

Soy leyenda: comparación de la infección por el ficticio virus Krippin y el virus de la Rabia

José Francisco Camacho Aguilera

Centro de trabajo: Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Querétaro, México.

Correspondencia: Alfonso Reyes #125, El Tintero, Querétaro, Querétaro, México.

e-mail: scientia_medica@hotmail.com

Recibido el 11 de septiembre de 2013; modificado el 11 de octubre de 2013; aceptado el 9 de noviembre de 2013.

Resumen

A través de la película *Soy leyenda* (2007) de, se repasan en este artículo a la infección por virus de la rabia, dado su gran parecido con la enfermedad ficticia creada en esta película producida por el virus Krippin. Se presenta una revisión de la historia, las características del virus, transmisión del virus, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, la mortalidad, el tratamiento y la prevención, contrastándose con lo presentado en la película.

Palabras clave: Virus Rabia, *Lyssavirus*.

Summary

Using the movie *I am legend* (2007) by, the rabies virus infection is reviewed in this article, given its strong resemblance to the fictional disease created in this film caused by the virus Krippin. A review of history, virus characteristics, viral transmission, clinical manifestations, diagnostics, mortality, treatment and prevention, are presented and are contrasted with the film.

Keywords: Rabies virus, *Lyssavirus*.

Los autores declaran que el artículo es original y que no ha sido publicado previamente.

Ficha técnica

Título: *Soy leyenda*.

Título original: *I am legend*.

País: Estados Unidos.

Año: 2007.

Director: Francis Lawrence.

Productor: David Heyman, Akiva Goldsman, Neal Moritz, Erwin Stoff.

Guión: Akiva Goldsman, Mark Protosevich. Basada en la novela homónima de Richard Matheson.

Música: James Newton Howard.

Fotografía: Andrew Lesnie.

Intérpretes: Will Smith (Dr. Robert Neville), Alice Braga (Anna), Dash Mihok (Ethan), Emma Thompson (Dr. Alice Krippin), Salli Richardson (Zoe Neville), Willow Smith (Marley Neville), Dash Mihok (Macho Alfa Infectado), Joanna Numata (Hembra Alfa Infectada), Darrell Foster (Mike).

Duración: 101 minutos.

Género: Ciencia-ficción, acción.

Distribución: Warner Bros.

Sinopsis: Robert Neville es un científico que fue incapaz de detener la propagación de un terrible virus que fue hecho por el hombre y es incurable. Inmune, Neville es ahora el último superviviente humano que queda en la ciudad de Nueva York y quizás del mundo. Durante tres años, Neville ha enviado fielmente los mensajes de radio diarias, desesperados por encontrar a más supervivientes que pudieran estar allí. Pero él no está solo. Víctimas mutantes de la plaga (los infectados) se esconden en las sombras observando cada movimiento de Neville y esperando a que cometa un error fatal. Tal vez la última y mejor esperanza de la humanidad, Neville es impulsado hacia la única misión que le queda: encontrar la forma de revertir los efectos del virus utilizando su propia sangre inmune. Pero él sabe que está en inferioridad numérica y rápidamente se está acabando el tiempo.

Enlaces:

http://www.imdb.com/title/tt0480249/?ref_=sr_1

En el año 2009, después de que la doctora Alice Kripin modificara genéticamente el virus del sarampión para servir como cura para el cáncer, dicho virus muta, generando una extraña epidemia a nivel global. Tres años después, hay devastación en el mundo, debido a que el virus mutado tuvo una diseminación pandémica



Cartel de la película *Soy Leyenda*.

provocando que los infectados (humano o un animal) se convirtiera en una criatura parecida a un monstruo en el cual concurrirían los siguientes síntomas: se degeneraría a un estado primitivo y agresivo, perdería el cabello y sería extremadamente vulnerable a las radiaciones UV del sol, obligándolo a ocultarse en las sombras (cuevas, edificios abandonados, etc.) durante el día. Al final del primer año de la infección, el 90% de la población humana del planeta murió. Eso fue debido a que el 9% estaba infectada, pero que en vez de morir se convirtió en esas criaturas, mientras el resto (unos 12 millones), que era inmune al virus, fueron perseguida y asesinada por quienes estaban infectados, o se suicidaron debido al aislamiento del mundo exterior¹.

Un virólogo del Ejército de los EEUU., el Teniente Coronel Robert Neville (Will Smith), quedó como el último humano sin contagiarse en la ciudad de Nueva York, y posiblemente en el mundo entero. Neville vive una vida rutinaria y aburrida en la que destina su tiempo a investigar curas para el brote del virus que arrasó con la humanidad. Todos los días emite en toda la banda de AM mensajes grabados en los que pide por

favor que si hay algún otro superviviente se reúna con él cuando el sol está más alto en South Street Seaport. Por las noches, se resguarda en su hogar fuertemente protegido y a salvo de las criaturas que salen a esas horas nocturnas a merodear¹.

En la búsqueda de una cura para la infección, Robert Neville atrapa a una mujer infectada sin lograr éxito en su propósito. Un día después, y con el consiguiente disgusto por el fracaso de la prueba, observa en las ruinas de Nueva York que un maniquí está puesto estratégicamente en un puente con sombra. Neville se pone paranoico, puesto que él cree que no lo colocó en ese lugar. Cuando lo inspecciona cae en la trampa que él había dejado días antes, similar a la que utilizó para capturar a la mujer, y queda inconsciente¹.

Al despertar puede escuchar la alarma de su reloj, que le indica que debe refugiarse antes de que se ponga el sol y los infectados salgan a la calle. Al liberarse de la trampa, él y su perra son atacados por tres perros infectados. Neville consigue llegar apenas a su camioneta (debido a que al liberarse y caer de la trampa, se clava accidentalmente la navaja con la que corta el lazo del que estaba amarrado) y sacar una pistola para dar muerte a dos de los perros, uno de los cuales muerde a su perra, quien mata al tercer perro. La mordedura transmite el virus a su perra quien horas más tarde comienza a desarrollar síntomas y obliga a Neville a matarla quedando solo¹.

Estando solo y desesperado, lanza un ataque suicida contra los infectados con una trampa de un poco de su sangre en un maniquí atacándolos con su camioneta. Neville casi es asesinado por ellos, pero es rescatado por un par de supervivientes inmunes: Anna Montez (Alice Braga) y un niño llamado Ethan (Charlie Tahan), que han viajado desde Maryland tras escuchar uno de los mensajes de radio¹.

