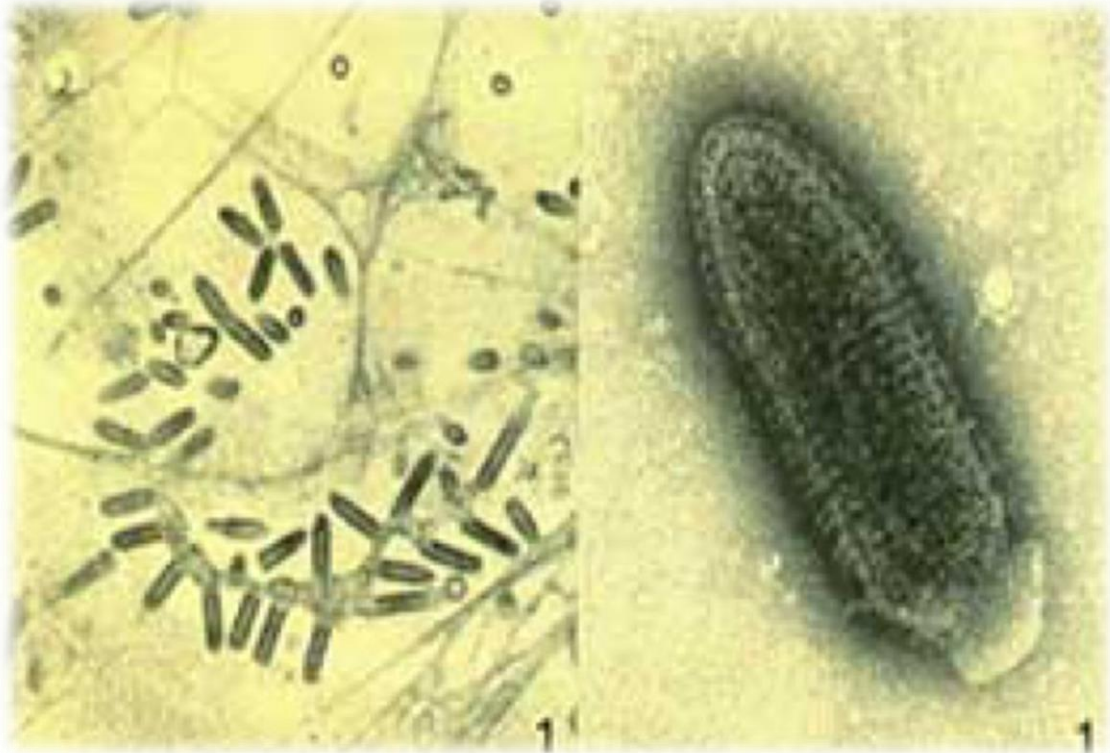


# RABIA. ANOTACIONES HISTÓRICAS

---



En Mesopotamia (etimológicamente «tierra entre ríos [Tigris y Éufrates]»), en las *Leyes de la ciudad-estado sumeria de Eshnunna* (1.800 años a. d. C.) se escribía: «si un perro enfermo [de rabia] muerde a un hombre y le causa la muerte, el dueño deberá pagar dos tercios de una mina de plata (40 shekels); si muerde a un esclavo y muere por esta causa, deberá pagar 15 shekels». [Shekels, transliterado al español como *séquel*, continúa siendo la moneda de Israel]

La rabia aparece referida en la literatura homérica en la *Iliada* (aproximadamente 700 a. d. C.), *Aquiles llama a Héctor perro rabioso*.

