidad.

Actualmente existen por lo menos cuatro vacunas en México, que llenan los requisitos. Todas ellas son preparadas en cultivo de células y si bien utilizan diferentes cepas de virus y substrato celular, lo cual las hace en realidad vacunas diferentes desde el punto de vista comercial, desde el punto de vista puramente técnico se comportan de manera similar (37,19, 38, 39, 40). Curiosamente la vacunación, o sea la aplicación de antígeno rábico por vía periférica, no causa un aumento de anticuerpos en el LCR, sino solamente en el suero. Por otra parte, el título de seroneutralización no siempre refleja el estado de protección (19, 39, 40, 41).

2. Tipos de respuesta inmune

Existen tres posibilidades de respuesta inmune que ocurren como un cambio en el animal como consecuencia de la vacunación o exposición a un agente infeccioso: *a)* Respuesta humoral o sea la formación de anticuerpos séricos y eventualmente en el LCR; *b)* Inmunidad celular, en la cual las células especializadas del sistema linfático (linfocitos T) se avocan al problema de interactuar y destruir el antígeno invasor, y por último *e)* Hipersensibilidad tardía, en la que

algunos factores liberados durante la acción del complemento, atraen a macrófagos no inmunes, que de esta manera son reclutados en defensa del organismo(3) . Se ha mencionado el hecho de que la vacunación no causa una elevación de título de anticuerpos en el LCR, por lo cual parece probable que la invasión rábica del SNC sea una condición *sine qua non* para la producción *in situ* de anticuerpo y su vaciado posterior al LCR. Si la vacunación ha de tener un efecto protector sobre los animales, este efecto se debe ejercer antes de que el virus rábica tenga acceso al SNC, ya que una vez afectado éste, el virus se vuelve inaccesible a los anticuerpos sanguíneos y requiere de una producción local de anticuerpos para detener el avance de la infección. Hay dos tipos de penetración rábica en la herida: *a)* La rápida, generalmente restringida a virus fijos, pero que no está ausente en virus de calle, y *b)* La retardada o lenta, que es la más común en los virus de calle y que puede provocarse por medio de la administración de suero hiperinmune (*vide supra* n2). Desde hace algún tiempo se conoce la lisis inmune de células infectadas con virus rábico (42). Este es un proceso dependiente de complemento, anticuerpos y células conteniendo antígeno viral en la membrana plasmática (es decir cuando el virus rábico está madurando en la membrana celular). Bajo esas condiciones apropiadas, las células infectadas son lisadas por el complemento, el cual a su vez es fijado por los anticuerpos. Es muy probable que este sistema de ataque de las células y neuronas infectadas juegue un papel importante en la alerta temprana de los animales inmunes. Es también factible que la inmunidad celular juegue un papel importante. Existe un pequeño número de animales vacunados que no se comportan en la forma esperada ante el desafío; o bien son animales que no tienen anticuerpos detectables y sobreviven, o bien son animales con títulos detectables y a veces muy altos, de anticuerpos y sin embargo mueren ante el desafío virulento (19, 39, 40, 31). En los casos citados, el grado de inmunidad celular simplemente es un parámetro que no se midió, y bien pudiera tratarse de una variable independiente de la inmunidad humoral.

3. Mecanismos de protección y terapia antirrábica

El comité de expertos en rabia de la Organización Mundial de la Salud (16) recomienda que en caso de heridas graves infringidas por un animal rabioso, el tratamiento a seguir .• y que ha dado el mayor porcentaje de supervivencia consiste en desinfectar la herida tan pronto como sea posible después de la exposición, inyectar suero antirrábico hiperinmune alrededor de los sitios mordidos, así como la vacunación

postexposición de 21 dosis de vacuna por vía subcutánea. Obviamente lo que se busca es impedir el acceso del virus rábico al SNC. En este *casa* específico se busca destruir por medio de la desinfección y el suero antirrábico la mayor cantidad posible de virus rábico presente en el sitio de las mordeduras. Es importante el tiempo que haya permanecido el virus en las heridas, ya que después de seis horas de exposición, la desinfección y tratamiento local con suero disminuyen drásticamente en su efectividad. Por otra parte se intenta obtener una rápida respuesta inmune del individuo mordido, con lo cual se obtienen mejores resultados que con el suero hiperinmune *a* con la vacuna solos.

La terapia antiviral todavía espera el desarrollo de productos antivirales comparables a los antibióticos en la terapia antibacteriana. Existe ya en forma comercial el metaisoprinol (43) como antiviral. Sin embargo, este producto ha puesto de relieve una de las necesidades: más importantes de la terapia antiviral: los antivirales son efectivos, sólo en una parte del ciclo viral e inefectivos en otros; por otra parte muchos antivirales son efectivos contra cierto tipo de virus solamente y por lo tanto se requiere de un diagnóstico preciso y rápido antes de elegir un antiviral. Finalmente los inhibidores de ácidos nucleicos, etcétera, no distinguen entre el metabolismo celular y el viral, lo cual los hace bastante tóxicos para el paciente e bien de uso restringido a zonas del cuerpo (cornea por ejemplo).

En casos humanos de rabia, como medidas desesperadas se han empleado un gran número de productos antivirales aún aquellos que no se usarían en otros pacientes. Los resultados han sido uniformemente negativos. Se ha usado el metaisoprinol en casos humanos de rabia, sin efecto (Hernández Jáuregui, comunicación personal) '.

La forma exacta de acción del metaisoprinol no se ha dilucidado. Actúa sobre una gran variedad de virus tanto con ADN como ARN. Independientemente del modo de acción del producto, el fracaso del tratamiento humano probablemente estriba en . una instauración tardía del mismo. Existe un desconocimiento bastante grave entre los médicos cirujanos del problema de la rabia humana. Los diagnósticos erróneos están a la orden del día y hay ocasiones en que se ha tratado de hacer reaccionar al paciente rabioso con electrochoques y aplicarle resucitación de boca a boca (Avilés Malo, comunicación personal). Cuando por fin se empieza a sospechar de rabia, el paciente puede llevar varios días enfermo y encontrarse a pocas horas de la muerte. En estas condiciones es muy poco lo que puede hacerse ya. Las perspectivas del tratamiento curativo en pacientes humanos continúan siendo bastante malas. Parece que todavía hoy en día, el mejor trata-

miento es la prevención, contando para ello con una población canina inmune. De lograrse esto, los casos esporádicos que se presentarían por mordedura de animales silvestres serían mucho más reducidos que los que hoy se tienen en México.

REFERENCIAS

1. Fenner, F. The Classification and nomenclature of viruses. Summary of results of meeting of the international committee on taxonomy of viruses in Madrid, September, 1975. *Virology*. 71 :371-378, 1976.
2. Kaplan, M. M., and Koprowsky, H. Ed. *Laboratory Techniques in Rabies*. World Health Organization Monograph Series N° 23, Third ed., 1973.
3. Bell, J. F. Latency and Abortive rabies. In *The Natural History of Rabies*. G. Baer. Ed. Academic Press Inc. Vol 1:303-317, 1975
4. Pawan, J. L. The transmission of paralytic rabies in trinidad by the vampire bat (*Desmodus rotundus murinus* Wagner, 1840). *Annals Of tropical medicine and parasitology*. 30: 101-131, 1936.
5. Constantine, D. G. Rabies Transmission by Air in Bat Caves. *Public Health Service Publications* 1617. National Communicable Disease center, Atlanta Georgia, 1967.
6. Baer, G. M. In *The Natural History of Rabies*. G. M. Baer Ed. Academic Press Inc. V. 1 y 2, 1975
7. Pasteur, L. Lettre sur la rage. *Annals Institut Pasteur*, 1: 1-8, 1887.
8. Baer, G. M. Pathogenesis of the central nervous system. In *The Natural History of Rabies*. G. M. Baer Ed. Academic Press Inc. Vol. 1: 181-198, 1975.
9. Goodpasture, E. W. A study of rabies with reference to a neural transmission of the virus in rabbits and the structure and significance of Negri bodies. *American Journal of Pathology* 1 :547-552, 1925.
10. Dean, D. J., and Abelseth, M. K. The fluorescent antibody test in *Laboratory Techniques in Rabies*. M. M. Kaplan and Koprowski Eds. World Health Organization Monograph Series N9 23, Third ed., 1973.
11. Habel, K. Persistence of rabies virus at the inoculation site in mice. *Public Health Reports* 56:692-702, 1941.
12. Schneider, L. G. Spread of virus within the central nervous system. In *The Natural History of Rabies*. Vol. 1: 199-216, 1975.
13. Murphy, F. A., Bauer, S. P., Harrison, A. K., and Winn, W. C. The persistence of rabies virus and local multiplication in myocytes at the inoculation site *Laboratory Investigations* 28:361-368, 1973.
14. Morales, Ruiz J., López Baños, B., Campos Vela, J. M., y Hernández Baumgarten, E. M. Obtención de una cepa de rabia de origen murciélagovampiro para exposición de bovinos. *Decimotercera Reunión Anual. INIP* (resúmenes), 1976.
15. Schneider, L. G. Spread of virus from the central nervous system, In *The Natural History of Rabies*. G. M. Baer Ed. Academic Press Inc. Vol. 1 :273-302, 1975.

16. Expert Committee on rabies, *6th report world health organization*. Switzerland, 1973.
17. Bijlenga, G., and Hernández Baumgarten, E. M. Adaptation attenuation and plaque purification of a rabies isolate (V-319) from a vampire bat (*Desmodus rotundus*). *British Veterinary Journal*. In the Press, 1977.
18. Morales Ruiz, J., López Baños, B., Campos Vela, J. M., Y Hernández Baumgarten, E. M. Obtención de una cepa de rabia de origen murciélagovampiro para exposición de bovinos. *Decimotercera Reunión Anual*. INIP (resúmenes), 1976.
19. Hernández Baumgarten, E. M., Morales Ruiz, J., Arellano Sota, C., Campos Vela, J. M., López Baños, B., y Pérez Romero, H. Evaluación de una vacuna comercial antirrábica inactivada para bovinos, producida en cultivo de tejidos (alurabiffa). *Tic. Pec. Méx.* 30:57-63, 1976.
20. Arellano Sota, C., Sureau, P., y Batalla Campero, P. Evaluación de la eficacia de la vacuna antirrábica cepa ERA en bovinos: II Duración de inmunidad. *Téc. Pec. Mix.* 18: 15-18, 1971.
21. Johnson, R. T. The Pathogenesis of herpesvirus encephalitis I. Virus Pathway to the nervous system of Suckling mice demonstrated by fluorescein antibody. *Exp. Med.* 119:343-351, 1964.
22. Rabin, E. R., Jenson, A. B., and Melnick, J. L. Herpes symplex virus in mice: Electron microscopy of neural spread. *Science* 162: 126-134, 1968.
23. Perl, D. P. The pathology of rabies in the central nervous system. In *The Natural History of Rabies*. G. M. Baer Ed. Academic Press Inc. Vol. 1 :235-272, 1975.
24. Correa-Girón, E. P., Allen, R., and Sulkin, S. E. The infectivity and Pathogenesis of rabies virus administered orally. *Am. J. Epidemiol.* 91: 203-251, 1970.
25. Winlder, V. G. Airborne Rabies. In *The Natural History of Rabies*. G. M. Baer Ed. Academic Press Inc. Vol. 2: 115-122, 1975
26. Matsumoto, S. Electron Microscopy of Central Nervous System Infection. In *The Natural History of Rabies*. G. M. Baer Ed. Academic Press Inc. Vol. 1:217-235, 1975.
27. Hernández Baumgarten, E. M. Comparative Electron microscope studies of the virus-cell interactions associated with several tissue culture adapted strains of rabies virus. *Dissertation submitted in partial satisfaction to the requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in Comparative Pathology*. University of California, Davis, Sept. 29, 1972.
28. Hernández Baumgarten, E. M. La rabia pareasiente bovina: Definición del problema y metodología de control. En *Ciencia Veterinaria*. Vol. 1. Editado por R. Moreno Chan. UNAM. México. 104-131, 1976.
29. Hernández Baumgarten, E. M. Morfología, Mnrfogénesis y crecimiento del virus rábico en cultivos celulares. En *Ciencia Veterinaria*. Tomo 2, editado por: R. Moreno Chan. UNAM. México. 1-36, 1978.
30. Mancisidor Auja, N., y Arellano Sota, C. Aislamiento del virus rábico en cultivos celulares a partir de saliva. *Téc. Pec. Méx.* N° 18:92-96, 1971.
31. Arellano Sota, C., Cruz, G. A., Campos Vela, J., Morales Ruiz, J., González Vega, D., Ibarra, V. F., Mar Cruz, R., Romero, P. L., Hernández, B. E., y Ramsden, R. Avances en el Estudio de la Cepa Vacuna]

- Antirrábica de Origen Vampiro. *Decimosegunda Reunión Anual*. INIP (resúmenes), 1975.
32. Avilés, J. E., Y Robles Fernández, M. A. Hidrofobia, embarazo y producto: Presentación de un caso y contribuciones al estudio de la hidrofobia en México y en el mundo. *Revista Médica del Hospital General*. 721737, 1970.
 33. Du Praw, E. J. *Cell and molecular Biology*, Academic press Inc. 1st edition, 1968.
 34. Mar Cruz, R., Bijlenga, G., y Hernández Baumgarten, E. Infección Abortiva de rabia. *Octava Reunión Anual*. INIP (resúmenes), 1971.
 35. Steele, J. H. History of Rabies. In *The Natural History of Rabies*, G. M. Baer Ed. Academic Press Inc. Vol. 1: 1-28, 1975.
 36. Hattwick, M. A., Weiss, T T., Stechschulte, C. J., Baer, G. M., and Gregg, M. B. Recovery of clinical rabies infection in Man, report on an 9 year old boy. *Annals of Internal Medicine* 76:931-936, 1972.
 37. Kissling, R. E., and Reese, D. R. Antirrabies vaccine of tissue culture origin. *J. Immunology*, 91 :362-368,~1963.
 38. Abelseth, K. M. Bovine Vaccines-Past and Present. In *The Natural History of Rabies*. G. M. Baer, Ed. Academic Press Inc. Vol. 2:204-220, 1975.
 39. Hernández Baumgarten, E. M., Campos Vela. J. M., Sagardía Ruiz, J., Pérez Romero, H., González Vega, D., Fernández Ruvalcaba, M., y Sánchez, A. Prueba de Extinción Antigénica en bovinos vacunados con la vacuna V-319/Acatlán con desafío a un año. *Decimotercera Reunión Anual*. INIP (resúmenes), 1976.
 40. Hernández Baumgarten, E. M., Morales Ruiz, Jⁿ Arellano Sota, C., Campos Vela, J., López Baños, B., y Pérez Romero, H. Duración de inmunidad conferida por tres vacunas comerciales de rabia paralítica bovina. *Decimotercera Reunión Anual INIP* (resúmenes), 1976.
 41. López Baños, B., y Hernández Baumgarten, E. M. Proposición de un nuevo método experimental para probar las vacunas antirrábicas de virus vivo modificado producidas en cultivos celulares. *Téc. Pec. Méx.* 32: 58-65, 1977.
 42. Wiktor, T. J., and Clark, H. F. Growth of rabies virus in cell culture In *The Natural History of Rabies*, G. M. Baer Ed. Academic Press Inc. Vol. 1,155-180, 1975.
 43. Glasky, A., Pfadenhauer, E. B., Settineri, R., and Ginzberg, T. Isoprinosine, a purine derivative metabolic, Immunological and antiviral effects. *Combined Immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency*. R. Pickering et al Eds. Academic Press Inc., pp. 157-171, 1975.