Neville es llevado herido a su casa, donde es tratado. Anna le explica al despertar que sobrevivieron al brote ya que estaban a bordo de un buque de evacuación de la Cruz Roja en Sao Paulo y que se dirigían a una supuesta colonia de supervivientes en Bethel, Vermont¹.

Esa misma noche, un grupo de infectados que han seguido el rastro dejado por Anna y Ethan en su huida, atacan la casa de Neville. Como última línea de defensa, Neville, Anna y Ethan se refugian en el sótano, donde observan que la mujer infectada previamente por Neville muestra datos de mejoría. Así que el doctor les da una muestra de esa cura y los esconde en un pequeño

contenedor-búnker. Neville, refugiado tras una pared de vidrio, comienza a gritarles a los infectados que ha encontrado la cura, que puede salvarlos. Cuando el cristal comienza a quebrarse Neville saca una granada de un cajón y cuando el cristal por fin sucumbe ante el ataque del infectado se arroja contra ellos con la granada en mano. Robert Neville sacrifica su vida por salvar la humanidad¹.

Al final, Anna y Ethan escapan a Vermont, llegando a la colonia de supervivientes. Ahí, Anna entrega a los médicos y oficiales la cura. Anna dice que el remedio de Neville permitió a la humanidad sobrevivir y reconstruir las ciudades, estableciendo que ahora la humanidad es su legado, por lo que es estigmatizado como un héroe, como una "leyenda"¹.

Cine de ficción vs realidad

Con anterioridad en la *Revista de Medicina y Cine* se han presentado obras cinematográficas con enfermedades ficticias a fin de realizar una comparación con la realidad. Dos ejemplos notorios son *La amenaza de Andrómeda*² y la fiebre hemorrágica por virus Motaba en *Epidemia*³. El cine ha tratado diversas enfermedades en forma realista e hiperrealista, reflejando diversos padecimientos tal y como son, a veces de forma impactante⁴. Pero también existen las obras de ficción, donde lo presentado nada tiene que ver con la realidad, donde se muestran escenarios y situaciones no verdaderos o poco viables, pero que también pueden ser útiles para fomentar el aprendizaje, si sabemos contrastarlo y compararlo con la realidad. Es mediante esas imágenes no realistas, el impacto generado y, especialmente, su crítica fundamentada y científica donde igualmente puede haber el recuerdo de los datos relevantes de una enfermedad dada⁵.

En esta ocasión retomamos un filme con una pandemia ficticia producida por un agente infeccioso imaginario conocido como virus Krippin y lo compararemos con una enfermedad real, terrible, dolorosa y mortal, la que más se le parece a la infección por virus Krippin: La rabia.

El ficticio virus Krippin

En la película *Soy leyenda* y algunos cómics relacionados se brindan algunos datos sobre el ficticio virus Krippin. Se trata de un virus sintético, creado por la Dr. Alice Krippin modificando genéticamente el virus del sarampión a fin de que sirviera como cura contra el cáncer. Inicialmente se logra el propósito deseado, aunque

con el tiempo el virus Krippin sufre mutación que lo vuelve sumamente mortífero. La letalidad es del 90% y es capaz de transmitirse por vía aérea. Los casos iniciales se presentaron en Manhattan y se diseminó por el planeta, matando a 5.4 mil millones de personas. Unos 600 millones sobrevivieron a este virus, dividiéndose en 2 grupos: Aquellos que se infectaron (588 millones) y aquellos que tuvieron inmunidad natural (12 millones). Esto corresponde a menos del 1% de la población inicial^{6,7}. El virus no causa una zombificación del hospedero, es decir, no lo mata y lo revive. Se trata de sujetos infectados y no deben denominarse como “muertos vivientes”⁷.

La transmisión se realiza según el tipo de cepa: Una que se transmite en el aire, y otra transmitida por contacto con sangre o saliva. Una vez que se transmite el virus, el hospedero humano presenta datos de infección en el transcurso de 12-48 horas. Los datos clínicos son fiebre, sangrado de ojos, hematemesis y cambios en el comportamiento del enfermo. Esta última es su característica primordial, pues el sujeto muestra agresividad intensa, además de sed por sangre y atacaran a los no infectados, pero no entre ellos. Otros síntomas notorios son el albinismo, la pérdida de cabello y las pupilas permanentemente dilatadas. Su piel es intolerante a la radiación ultravioleta, pudiendo producirles quemaduras graves e, incluso, la muerte. Finalmente, hay una liberación continua de adrenalina, lo que hace que el hospedero se torne más fuerte y más ágil, además de acelerar el metabolismo (aumento de temperatura, taquicardia, taquipnea)⁶. Aparentemente conservan emociones y la suficiente inteligencia como para idear trampas que han visto previamente⁷.

El virus Krippin parece infectar a otros seres vivos, como perros y ratas. En ellos, los síntomas se desarrollan en cuestión de horas. No parecen susceptibles al virus los pájaros, ciervos, lobos y leones⁶. Hasta aquí, los datos que pueden ser extraídos del filme y algunos cómics relacionados. Es hora de pasar a la realidad.

La rabia en la historia

La rabia, palabra derivada de la antigua raíz india: “rabh”, que significa conducta violenta, y se trata de una enfermedad reconocida desde la antigüedad. Fue considerada como la acción de las fuerzas sobrenaturales sobre el hombre y otros mamíferos, principalmente el perro. La conducta violenta del perro fue más frecuentemente observada en época de calor, por lo que a este lapso estacional se le conoció como “canícula” por la supuesta acción que ejercía la estrella Sirio de la constelación del Can Mayor sobre el sol⁸.

Ya hace 4000 años, en el código de Eshuma en Babilonia, se hacen descripciones de la enfermedad. Aristóteles (322 a.C.) describió la rabia humana y su relación con la mordedura de animales, mientras que Hipócrates (400 a.C.) la caracterizó por el delirio que las personas tenían de beber agua, así como el miedo, temblor al menor ruido, parálisis y convulsiones. Más adelante, Celso (100 a.C.) reportó los síntomas de la enfermedad y el tratamiento de las heridas por “cauterización”. Por su parte, Jerónimo Fracastoro (siglo XVI), afirmó que la rabia no podía ser contraída por ninguna clase de contacto, excepto cuando la piel ha sido lesionada por la mordedura de un perro. Finalmente el químico biólogo francés, Louis Pasteur, descubre el principio de las vacunas preventivas, inoculando microbios de virulencia atenuada y culmina con el uso de la vacuna antirrábica en 1885⁸.