Sin embargo, la primera descripción de la rabia se atribuye al médico italiano *Girolamo Frascatoro*, quien en 1546, realizó una detallada anamnesis de la rabia: *su incubación [tras la mordedura del animal rabioso] es insidiosa: la infección tarda en aparecer de 20 a 30 días, si bien, en algunos casos, se posterga hasta varios meses y, muy raramente, hasta un año. Cuando la enfermedad se manifiesta, el paciente no puede permanecer de pie ni tumbado, cada vez está más*

*agitado, se araña y tiene una sed insoportable. La sed es angustiada porque el enfermo rehúye el contacto con el agua (y cualquier otro líquido) y prefería morir de sed antes que beber o acercarse a cualquier líquido. Llegado a este estadio, la persona se vuelve rabiosa, mordiendo a otras personas, comienza a expulsar espuma por la boca, tuerce los ojos de modo dramático hasta que finalmente cae en un estado comatoso y expira.*

Hasta no hace demasiado tiempo, el tratamiento, tras la mordedura de un animal del que se sepa o sospeche que esté rabioso, es la administración de un protocolo de vacunación consistente en la inyección de entre 14 y 21 inyecciones con diluciones decrecientes (las primeras con el virus de la rabia atenuado y muy diluido para que el paciente sintetice anticuerpos, pero no la enfermedad; y las últimas inoculaciones conteniendo elevados niveles de virus muy poco atenuados). Más recientemente, un grupo de investigadores adscritos al [Wistar Institute of Anatomy and Biology](#), desarrollaron un programa menos engorroso, aunque igualmente eficaz, en el que solo se requieren de 4 a 6 inoculaciones.

Todavía no se comprende bien cómo el virus de la rabia desencadena la pléyade de síntomas que derivan indefectiblemente en la muerte de la persona infectada. Las pocas que han sobrevivido una vez que han debutado los síntomas, habían recibido *al menos* una dosis de vacuna; e incluso en estos casos han sufrido secuelas neurológicas permanentes. Tampoco está muy claro el mecanismo por el que la vacunación antirrábica ejerce su efecto.

Aun cuando muchos animales pueden transmitir la rabia, el perro es el principal, por el estrecho contacto con el hombre.

Los griegos denominaron a la enfermedad *lyssa* (locura); y los romanos usaban el término latino *rabere* (rabiar) de donde deriva la palabra actual. Antiguamente, se asociaba la rabia en los perros a la aparición en el firmamento de la estrella Sirius que forma parte de la *constelación Canis*, durante los meses de verano en el hemisferio norte. La creencia era que mientras la *constelación Canis* era visible en el cielo, los perros estaban especialmente expuestos a la enfermedad.

El virus de la rabia se transmite por la saliva que deposita el animal rabioso en la herida causada por la mordedura. Este hecho, hoy bien conocido, fue demostrado por *G. Zinke* (quien demostró que la saliva de un perro rabioso infectaba a un perro sano); y por *Françoise Magendie* y *Gilbert Breschet* (quienes demostraron que la inoculación de la saliva de un enfermo de rabia podía infectar a un perro sano).

El virus de la rabia se ha visualizado hace unas pocas décadas. Bajo la ampliación del microscopio electrónico tiene aspecto de bala. Pertenece al género de los *rabdovirus* (*Rhabdoviridae*), Su ácido nucleico es ARN.

El ácido nucleico *monocatenario* (ARN) está rodeado por una envoltura de *glucoproteínas*, *glucolípidos* y *proteína-G*. Gracias a los [anticuerpos monoclonales](#) y la técnica de *inmunoensayo* se ha podido estudiar con relativo detalle la estructura del virus de la rabia.

Los anticuerpos monoclonales podrían llegar a reemplazar no solo a los sueros antirrábicos de caballo o mulo en el tratamiento de las personas mordidas, sino ser útiles como herramienta diagnóstica.

¿Qué ocurre con el virus cuando ha penetrado en el organismo en la saliva de un animal (generalmente un perro) rabioso?

Estudios llevados a cabo en hámster recién nacidos deliberadamente infectados, han mostrado que el virus se multiplica en el interior de las células musculares próximas a la herida. Esta etapa de replicación genera una *carga viral* suficiente para desencadenar la infección. En ocasiones, la concentración de virus en la saliva puede ser suficientemente elevada para que se inicie la infección generalizada, sin necesidad de esta fase previa de multiplicación en las células musculares próximas a la herida.

Las partículas víricas penetran en las terminaciones nerviosas de la piel y progresan, en sentido retrógrado, por el *axoplasma* (citoplasma de los axones de las células nerviosas) hasta la médula espinal; y, desde allí, hasta el tronco cerebral en la base del cerebro. El virus, que ha penetrado en la médula espinal a través de las raíces dorsales, se mueve pasivamente a razón de unos 3mm por hora. Durante su desplazamiento va dejando partículas víricas en todos los ganglios que halla en su

camino. Finalmente el virus llega al cerebro, donde se multiplica rápidamente. Desde allí, siguiendo los troncos nerviosos, el virus se expande por todo el cuerpo, sin excluir las glándulas salivares, desde donde contagiará a otro animal o al hombre mediante la mordedura.

Se desconoce porqué en algunas personas infectadas el período de latencia es de varias semanas, mientras en otras puede llegar a ser de varios meses.

Unos pocos países se hallan exentos de rabia: Australia, Antártida, Nueva Zelanda, Hawái, Irlanda, Inglaterra y los países escandinavos, excepto unas áreas fronterizas de Dinamarca con Alemania.

La susceptibilidad de los animales a la infección rábica es muy variable: mientras la mofeta, zarigüeya y la mayoría de las aves, son prácticamente resistentes, los felinos (incluidos los zorros) y el ganado son muy susceptibles. En este contexto, los perros y el hombre tienen una susceptibilidad intermedia.

En los perros el período de incubación suele durar de tres a seis semanas. Los primeros signos son un cambio de *carácter* del animal, seguido de inquietud (intenta ingerir moscas imaginarias) al mismo tiempo que se lame la herida de la mordedura. El animal se torna asustado y huidizo. Transcurridos entre tres y cinco días tras la aparición de los síntomas surge el *síndrome paralítico*, bien en forma *furiosa* o *muda*. En la versión *furiosa* el perro babea (pérdida de tono de la mandíbula inferior). Además se muestra muy inquieto (trata de morder los objetos en movimiento). A este estado le sigue una fase paralítica durante la que convulsiona. Por el contrario, en la manifestación *muda*, el animal se muestra adormilado y trata de esconderse.

En los animales salvajes la característica más llamativa es la pérdida de temor al hombre y animales de mayor tamaño. Esto se ha observado en zorros, chacales, mofetas y murciélagos. Cualquier animal que muerda sin provocación previa (excepción: la rata de ciudad) es muy probable que esté infectado con el virus de la rabia.

En Europa, desde comienzos del siglo XIX la infección rábica en los zorros aumentó drásticamente sin que se haya descubierto la razón para ello. De hecho, el zorro rojo fue el principal reservorio de rabia en el continente europeo, sobre todo la región circumpolar, desde donde la infección entre los zorros se extendió hacia el sur de Europa llegando a ser epidémica. Hasta la Segunda Guerra Mundial, la rabia mataba casi al 50% de la población zorruna. El problema se abordó añadiendo vacunas orales a los cebos para zorros. La estrategia fue un éxito; la prevalencia de rabia en la población de zorros en Europa ha disminuido a cifras residuales.



*Bram Stoker* escribió su célebre novela, *Drácula*, sobre las leyendas de vampiros y vampirismo en Transilvania, Rumanía. La creencia acerca de personas “inmortales” que abandonaban su sepulcro durante la noche para succionar sangre de personas vivas se extendió por toda Europa durante el siglo XVIII. En *Meduenga*, un pueblo cercano a Belgrado (Serbia) una comisión médica dictaminó en 1737 la exhumación de muchos cadáveres para aplicarles el tratamiento prescrito a los vampiros (por tales se tomaba a quienes se habían suicidado) consistente en *clavarles una estaca de madera de fresno en el pecho*. Esta práctica se

generalizó a tal extremo que fue necesario decretar leyes para prohibir la mutilación *post mortem* del cuerpo de las personas que se suicidaban

Muy pronto se asoció a los vampiros con los murciélagos, aunque no se mencionan como tales en la novela de *Bram Stoker*).