Epidemiología

La rabia es una zoonosis, donde el hombre es considerado un huésped accidental. La rabia se encuentra en todos los continentes excepto en la Antártida. Existen dos formas epidemiológicas de rabia: la urbana, propagada principalmente por perros o gatos domésticos, y la forma selvática (o silvestre), como resultado de mordeduras por murciélagos infectados, así como coyotes, zorros, zorrillos, mapaches y posiblemente otros mamíferos terrestres^{8,9}. El llamado “derrienge” o rabia paralítica de los bovinos es transmitida principalmente por el murciélago hematófago de patas pelonas (*Desmodus rotundus*)⁹.

En países donde el control antirrábico es inadecuado, el perro es el medio de transmisión en 90% o más de los casos, en países desarrollados representa sólo 5%, en éstos los animales salvajes son los transmisores más frecuentes. Los quirópteros, del género *Desmodus rotundus*, murciélagos hematófagos, son responsables de 74% de los casos de rabia selvática y reservorio natural y principal vector de la rabia del ganado⁸.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1992 se presentaron 36,000 casos de rabia en humanos, 97% de ellos en Asia, particularmente en India (30,000 casos en ese año), seguida de África con 1.4% (494 casos), Oceanía con 0.8% (317 casos), América con 0.6% (220 casos) y Europa con tan sólo 0.05% (20 casos). Hacia el 2009, se ha reportado un estimado total de aproximadamente 40 000 a 50 000 casos anuales de rabia mundial, la mayoría ocurriendo en países en desarrollo⁸.

La rabia se transmite por inoculación que procede de un animal infectado y raramente puede darse el

caso de transmisión de persona a persona por trasplante de tejidos. Hasta el 2007, se habían registrado 8 casos de pacientes con rabia transmitida por trasplante de córnea, y 4 con trasplante de hígado, riñones y segmento de arteria en Estados Unidos¹⁰. En Alemania, se registrados 3 casos posterior a trasplante de pulmón, riñón y riñón/páncreas de un donador portador de rabia¹¹. El riesgo estimado de transmisión del virus de la rabia mediante trasplante es excesivamente bajo, casi nulo¹². La vía respiratoria como puerta de entrada se halla restringida a condiciones excepcionales de exposición en ambientes fuertemente contaminados como laboratorios y cavernas^{8,13}.

Microbiología

El virus de la rabia pertenece a la familia Rhabdoviridae (del griego *rhabdos* = bastón), al orden *Mononegavirales* y al género *Lyssavirus*. El virus posee una forma de bala y al interior del virión hay una nucleocápside helicoidal compuesta de 30 a 35 hélices. La nucleocápside está envuelta por la membrana matriz lipoproteica de 7.5 a 10 nm de espesor y, sobre la cara más superficial, "encajan" los peplómeros de glicoproteína (GP), excepto en la porción roma de la partícula. Las GP son microprotuberancias superficiales y funcionan como ligandos del receptor celular. La variabilidad de este antígeno explicaría las diferencias entre los serotipos de *Lyssavirus* conocidos e inducen la formación de anticuerpos neutralizantes⁹.

El genoma viral de ARN es monocatenario y de sentido negativo, con masa de 4.6×10^3 kD, capaz de codificar 5 genes-polipéptidos monocistrónicos (nucleoproteína de la cápside, proteína de la matriz, fosfoproteína, glicoproteína y polimerasa del ARN)^{9,13}. El virus no tolera el pH debajo de 3 ni arriba de 11, es inactivado por la luz ultravioleta, la luz solar, la desecación, la exposición a formaldehído, tripsina, beta-propiolactona y los detergentes^{8,9}.

Actualmente se reconocen doce genotipos (Tabla 1)^{9,15,16}, reconocidos por el *International Committee on Virus Taxonomy* (Comité Internacional en Taxonomía Viral), en su revisión del 2012¹⁶. Todos estos *Lyssavirus* están adaptados para replicarse en el encéfalo de los mamíferos, aunque las especies más afectadas son los *Chiroptera* o murciélagos⁹. Sin embargo, casi el 99% de los casos de rabia humana son producidos por el genotipo 1¹⁶. Los virus del murciélago de Lagos (genotipo 2), virus Mokola (genotipo 3) y virus Duvenhage (genotipo 4) solo han sido encontrados en África¹³. El virus del murciélago de Lagos fue aislado en murciélagos frugívoros (*Eidolon helvum*) en Nigeria en 1956 y en 1974 de otra especie de murciélago (*Micropterus pusillus*) en la República Central de África. El virus Mokola fue aislado de musarañas (*Crocidura* spp) y de un niño en Nigeria en 1968, una niña en Nigeria en 1971, y de gatos en Zimbabwe. El virus Duvenhage fue aislado de un humano que murió después de ser mordido por un murciélago en

Tabla 1. Genotipos conocidos del género *Lyssavirus*^{9,15}.

Genotipo	Serotipo	Reservorios
Rabia clásica (RABV)	1*	Perros y otros carnívoros en los 5 continentes.
Virus del murciélago de Lagos (LBV)	2	Enzoótica en murciélagos frugívoros del África, no se han notificado casos humanos.
Virus Mokola (MOKV)	3	Murciélagos insectívoros y roedores en ciertas partes de África, pocos casos en animales domésticos (gatos, perros), y escasos casos humanos conocidos.
Virus Duvenhage (DUVV)	4	Murciélagos insectívoros. Casos humanos identificados en Sudáfrica, Senegal y Zimbabwe.
Lyssavirus del murciélago europeo tipo 1 (EBLV-1)	5	Murciélago insectívoro europeo, <i>Eptesicus serotinus</i> .
Lyssavirus del murciélago europeo tipo 2 (EBLV-2)	6	Murciélagos insectívoros, <i>Myotis dasycneme</i> .
Lyssavirus del murciélago australiano (ABLV)	7	Presente en los murciélagos "zorros voladores" (<i>Pteropus</i> spp) de Queensland. Pocos casos humanos, con periodos de incubación muy largos.
Lyssavirus de Aravan (ARAV)	8	Murciélago <i>Myotis blythi</i> , en Kirghyzstan.
Lyssavirus de Khujand (KHUV)	9	Murciélago <i>Myotis mystacinus</i> , en Tajikistan.
Lyssavirus de Irkut (IRKV)	10	Murciélago <i>Murina leucogaster</i> , en Siberia
Lyssavirus del Este caucásico (WCBV)	11	Murciélago <i>Miniopterus schreibersi</i> , en Rusia.
Lyssavirus del murciélago de Shimoni	12	

* La rabia clásica tiene su reservorio principal en perros domésticos, zorros, coyotes, chacales, mofetas, además de las especies de murciélagos del género *Desmodus*, y numerosos murciélagos no-hematófagos.

Sudafrica en 1970 y de un murciélago el género *Miniopterus* en 1981. El *Lyssavirus* del murciélago europeo tipo 1 fue aislado de murciélagos (*Eptesicus serotinus*) en Alemania en 1968, en Polonia en 1985, en Dinamarca, Holanda y España en 1987, y en Francia en 1989. También se ha aislado en murciélagos de Ucrania y en Rusia. El *Lyssavirus* de murciélago europeo tipo 2 se aisló de un humano en Finlandia en 1985, y de murciélagos en Holanda, los Países Bajos, Suiza y Reino Unido. El EBLV-2 tiene como principales reservorios a murciélagos del género *Myotis* (*Myotis dasycneme* y *M. daubentonii*). El *Lyssavirus* del murciélago australiano se ha aislado de 5 especies de murciélagos zorro volador, una especie de insectívoro y 2 humanos infectados en 1996¹⁷.

El *Lyssavirus* de Aravan (genotipo 8) fue aislado por primera vez en 1991 en la región Osh de Kirghyzstan, Asia Central, en el murciélago orejas de ratón menor (*Myotis blythi*). Este es el primer genotipo originario del continente Asiático¹⁷. El virus del murciélago de Khujand fue aislado en Tajikistan¹⁸. En el 2002, se aisló el virus Irkut a partir de un murciélago nariz de tubo mayor (*Murina leucogaster*), en el este de Siberia. El virus del este caucásico fue aislado por primera vez en el 2002 en el murciélago alado de Bent común (*Miniopterus schreibersi*), en el Cáucaso, a 100 km al sureste del pueblo de Krasnodar¹⁹. El virus de murciélago de Shimoni fue aislado en el 2010 de un murciélago nariz de hoja (*Hipposideros commersoni*). Sin embargo, la historia no acaba aquí²⁰. En el 2009, una civeta africana (*Civettictis civetta*) en Ikoma, *Serengeti National Park*, Tanzania, desarrollo signos de rabia y se le aisló un nuevo *Lyssavirus* denominado tentativamente como *Lyssavirus* Ikoma (IKOV)²¹. En el 2010 fue aislado otro aparentemente nuevo *Lyssavirus* en un murciélago de Natterer (*M. nattererii*), al cual le fue llamado *Lyssavirus* del murciélago de Bokeloh (BBLV)²⁰. En 2012, en el Centro Nacional de Microbiología se analizó un murciélago alado de Bent (*M. schreibersi*) muerto, obtenido de la Ciudad de Lleida, Cataluña. A este virus se le llamó *Lyssavirus* del murciélago de Lleida (LLEBV)²².

Basado en filogenidad, reacciones serológicas y patogenicidad, los *Lyssavirus* pueden agruparse en 2 filogrupos: El Filogrupo I, que incluye RABV, DUVV, EBL1, EBL2, ABLV, ARAV, KHUV y IRKV, y el Filogrupo II, que incluye a LBV y MOKV. El WCBV aún no ha podido ser incluido en alguno de estos filogrupos, por lo que se ha sugerido que podría formar un Filogrupo III aparte²³. En este Filogrupo III también podría estar el virus IKOV²².

Fisiopatología

A través de una mordedura, el virus penetra en la piel, o bien los aerosoles infectantes atraviesan las mucosas (aunque este mecanismo es más bien raro)⁹. Es característico en el virus de la rabia la transmisión a través de la mordedura de algún animal infectado, a diferencia de otras causas de encefalitis infecciosas que son transmitidas por picadura de insectos (encefalitis equina occidental, encefalitis equina oriental, encefalitis de San Louis, Encefalitis de La Crosse, encefalitis equina venezolana, encefalitis japonesa, virus del Nilo occidental, dengue y otras encefalitis por arbovirus)²⁴.

Una vez inoculado el virus, el virión se une selectivamente a la membrana neuronal por medio de un gangliósido y por otros medios, como lo es la molécula de adhesión CD56. A nivel muscular el virus se une al receptor de ácido nicotínico-acetilcolina⁹. Después de su fijación al sitio receptor, el virus se introduce al citoplasma por un proceso celular denominado viropexis o mecanismo fagocítico⁸. La vesícula se fusiona con un lisosoma y la nucleocápside liberada escapa al citosol⁹. Una vez dentro del citoplasma de la célula, localiza la polimerasa de RNA, con lo cual inicia la síntesis de formas replicativas de RNA y de esta forma la progenie de viriones maduros, que pueden ser vistos por microscopia de luz, formando parte de los Cuerpos de Negri⁸. La replicación inicial ocurre en el músculo estriado más cercano al punto de inoculación⁹.

Al mismo tiempo se producen inhibidores del RNA celular, así como la síntesis de proteínas, que puede explicar el daño celular o neuronal. El siguiente paso es el transporte centrípeto del virión a través del flujo axónico al sistema nervioso central (SNC), a una velocidad de 3 mm/hr (5 cm/día aproximadamente)⁸, aunque algunos autores refieren velocidades de 15 a 100 mm/ día^{10,18}. El virus llega a la médula espinal, y se multiplica principalmente en la sustancia gris del encéfalo invadido⁹. El virus pasa a la medula espinal a través de los nervios motores, no por los nervios sensitivos¹⁸. Finalmente, se propaga por los nervios vegetativos hacia las glándulas salivales, riñones, pulmones, corazón, músculo-esquelético y piel. En el perro, cuando el virus se ha replicado abundantemente en las células acinares mucinógenas, la infección puede ser transmitida al hombre o a otro animal por medio de la saliva⁹.

El lapso desde el inóculo hasta las manifestaciones clínicas es conocido como periodo de incubación, el cual se reporta entre seis días a 14 meses, por lo que las manifestaciones de la enfermedad dependen de la

cantidad del inóculo viral y la proximidad de la herida al SNC⁸. Las mordeduras sangrantes sobre la cara, las manos o el cuello, o las heridas múltiples, son de peor pronóstico. En el caso de los murciélagos rabiosos, el riesgo es grande aunque la herida sea pequeña o invisible, debido a la capacidad de tales *Lyssavirus* de replicarse en la dermis e, incluso, en la epidermis⁹.

Patología

La presencia del virión y su interacción con la célula huésped neuronal se traduce en cambios macroscópicos poco específicos a nivel medular y encefálico. La encefalomyelitis rábica afecta fundamentalmente la sustancia gris, con lesiones del sistema límbico que se correlacionan con la clínica del enfermo. La médula y el encéfalo presentan congestión vascular y edema generalizado⁸.

Los hallazgos microscópicos demuestran infiltrado perivascular de linfocitos y células plasmáticas, hemorragias perivasculares, nódulos gliomesenquimatosos compuestos de astrocitos, microglías y algún grado de neuronofagia frecuentemente encontrado, con infiltrado perineural de células inflamatorias, cuadro conocido como Nódulo de Babes⁸.

La presencia de inclusiones citoplásmicas es la característica de la enfermedad y su ausencia no descarta el diagnóstico, pues en 25 a 30% de los casos no es posible la demostración de los Cuerpos de Negri, por lo que es necesario recurrir a técnicas de inmunofluorescencia⁸. Bajo condiciones naturales, el virus de la rabia produce pocos cambios neuronales degenerativos. La muerte neuronal ocasionalmente se observa en la histopatología¹⁵. Por lo tanto, se ha supuesto que el virus de la rabia produce una alteración en el funcionamiento que afecta a los transmisores de serotonina, opioides, GABA y de acetilcolina muscarínicos. Los cambios en las funciones de los neurotransmisores podrían conducir a una falla en el funcionamiento cerebral y de la regulación de respuestas¹⁸.

En el tronco cerebral el bulbo raquídeo es el más afectado, con lesiones en todos los núcleos grises: oliva, ambiguo, gracilis y cuneatus, trigémino, vago e hipogloso y formación reticular. En protuberancia, la porción tegmental y los núcleos motores son los más afectados. En mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal y los núcleos del techo, así como núcleo rojo y formación reticular. En el diencéfalo y ganglios basales se observan lesiones en el hipotálamo, periventricular y ventral, así como eminencia media, globus pallidus y algunos núcleos del tálamo⁸.

La fatalidad podría sobrevenir de la afección del tronco cerebral, sitios donde se integran una serie de reflejos y funciones viscerales, imprescindibles para la vida. Deben agregarse las alteraciones pulmonares y alteraciones miocárdicas que pueden ser factores determinantes en esta enfermedad⁸.

Manifestaciones clínicas

La rabia en humanos se distingue por cinco estadios:

Periodo de incubación. Usualmente entre 20 a 90 días, de acuerdo con las variables de cantidad del inóculo y distancia del sitio de inoculación y el SNC. Se han reportado periodos de incubación de 27 meses a seis años en casos de contagio por *Lyssavirus* australiano⁸.

Periodo prodrómico. Generalmente cursa con datos inespecíficos, como dolor o parestesias en el sitio de inoculación⁸. La replicación en los ganglios de las raíces dorsales causan el dolor neuropático en el sitio de inoculación¹⁰. Otros síntomas incluyen: hipertermia, cefalalgia, náusea, vómito, agitación, irritabilidad; sugiriendo estos últimos involucramiento neurológico. La duración es de dos a 10 días⁸.

Periodo neurológico. Las dos formas neurológicas de la rabia son la encefalopática o furiosa y la parálitica o muda²⁵. La rabia furiosa es producida por la disfunción de las células del hasta anterior, mientras que la rabia parálitica es producida por la disfunción de los nervios periféricos¹⁰.

En la rabia furiosa se presenta agitación, hiperactividad, desorientación y alucinaciones. La hiperactividad es intermitente, de uno a cinco minutos de duración, que ocurre espontáneamente o es precipitado por estímulos visuales, auditivos y táctiles. En 30 a 50% de casos el intento de beber durante el periodo de hiperactividad es seguido por espasmos severos de laringe y faringe; estos síntomas son precipitados por ver agua ("hidrofobia de Celso") o por soplar aire en la cara del paciente ("aerofobia"). La respiración con patrón irregular puede ser relacionado a mioclonus respiratorio, en el que la respiración rítmica es interrumpida por movimientos inspiatorios⁸.

El nivel de conciencia es muy cambiante, con periodos de agitación o depresión y deterioro mental progresivo⁹. Entre los ataques, el paciente puede estar calmado, lúcido y cooperativo²⁵. La hidrofobia y la aerofobia se acompañan de signos focales, de dolor y sufrimiento

intensos, hiperventilación y, a veces, hay opistótonos franco. En algunos pocos enfermos se ha descrito anisocoria, piloerección, sudoración excesiva, priapismo, eyaculación espontánea y convulsiones en fase preterminal. Esta rabia furiosa se presenta en dos tercios de los casos de rabia clásica⁹.

La rabia paralítica afecta a un tercio de los casos de rabia clásica. En ella, la parálisis es el hallazgo neurológico prominente, ésta puede ser difusa y simétrica, siendo mayor en la extremidad que se recibió el inóculo o ascendente como en el Síndrome de Guillain-Barré; el periodo neurológico agudo termina en dos a siete días, con una duración mayor para las formas paralíticas, seguido por coma o muerte súbita⁸.

En algunos de los enfermos mordidos por murciélagos, el dolor neuropático es más frecuente. Puede haber neuralgia radicular o déficit motor y movimientos coreiformes del miembro afectado, mioclonus, ataxia, vértigo, hemiparesia, síndrome de Horner y crisis convulsivas⁹. Esta forma casi siempre se observa en las víctimas de la rabia transmitida por murciélagos²⁶.

Periodo de coma. Ocurre de siete a 10 días posterior al periodo neurológico. Una variedad de complicaciones ocurren en esta fase: respiratorias, neurológicas (aumento de la presión intracraneal, involucramiento hipotalámico produciendo diabetes insípida o SIHAD; disfunción autonómica produciendo hipertensión, hipotensión, arritmias, hipertermia e hipotermia)⁸.

Periodo de muerte. Puede ocurrir dos o tres días posteriores al periodo de coma pero puede retrasarse con equipo de soporte^{8,9}.

La rabia clínica es universalmente fatal. Aún se discute qué es lo que causa la muerte en la rabia. Una hipótesis establece que los cortocircuitos de las vías neurales normales resultan de la formación de nuevas conexiones interneuronales. Otra hipótesis habla sobre la alteración del metabolismo neuronal termina en el agotamiento de las reservas metabólicas¹⁸.

Diagnóstico

La técnica de anticuerpos inmunofluorescentes en material de biopsia o necropsia es el método preferido de diagnóstico. Los métodos diagnósticos para el periodo neurológico e incluso prodrómico son basados en la patogénesis de la enfermedad (historia clínica de un enfermo no inmunizado y con exposición a perro rabioso)^{8,9}.

Después de la multiplicación en el SNC, el virus se dirige en forma centrífuga a través de los nervios o los órganos periféricos. Se ha utilizado epitelio corneal como impronta para tinción con anticuerpos inmunofluorescentes (prueba de Schneider), IgM e IgG para rabia, biopsia de piel de 3-5 mm de profundidad para demostración del antígeno viral en las terminaciones nerviosas que rodean el folículo piloso, aislamiento del virus a partir de saliva con al menos 500 µL o aspirado traqueal por inoculación son métodos de diagnóstico premortem, incluyendo la demostración de anticuerpos neutralizantes en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR), en ausencia de inmunización activa o pasiva⁸.

Los exámenes de diagnóstico postmortem incluyen el método de tinción de Cellers para la detección de Cuerpos de Negri. Aunque la observación de estos cuerpos de inclusión citoplásmica confirman el diagnóstico de rabia, sólo se encuentran en 75 a 80%. Debido a la baja sensibilidad, el resultado se confirma por prueba directa de anticuerpos inmunofluorescentes para demostrar la nucleocápside proteica del virus, previa inoculación de éste en cerebro de ratones. Actualmente este método es reemplazado con frecuencia por el igualmente sensible y mucho más rápido aislamiento *in vitro* a partir del cultivo de células nerviosas⁸.

Cuando los síntomas se manifiestan, es imposible distinguir la rabia de otras meningitis virales asépticas: El líquido cefalorraquídeo tiene pleocitosis (5 a 30 células/mm³), la glucosa es normal, con elevación moderada de las proteínas (menos de 100 mg/dL)⁹. Los estudios de imagen son de poca ayuda, pues los datos sobre su presentación imagenológica son escasos. Se ha descrito que en la imagen por resonancia magnética hay cambios hiperintensos en T2W1 en el tallo cerebral, el hipocampo, el hipotálamo, en la materia blanca subcortical y en el área cortical. En la fase comatosa y en T1W1 hay lesiones incrementadas de contraste dentro del hipotálamo, los núcleos del tallo cerebral, medula espinal y las raíces de los nervios cervicales²⁷.

Tratamiento

En una región donde la rabia es un problema de salud pública, cualquier mordedura de animal tiene que ser considerada sospechosa y deben tomarse medidas de precaución. Por lo tanto, se debe reducir al mínimo la cantidad de virus inoculados. La herida debe limpiarse profundamente con jabón y agua por cinco minutos o cloróxido en dilución 1:20 o compuestos de amonio cuaternario (cloruro de benzalconio al 1 a 4%) que inactivan a

los virus. Se aplica algún desinfectante (p. ej. isodine o alcohol al 40-70%). Las heridas no se debe suturar ni aplicar vendaje compresivo y se administrar toxoide tetánico y/o antibiótico si es necesario^{8,28}.

La inmunización activa con vacuna antirrábica se preferentemente con la vacuna humana de células diploides (VHCD). Tan pronto como se pueda, tras la exposición se administran cinco dosis (régimen de "Essen") de 1 mL de VHCD vía intramuscular en la región deltoidea. Las dosis deben administrarse en 28 días, en los días 0, 3, 7, 14 y 28. La OMS también recomienda un ciclo de 21 y de 90 días. La mujer embarazada en riesgo también puede recibir la vacunación^{8,28}. Si se utiliza vacuna tipo Fuenzalida y con exposición leve, se aplicarán 14 dosis de 1 mL, una diariamente, por vía subcutánea⁹. Si la persona ha sido vacunada previamente contra la rabia, se aplica dos vacunas en los días 0 y 3, y sin inmunoglobulina agregada¹⁰.

Cuando la mordedura está en la cara o las manos o hay heridas múltiples, se debe aplicar la vacuna, mas inmunización pasiva con inmunoglobulina o suero heterólogo⁹. La inmunización pasiva con suero antirrábico se realiza aplicando inmunoglobulina antirrábica humana (IGRH) (20 unidades/ Kg de peso, 50% infiltrado localmente en la herida, resto I.M. en glúteo) o antisuero equino (40 unidades/Kg de peso, 50% se infiltra en la herida y el otro 50% en glúteo)⁸.

Prevención

Es recomendable vacunar a los gatos y perros domésticos. La vacuna antirrábica, bien conservada y de buena calidad, deberá ser aplicada bajo la supervisión de un veterinario competente. En las áreas donde haya murciélagos hematófagos, es recomendable vacunar al ganado. La inmunización de los animales silvestres es efectiva, con el uso de las nuevas vacunas orales. Después de cuatro años de vacunación, en Bélgica se erradicó la rabia de los zorros; del mismo modo, se podría usar para los perros silvestres o callejeros⁹.

La vacunación pre-exposición debe aplicarse a los espeleólogos, veterinarios, laboratoristas y oficiales de control de animales que manejan virus rábico, personas en contacto cercano con murciélagos o fauna silvestre. Se recomienda aplicarles tres dosis, los días 0, 7 y 21 o 28 por vía intramuscular 1 mL/ o por vía intradérmica 0.1 mL, con refuerzos cada dos a tres años. No es recomendable tener en el hogar carnívoros silvestres, ni se deben adoptar de la calle cachorros o perros que no estén inmunizados contra la rabia⁹.

Cuando el animal permanece 10 días sin enfermarse, no hay necesidad de aplicar la vacuna. Si el animal bajo vigilancia presenta síntomas de rabia, debe sacrificarse y analizarse. Si en el frotis del encéfalo o examen histopatológico se confirma el diagnóstico de rabia, hay tiempo suficiente para empezar la vacunación.

Pronóstico

La rabia sin profilaxis pre y/o post-exposición es invariablemente mortal. Sin embargo, en Estados Unidos, se trató una niña de 15 años en el 2004 con rabia clínica en forma exitosa, siendo el primer caso de supervivencia a la rabia. El tratamiento consistió en un coma inducido por 7 días, ventilación mecánica, ribavirina intravenosa y medidas de soporte. El propósito del coma fue suprimir temporalmente la función cerebral y permitir a la inmunidad natural atacar el virus²⁹. Durante el tratamiento fue utilizada la ketamina, la cual ha sido recomendada casos con ese¹⁵. Además de sus efectos sedantes y analgésicos, la ketamina puede inhibir la transcripción del genoma del virus de la rabia¹⁸.

Este caso es el sexto conocido de recuperación humana tras infección por rabia. Sin embargo, es único porque la paciente no recibió profilaxis contra la rabia antes o después de la aparición de la enfermedad. Los cinco pacientes previos que sobrevivieron fueron vacunados previamente o recibieron alguna forma de profilaxis post-exposición antes de la aparición de la enfermedad. Solo uno de los cinco pacientes se recuperó sin secuelas neurológicas³⁰. Con todo, aún hay escepticismo en la comunidad médica con el uso del coma terapéutico en el tratamiento de la rabia, y su papel aún debe ser completamente dilucidado¹⁵.

El contraste del cine y la realidad

En *Soy leyenda*, se presenta el virus Krippin, virus sintético producido a partir de la modificación genética del virus del sarampión. Las únicas relaciones entre el virus Krippin y el virus del sarampión son que éste último sirvió para crearlo, y la forma de contagio inicial del virus Krippin. El virus del sarampión y el virus Krippin pueden transmitirse por vía aérea. En adelante, el virus Krippin tiene mayor semejanza con el virus rábico que con el virus del sarampión.

La primera semejanza viene con una de las formas de transmisión del virus, que es mediante la mordedura de algún enfermo. En el virus Krippin puede ser un animal susceptible (rata, perro, humano), mientras que para la rabia hay diversos mamíferos (murciélago, perro,

gato, zorro, coyote, etc.). El período de incubación es sumamente inverosímil: 12 a 48 hrs, incluso más rápido en animales. En la rabia, se requieren al menos 20 días, que es el tiempo requerido para que el virus viaje centrípetamente desde la periferia al SNC. Por lo tanto, el virus Krippin viaja en los axones neuronales (suponiendo que ése sea su medio de transporte) unas 10 a 40 veces más rápido que el virus rábico. También se supone que afecta el SNC, debido a que el afectado presenta alteraciones en el comportamiento, además de la implicación de la piel y las glándulas adrenales.

En su forma furiosa, el virus rábico produce agitación, hiperactividad, desorientación y alucinaciones en el enfermo, desencadenados por estímulos visuales, auditivos y táctiles. A este cuadro se intercalan periodos de calma y lucidez. En el virus Krippin, la agitación e irritabilidad es constante y solo disminuye en el día, cuando los infectados se resguardan de la radiación ultravioleta de la luz solar. La mayoría de los infectados por virus Krippin murieron, con unos cuantos sobrevivientes vivos que permanecen permanentemente afectados. No mueren por la infección ni parece haber progresión de la enfermedad. En la rabia, el destino final es hacia la muerte en la totalidad de los afectados.

Aunque no hay lesiones neuronales de importancia en la rabia, si parece haber alteración en algunos neurotransmisores, con alteración del metabolismo neuronal y finalmente agotamiento de las reservas metabólicas. Cosa contraria en la infección por el virus Krippin, donde se mantiene un estado de hipermetabolismo (manifestado con la fiebre, la taquicardia y la taquipnea) a fin de brindarles fuerza y rapidez a las criaturas infectadas. Esto no resulta lógico, pues un estado así tendería a agotar al organismo y conducirlo más rápidamente a la muerte. En la rabia puede haber una respiración e hiperventilación, pero éstas están relacionadas con un mioclonus respiratorio que interrumpe una respiración rítmica.

En los infectados vivos por virus Krippin, todos parecen manifestarse igual. En la rabia también existe un cuadro que afecta a un tercio de los aquejados, que es la rabia paralítica. No se observa en la película la evolución a largo plazo de la infección por virus Krippin, pero puede suponerse que los infectados permanecen vivos por mucho tiempo, incluso años. En la rabia, la muerte sobreviene después del estado de coma que aparece al final del período neurológico, lo cual ocurre en un par de semanas.

El diagnóstico evidentemente clínico en el virus Krippin, en la rabia es clínico y laboratorial, con diferen-

tes opciones. No hay tratamiento adecuado una vez instaurada la rabia clínica (salvo casos anecdóticos). En *Soy leyenda* se hace mención al final sobre una cura encontrada finalmente por el Dr. Neville. Sin embargo, pareciera tratarse más de un suero hiperinmune que un verdadero antídoto. De ser más real, no habría realmente una cura para estos enfermos, sino únicamente medidas de profilaxis (vacunas, suero hiperinmune). El pronóstico es malo para la rabia clínica, pues es mortal invariablemente, pero en la película los infectados son mantenidos vivos a fin de preservar la trama.

En la rabia, tras la mordedura de algún animal sospechoso o con rabia hay opciones de tratamiento (limpieza de la herida, vacuna, inmunoglobulina, etc.) que evitan adecuadamente el desarrollo de la rabia. No existe esa opción con el virus Krippin pues todo mordido es transformado. La inmunidad natural frente al virus Krippin de cierta porción de la población podría compensarse en la rabia con la aplicación de vacunas que protegen a sujetos expuestos al virus rábico.

Conclusiones

Como observamos, el cine lleva más allá una enfermedad que por sí sola es sumamente terrible. A fin de lograr un mayor impacto, acelera al máximo períodos de incubación, mantiene vivos organismos en constante hipermetabolismo y agrega debilidades incoherentes como la susceptibilidad a la radiación ultravioleta.

Con la revisión de este artículo se pretende recordar a la rabia mediante la asociación con las imágenes ficticias de la película *Soy leyenda*. Hemos revisado lo poco real que es esta infección imaginaria en lo referente a su período de incubación, sus manifestaciones clínicas, su evolución, su prevención y su tratamiento. Tras la lectura del presente artículo se espera que puedan mantenerse en la memoria estos contrastes y recordar datos de la rabia, una enfermedad real y aún presente en la actualidad.

Referencias

1. Soy leyenda (película). Wikipedia. Consultado el 5 de septiembre de 2013. Disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/Soy_leyenda_\(pel%C3%ADcula\)](http://es.wikipedia.org/wiki/Soy_leyenda_(pel%C3%ADcula))
2. Sánchez M. Bioseguridad y armas biológicas: *La amenaza de Andrómeda* (1971). *Rev Med Cine* 2011; 7: 15-20.
3. Camacho Aguilera JF. *Epidemia*: Un repaso a la fiebre hemorrágica por Ébola. *Rev Med Cine* 2013; 9: 70-81.
4. García Sánchez JE, García Sánchez E. Realidad y realismo de la medicina en el cine. *Rev Med Cine* 2007; 3: 127-8.
5. Moratal Ibañez LM, Bertilotti L, Debenedetti S, Degrossi C, Aldana MH. Aplicación del cine como estrategia didáctica para la enseñanza de la investigación científica. *Rev Med Cine* 2010; 6: 24-8.

6. Krippin Virus. I Am Legend Wiki. Consultado el 5 de septiembre de 2013. Disponible en: http://imlegend.wikia.com/wiki/Krippin_Virus
7. Krippin Virus. Zombiepedia. Consultado el 5 de septiembre de 2013. Disponible en: http://zombie.wikia.com/wiki/Krippin_Virus
8. Llamas LL, Orozco PE. Rabia: Infección viral del sistema nervioso central. Rev Mex Neuroci 2009; 10: 212-9.
9. Carrada-Bravo T. Rabia: Visión nueva de un mal milenar. Rev Mex Patol Clin 2004; 51: 153-166.
10. Wyatt J. Rabies—Update on a global disease. Pediatric Infect Dis J 2007; 26: 351-2.
11. Wilck M, Fishman JA. The challenges of infection in transplantation: Donor-derived infections. Curr Opin Organ Transplant 2005; 10: 301-6.
12. Bonattia H, Sawyera R, Dicksonb RC, Razonablec R, Schmitta T, Mendezb J, et al. Transmission of viral disease to the recipient through the donor liver. Curr Opin Organ Transplant 2007; 12: 231-41.
13. Adedeji AO, Okonko IO, Eyarefe OD, Adedeji OB, Babalola ET, Ojezele MO, et al. An overview of rabies – History, epidemiology, control and possible elimination. Afr J Microbiol Res 2010; 4: 2327-38.
14. David D, Yakobson BA. Review article: Dogs serve as a reservoir and transmit rabies in Israel. Is history repeating itself? Israel J Vet Med 2011; 66: 3-8.
15. Jakson AC. Rabies: New insights into pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol 2006; 19: 267-70.
16. ICTV/International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2012 Release. Consultado el 5 de septiembre de 2013. Disponible en: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2012&bhcp=1>
17. Arai YT, Kuzmin IV, Kameoka Y, Botvinkin AD. New Lyssavirus genotype from the lesser mouse-eared bat (*Nyctis blythi*), Kyrgyzstan. Emerg Infect Dis 2003; 9: 333-7.
18. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. Lancet 2004; 363: 959-69.
19. Botvinkin AD, Poleschuk EM, Kuzmin IV, Borisova TI, Gazaryan SV, Yager P, et al. Novel Lyssaviruses isolated from bats in Russia. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1623-5.
20. Freuling CM, Beer M, Conraths FJ, Finke S, Hoffmann B, Keller B, et al. Novel Lyssavirus in Natterer's bat, Germany. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1519-22.
21. Marston DA, Horton DL, Ngeleja C, Hampson K, McElhinney LM, Banyard AC, et al. Ikoma Lyssavirus, highly divergent novel Lyssavirus in an african civet. Emerg Infect Dis 2012; 18: 664-7.
22. Aréchiga CN, Vázquez MS, Berciano KM, Nicolás O, Aznar LC, Juste J, et al. Novel Lyssavirus in bat, Spain. Emerg Infect Dis 2013; 19: 793-5.
23. Cunha EMS, Nassar AFC, Lara MCCSH, Villalobos ECM, Sato G, Kobayashi Y, et al. Pathogenicity of different rabies virus isolates and protection test in vaccinated mice. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2010; 52: 231-5.
24. Han MH, Zunt JR. Neurologic aspects of infections in international travelers. The Neurologist 2005; 11: 30-44.
25. Romero JR, Newland JG. Diagnosis of viral encephalitides: Zoonotic-associated viruses. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 741-2.
26. Warrell MJ. Emerging aspects of rabies infection: With a special emphasis on children. Curr
27. Maschke M, Kastrup O, Forsting M, Diener HC. Update on neuroimaging in factitious central nervous system disease. Curr Opin Neurol 2004; 17: 475-80.
28. Wyand WB. Reducing the risk of rabies. Nursing 2003; 33: 20.
29. Goldrick BA. Human rabies: Unusual cases shine the spotlight on an old disease. Am J Nursing 2005; 105: 31-3.
30. Willoughby RE, Dhonau HL, Cappozzo DL, Kazmierczak JJ, Rupprecht CE, Newman AP. Recovery of a patient from clinical rabies—Wisconsin, 2004. Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 1171-3.



José Francisco Camacho Aguilera. Cirujano General, egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, y postgrado en Hospital General Tijuana (avalado por Universidad Autónoma de Baja California). Actualmente laborando en Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Querétaro, México.