Dos siglos antes de la novela de *Bram Stoker*, a principios del siglo XVI, el que fue primer obispo del Nuevo Mundo, *Pedro Mártir de Antequera* dejó escrito: ...*En muchos lugares, murciélagos no menores que tórtolas vuelan y atacan con furia [a los hombres] y con sus mordeduras venenosas les confieren a los afectados la locura*. Descripciones similares se realizaron en la península de Yucatán (actual México) y las tierras de lo que hoy es Panamá.

La primera evidencia de que los murciélagos transmitían la rabia al morder se obtuvo ya en el siglo XX en la isla de Trinidad. Los nativos que movidos por el sofocante calor dormían a la intemperie sufrían con relativa frecuencia mordeduras, a veces imperceptibles, de murciélagos. Al cabo de unas seis semanas enfermaban de rabia, muriendo sin remedio.

Unos años antes ya se había evidenciado una relación entre las mordeduras del murciélago al ganado y la *rabia paralizante*.

La mayoría de los murciélagos contagiados de rabia mueren en pocas semanas, si bien algunos sobreviven el tiempo suficiente para expandir el virus a través de su saliva. De hecho, decenas de miles de reses de ganado mueren de rabia cada año en Latinoamérica. En casos aislados la rabia se ha transmitido sin intermediación de mordedura, siendo suficiente la presencia del virus en el polvo ambiental o en las secreciones desde donde penetran al depositarse sobre algún rasguño o herida menor. Se han producido casos aislados de rabia entre zoólogos que han trabajado en cuevas con murciélagos insectívoros.

Antes del advenimiento de la gnoseología médica moderna los tratamientos aplicados a los pacientes con rabia eran tan atrabiliarios como inútiles. La antigua tradición china recomendaba cinabrio (mercurio)

y almizcle. Otros remedios eran: *cenizas de hipopótamo, guano* (excrementos de ave), o ajenojo.

En *New York*, en el año 1806, *John M. Crous* fue premiado con 1.000 dólares (una cantidad enorme de dinero para la época) por el tratamiento propuesto para la rabia: unas *tabletas elaboradas a base de quijada de perro pulverizada, lengua desecada de potro recién nacido, y limaduras de cobre de un penique inglés acuñado durante el reinado de Jorge I.*

En las áreas rurales de Norteamérica el ganado mordido por otros animales rabiosos se *trataba* con la denominada *piedra del loco* que eran cálculos biliares de un raro ciervo blanco.

La rabia fue la primera enfermedad para la que se desarrolló una vacuna. *Louis Pasteur*, en 1881, halló que el «veneno de la rabia» (el virus) se podía obtener a partir de los extractos pulverizados de cerebro y médula espinal de animales infectados. El descubrimiento crucial fue que por pases sucesivos del virus en conejos se obtenía finalmente un extracto que contenía una versión del virus con un breve período de incubación, de 5 a 7 días. El virus contenido en este extracto final era adecuado para la formulación de una vacuna.

La primera persona a la que se administró la vacuna antirrábica elaborada por *Louis Pasteur* fue *Joseph Meister*, conserje del Instituto Pasteur, tras haber sido mordidos por perros. Como recompensa a su atrevimiento se le otorgó el cargo de conserje vitalicio del Instituto Pasteur.

No obstante, la vacuna antirrábica de Pasteur tiene una deuda impagable con los experimentos llevados a cabo por *Émile Roux*. En ellos, había colocado en una estufa de incubación un frasco conteniendo un extracto de médula espinal de un conejo que había muerto por rabia inoculada experimentalmente. El objetivo inicial del experimento era conocer cuánto tiempo sobrevivía el virus (esto es, el extracto mantenía su *infectividad*). Pasteur modificó el protocolo añadiendo potasa por su efecto deshidratante y manteniendo el frasco a temperatura ambiente (la temperatura del laboratorio). La idea de *Émile Roux* fue preparar una serie de 21 a 28 inoculaciones a partir de la suspensión de médula

espinal, comenzando por la que había permanecido en incubación durante 14 días (tiempo suficiente para haber perdido gran parte de su infectividad), y terminando por aquellas con períodos de incubación de solo 3 días (que mantenía gran parte de su capacidad infectiva). Las primeras inyecciones conferían inmunidad, mientras las últimas inoculaciones (las que mantenían casi íntegra su capacidad de infección) ya no desencadenaban la rabia. Este es el fundamento de la vacunación antirrábica. El objetivo de la investigación de las vacunas antirrábicas más recientes se dirige a disminuir el número de inoculaciones necesarias para lograr una protección adecuada.

En los comienzos el *método Pasteur* tenía riesgos si la preparación no se llevaba a cabo escrupulosamente. En algunas situaciones, el virus de la rabia mantenía su potencia y los vacunados contraían la rabia. De hecho, el propio *Louis Pasteur* fue acusado por *Georges Clemenceau* (quien fue por dos veces Presidente de la República francesa) de haber causado la rabia tras la vacunación de un niño de 10 años.

La nueva vacuna se sometió a un riguroso estudio en el bienio 1975-1976 en la sede del Instituto Pasteur de Teherán, Irán. El estudio fue dirigido por *M. Bahmanyar*. La vacuna se ensayó en personas que habían sido mordidas por lobos o perros de los que se tenía certeza que estaban rabiosos. Todas las personas mordidas fueron tratadas con suero antirrábico y seis inoculaciones de la *nueva vacuna* (6 inoculaciones en lugar de las 21 inyecciones requeridas según el esquema de vacunación clásico). Todavía más: en algunas personas la vacunación se demoró varios días desde la mordedura. Sin embargo, ninguna de las 45 personas que se estudiaron falleció de rabia. Esta vacuna se emplea actualmente de modo rutinario en numerosos países.

Existen varias vacunas antirrábicas. Las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud son vacunas inactivadas, esto es, no pueden desencadenar la enfermedad. Son de tres tipos: (1) vacunas obtenidas en células diploides humanas; (2) vacunas purificadas de embrión de pollo; y (3) vacunas de células Vero.



Las vacunas más antiguas, variantes de la vacuna antirrábica desarrollada por *Émile Roux* y *Louis Pasteur*, elaboradas con tejido nervioso de animales con rabia, se han dejado de usar, excepto en algunos países de rentas bajas.

En España (septiembre 2019) existen dos vacunas antirrábicas:

- Rabipur® (*GlaxoSmithKline Pharma*): virus de la rabia inactivados cultivados en células embrionarias de pollo.
- Vacuna antirrábica Merieux® (*Sanofi Aventis*): virus de la rabia inactivados cultivados en células diploides humanas.

La profilaxis *preexposición* y la actuación tras la mordedura (*postexposición*) trascienden la intención divulgativa de este artículo.

Se considera que España es un país exento de rabia (tanto en animales domésticos como salvajes), excepción de las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, en el norte del continente africano.

El problema de controlar la rabia en animales salvajes, desde zorros a murciélagos, es complejo. En los zorros se ha intentado mediante la administración de vacunas orales con virus inactivados contenidos en cabezas de pollo usadas como cebos. La población de murciélagos se ha intentado reducir mediante el uso de cebos con anticoagulantes (idéntico procedimiento que para matar a las ratas de ciudad). Sin embargo, los éxitos de éstos, y otros procedimientos, distan mucho de lo esperado.

Zaragoza, a 3 de septiembre de 2019

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza