

Tratamiento de la rabia humana -- 2019

Rodney Willoughby MD

Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA

rewillou@mcw.edu

La rabia es la zoonosis mundial más importante

Se estima 70.000 muertes humanas al año

Avances sustanciales en el control de la rabia canina en las Américas

La rabia de murciélagos y de la vida silvestre mantendrán la rabia en perpétuo

1. Mejoras en la profilaxis post-exposición (PPE)
2. La rabia NO ES 100% fatal
3. 2 rabias abortivas
4. Una sola rabia clínica
5. 2 grupos de sobrevivientes
6. 3 filogenias prácticas
7. Desafíos logísticos y monitores de cabecera
8. Vacunas veterinarias son mejores que las humanas
9. Favipiravir

PPE es un testimonio del genio de Louis Pasteur

El período de incubación de la rabia es de 1-3 meses

La vacunación produce una respuesta inmunitaria protectora dentro de 10-14 días



Las vacunas humanas son inactivadas y producidas por el cultivo celular

100% de eficacia desde 1970, *cuando se administran con IGAR*

Seguras y con reacciones muy bajas



Pueden formar parte de las inmunizaciones infantiles de rutina

Utilizados como controles durante ensayos de las vacunas contra el paludismo



Recomendado para las poblaciones remotas (el ártico, la amazonía)

Rupprecht CR (2004) NEJM 351:2626; Pengsaa K (2009) PIDJ 28:335;
Bejon P (2008) NEJM 359: 2521; WHO Expert Cons Rabies, 3rd Rep #1021 (2018)

Las fallas de profilaxis son económicos y logísticos



Adaptaciones de la OMS en 2018:

- matriz de riesgo de exposición
 - menos vacunas (1-1-1-1-0) y menos volumen por rutas intradérmicas
 - 7 días para completar la PPE 2-2-2-0-0 (ID)
 - *restricción del volumen de IGAR administrado, proporcionado al tamaño de la herida*
- 
- 

IGAR monoclonal está licenciada en la India

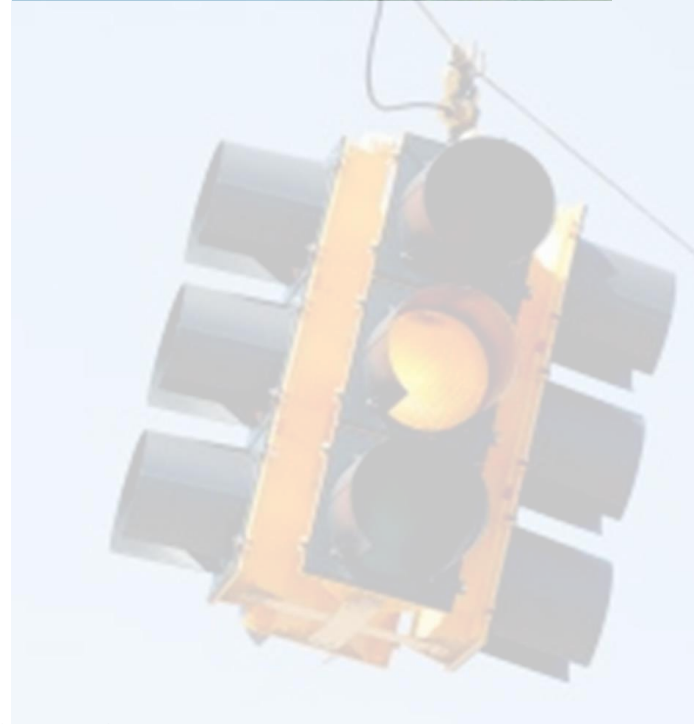
Profilaxis post-exposición (PPE)

La PPE completa (vacuna y IGAR juntos) ha mostrado 100% de eficacia desde 1970s

La PPE incompleta (sin IGAR) conduce a la rabia humana

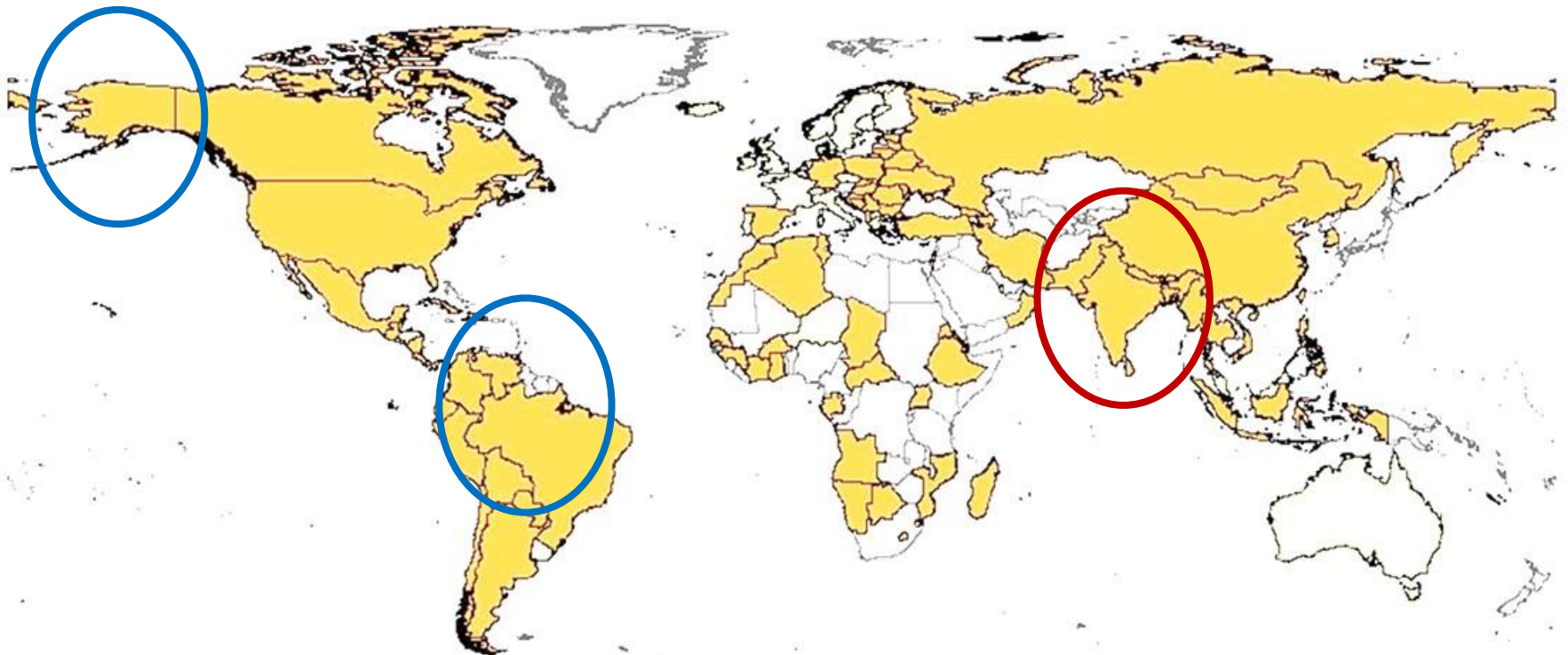
El virus progresa 20 cm/día a lo largo de los nervios

La respuesta de anticuerpos tarda entre 10 y 14 días en desarrollarse



La rabia humana NO ES 100% fatal

Al igual que otras especies, la supervivencia ocurre en forma rara pero medible



Follmann AH (1984) *Epidemiol Infect* 103: 137; Gilbert AT (2012) *AJTMH* 87: 206;
Mani RS (2019) *AJTMJ* 100: 165

Algunos sobrevivientes



La rabia abortiva

- Se refiere a la infección por el virus de la rabia que se controla localmente
- La protección contra la rabia también se puede lograr mediante inoculación oral, naturalmente o por vacunas recombinantes.
- Existen varios estudios serológicos de indígenas en zonas endémicas que muestran seroconversión sin enfermedad conocida.

La rabia aborta «polio-like»

El control inmunológico del virus de la rabia al nivel de la médula espinal causa una parálisis permanente

La rabia paralítica

La rabia paralítica es intermedia entre la rabia abortiva y la rabia furiosa, con encefalitis y muerte

La conducción axonal del virus es más lento

La respuesta inmune es más prominente

La rabia paralítica parece ser más común en la amazonía

Puede ser un sesgo -- una progresión más lenta permite viajar los afectados desde áreas remotas para ser diagnosticados y contados

La rabia furiosa (encefalítica)



- **MÉDICAMENTE VIOLENTO**, con signos orgánicos mapeados al sistema límbico
- **SIN CORRELACIONES ANATÓMICAS** (sin efecto citopático)
- **SIN RESPUESTA INMUNE** hasta el deceso
- **Períodos de lucidez**
- En nuestra experiencia, el coma ocurre 6-8 días después del ingreso y se correlaciona con vasoespasmo intracraneal generalizado
- La hidrofobia sugiere, pero **NO ES ESPECÍFICA** para la rabia

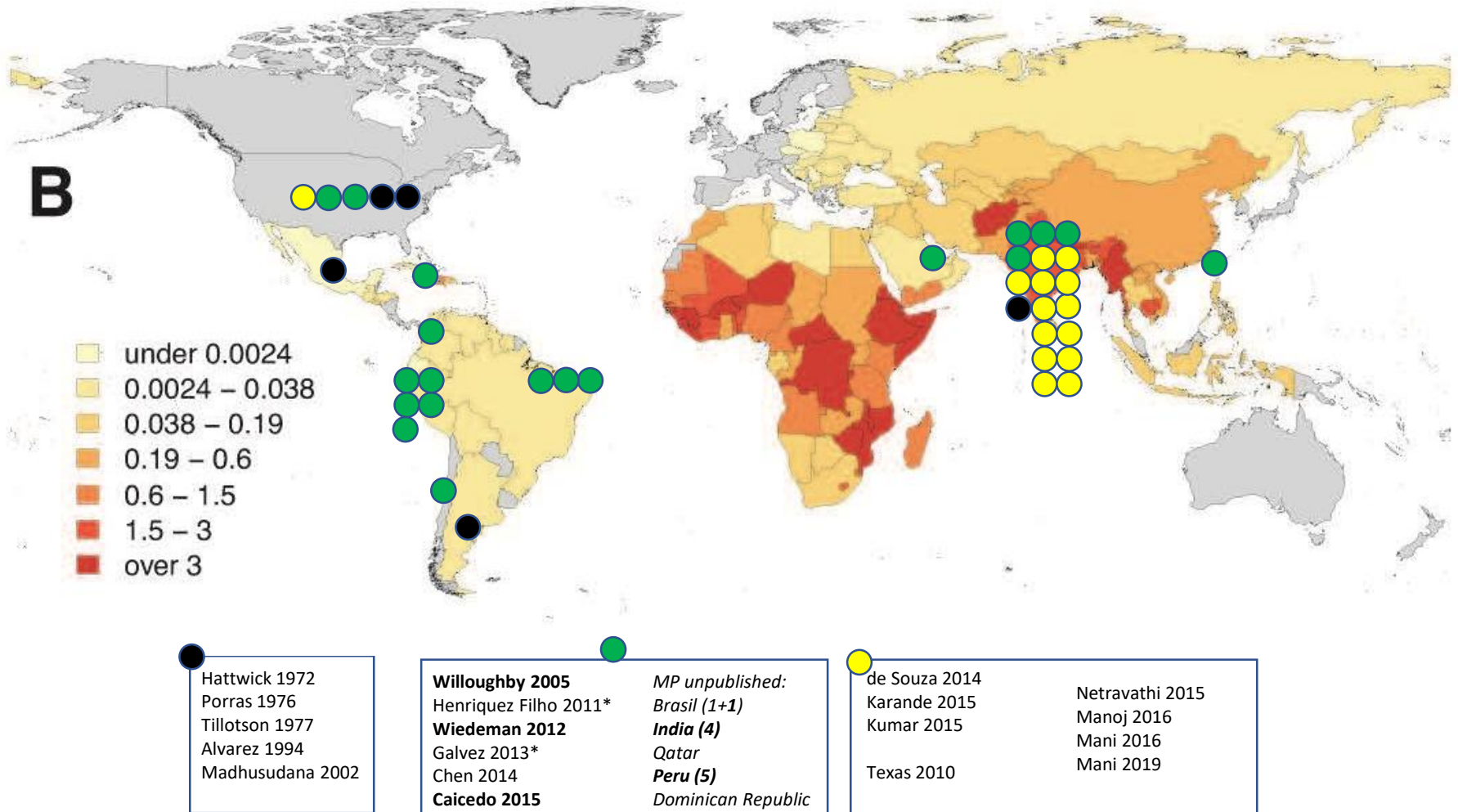
La rabia paralítica vs encefalítica

En nuestra experiencia y la de la Reeta Mani en la India, se trata de un diad artificial, útil en textos pero no clínicamente

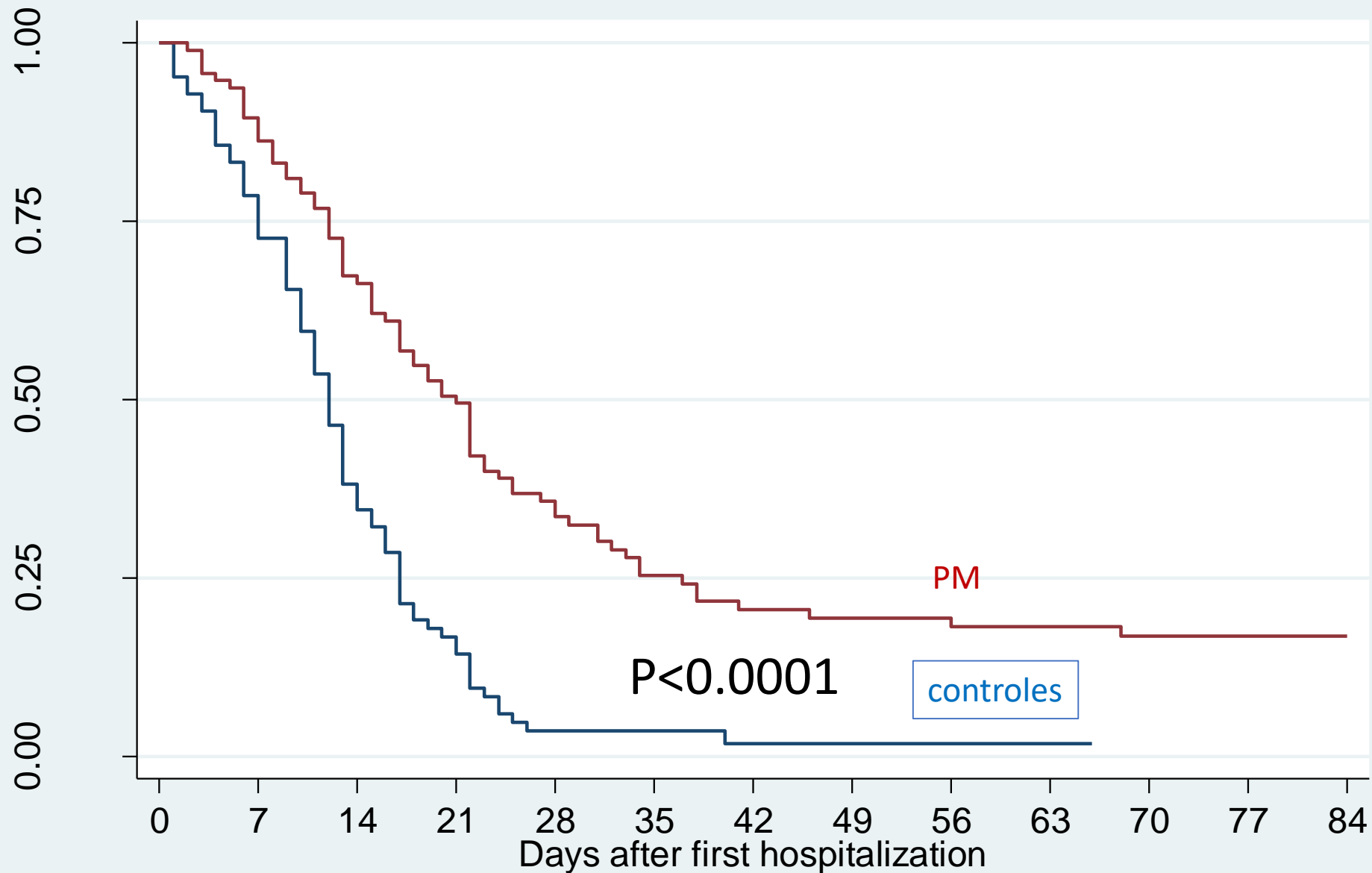
La forma paralítica se confunde con el síndrome de Guillain-Barré, el paludismo, o la encefalitis del Virus del Nilo occidental

La forma encefalítica se confunde con encefalitis autoinmune (NMDAR)

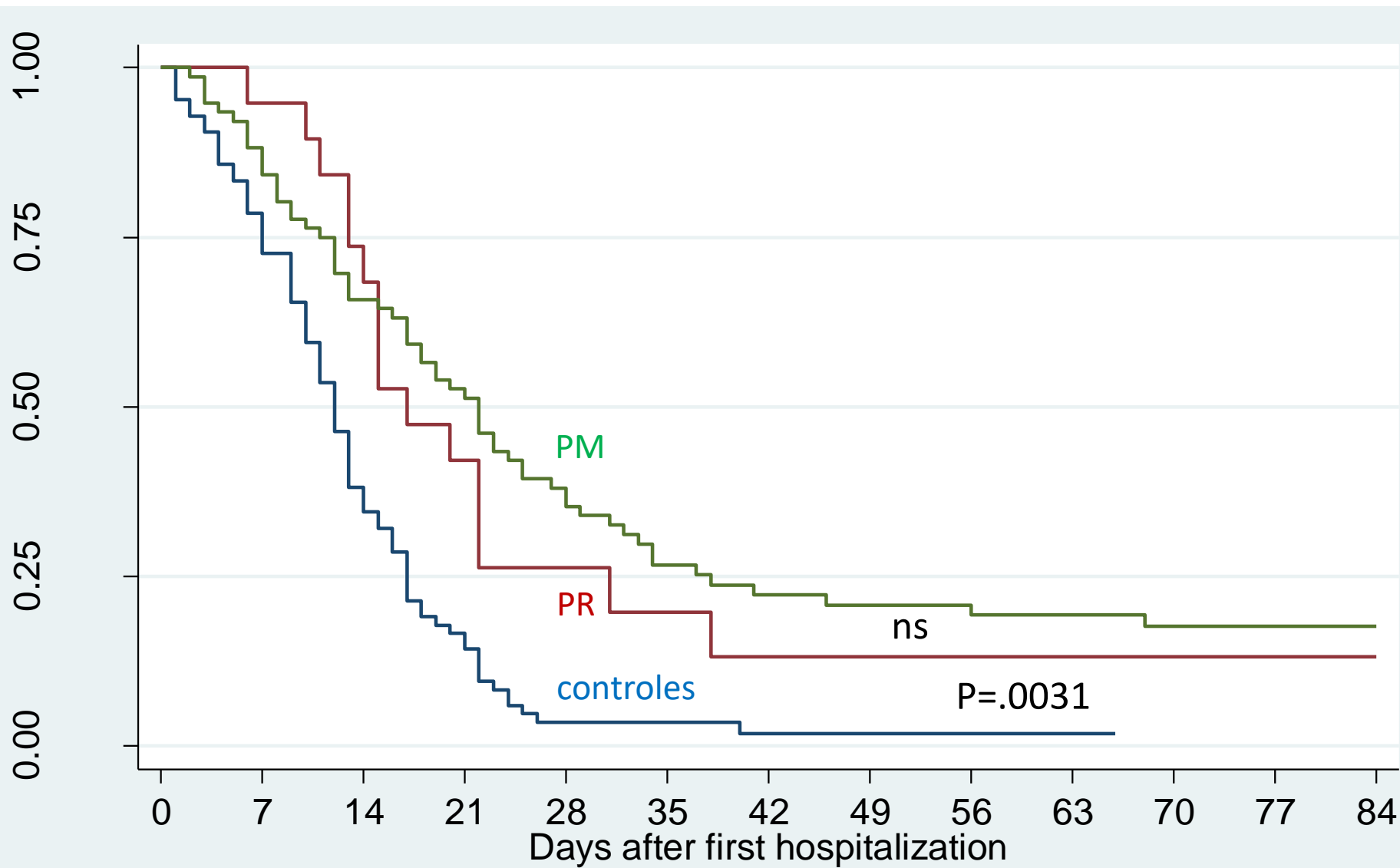
39 sobrevivientes de la rabia (confirmados por laboratorio)



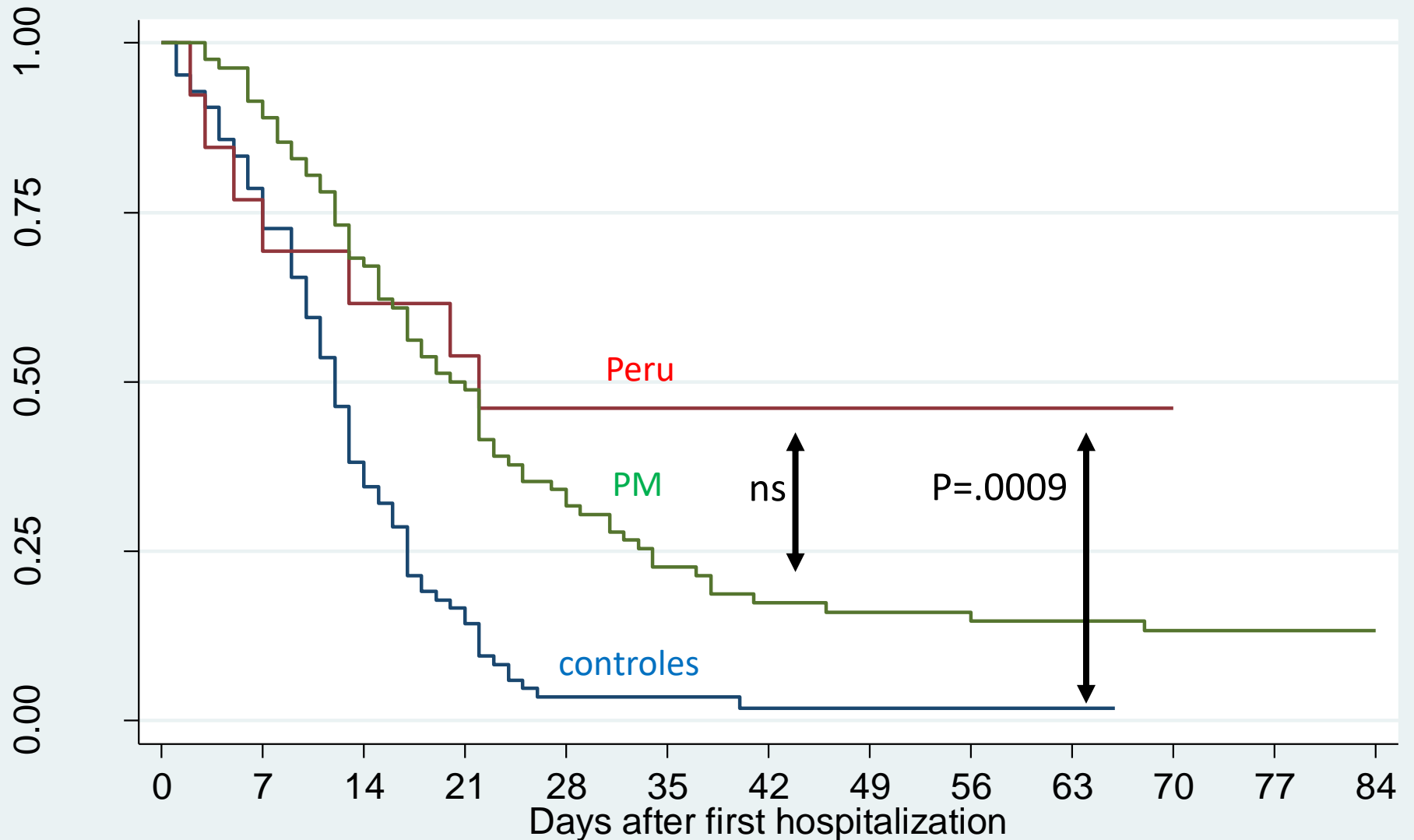
Protocolo de Milwaukee, versiones 1-6



Protocol de Recife (Brasil)



Protocolo de Milwaukee (Peru)



PPE administrado al ingreso o durante la rabia **NO ES EFICAZ**

La respuesta inmune a la vacuna llega tarde (10-14 días para desarrollarse)

En nuestra experiencia, IVIG, administrado para el síndrome de Guillain-Barré, retrasa el desarrollo de anticuerpos en el LCR y reduce los títulos

Administración de IGAR convierte la rabia furiosa a la forma paralítica

2 grupos de sobrevivientes: vacunados versus ingenuos



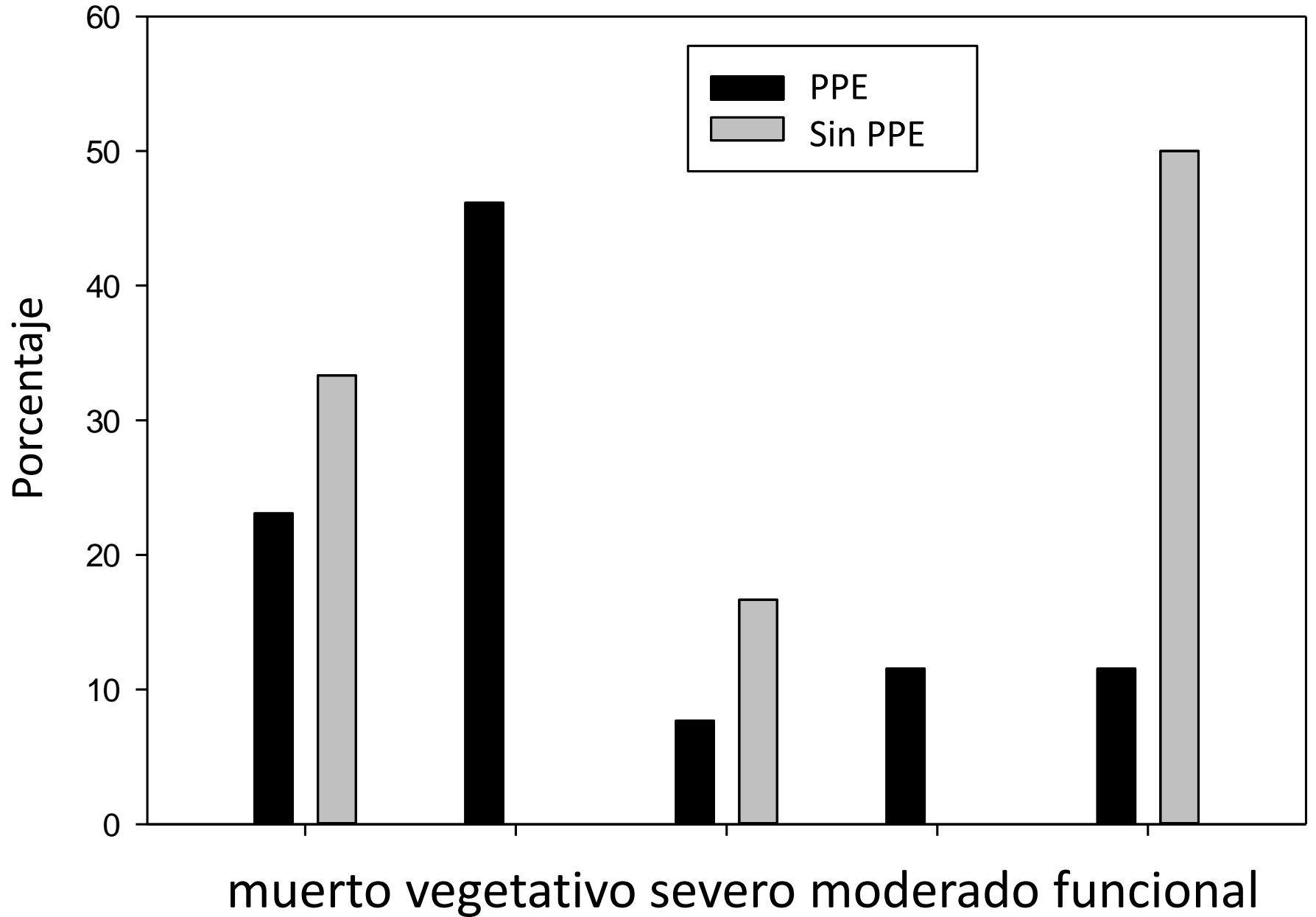
**Más pacientes vacunados sobrevivieron que
pacientes ingenuos**

Pero:

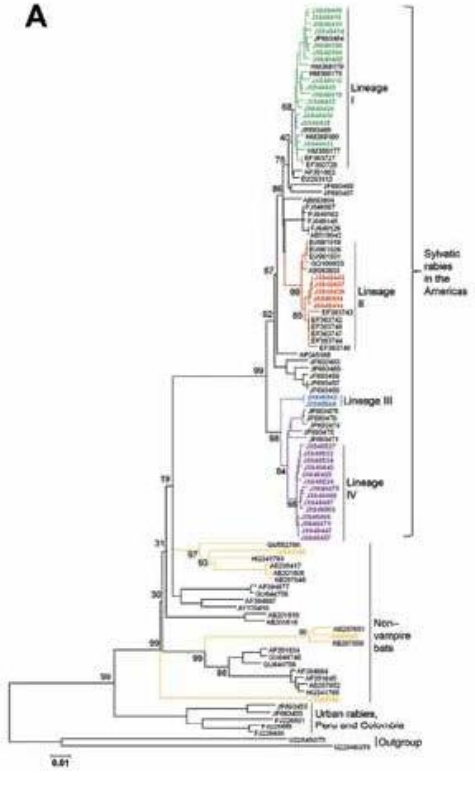
**75% de los sobrevivientes vacunados mostraron
daño en la materia blanca y espasticidad**

**En cambio, 50% de sobrevivientes ingenuos tienen
buena función**

Glasgow Outcome Score por PPE



A



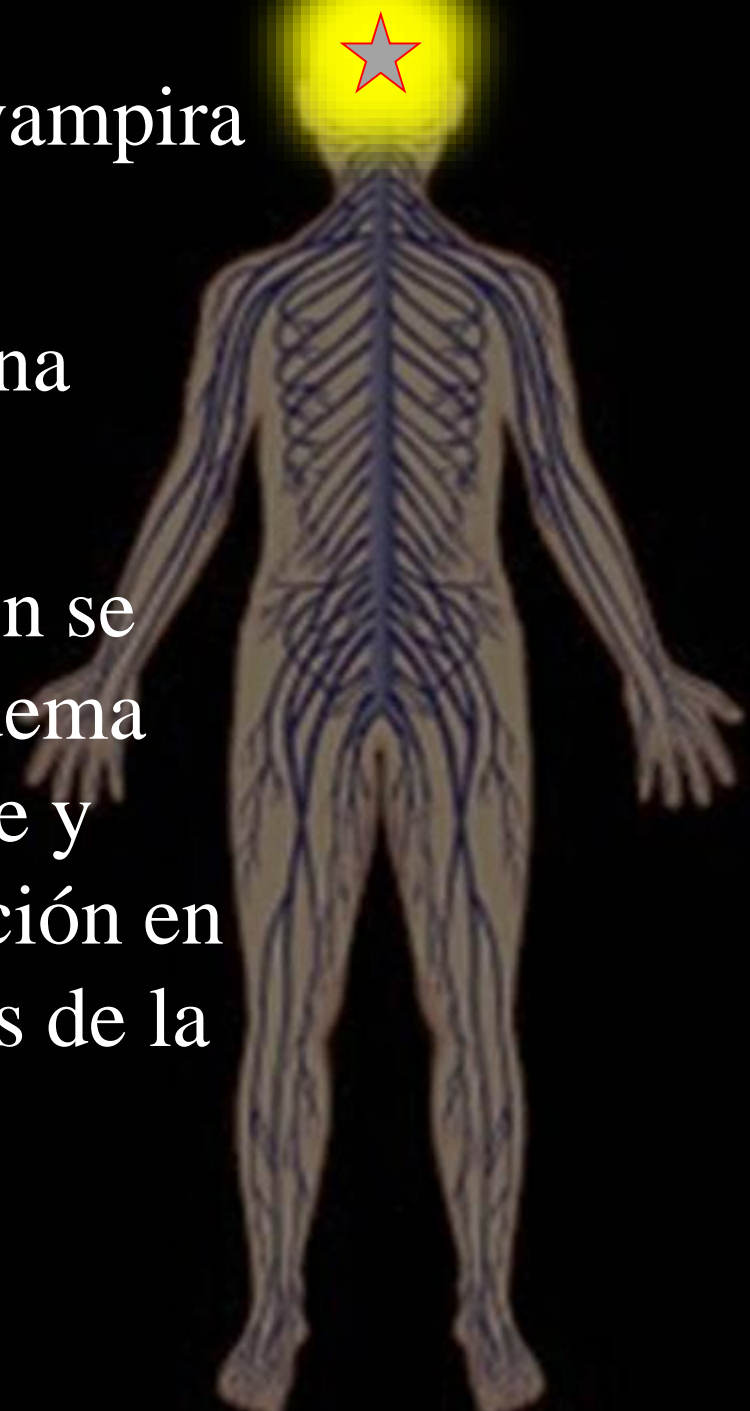
La rabia vampira



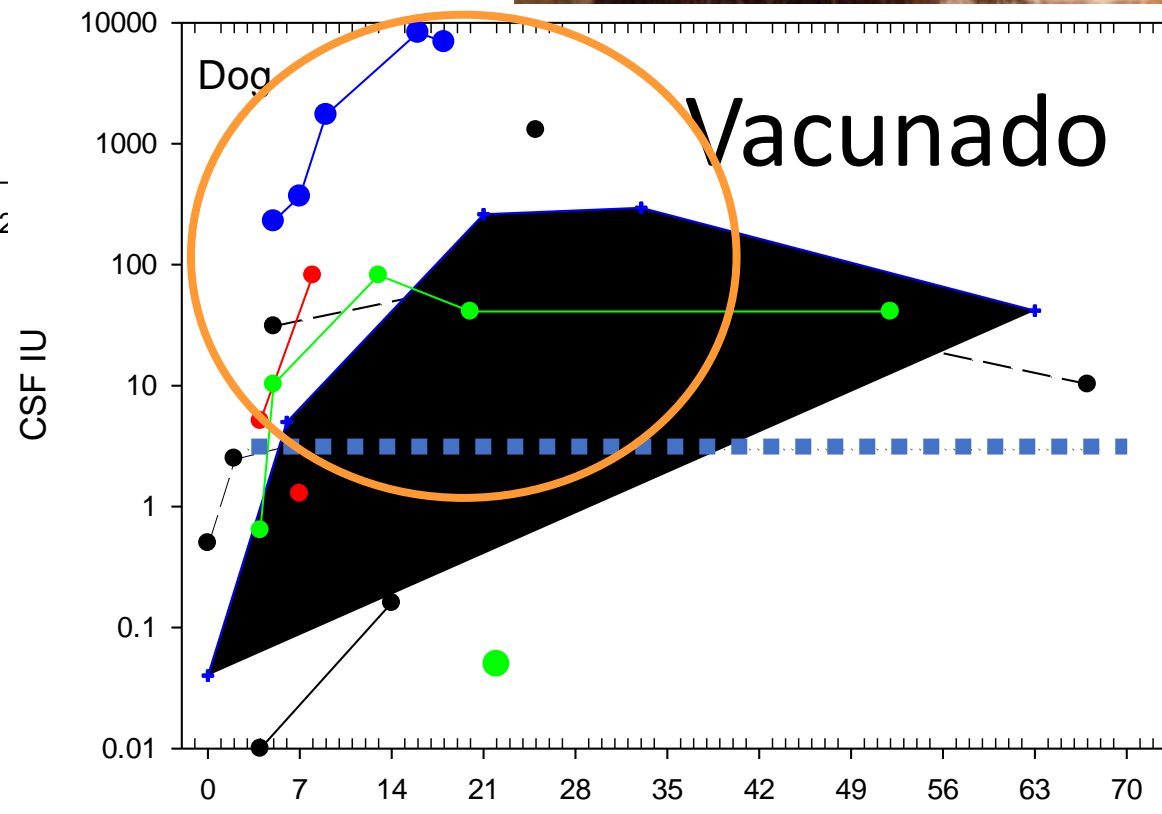
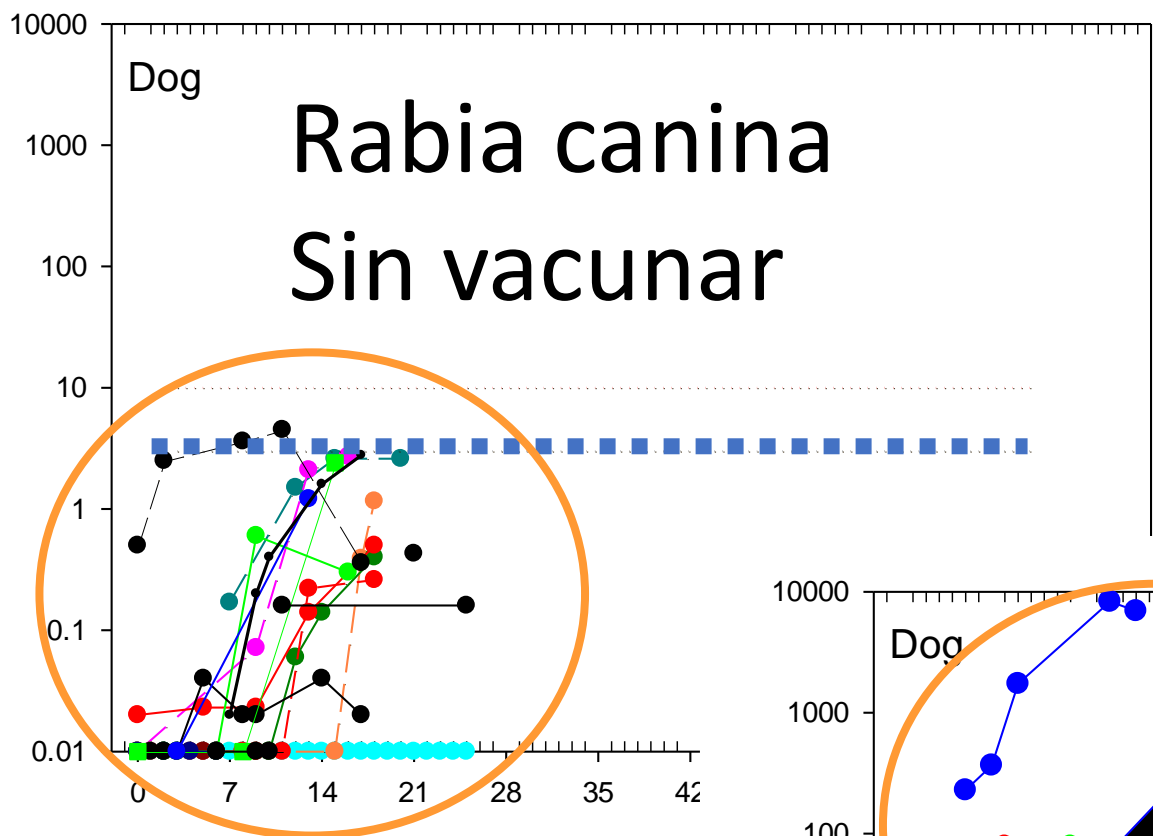
La rabia canina

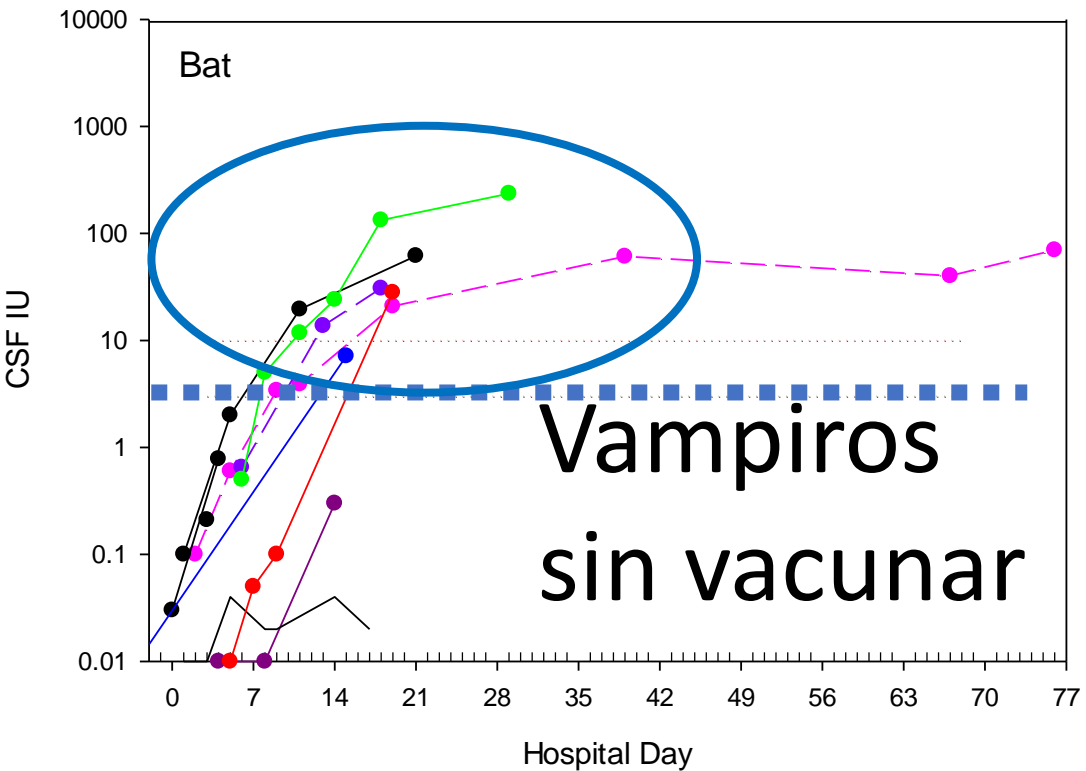


La vacunación se asocia con edema cerebral grave y desmielinización en ambas formas de la rabia



CSF IU

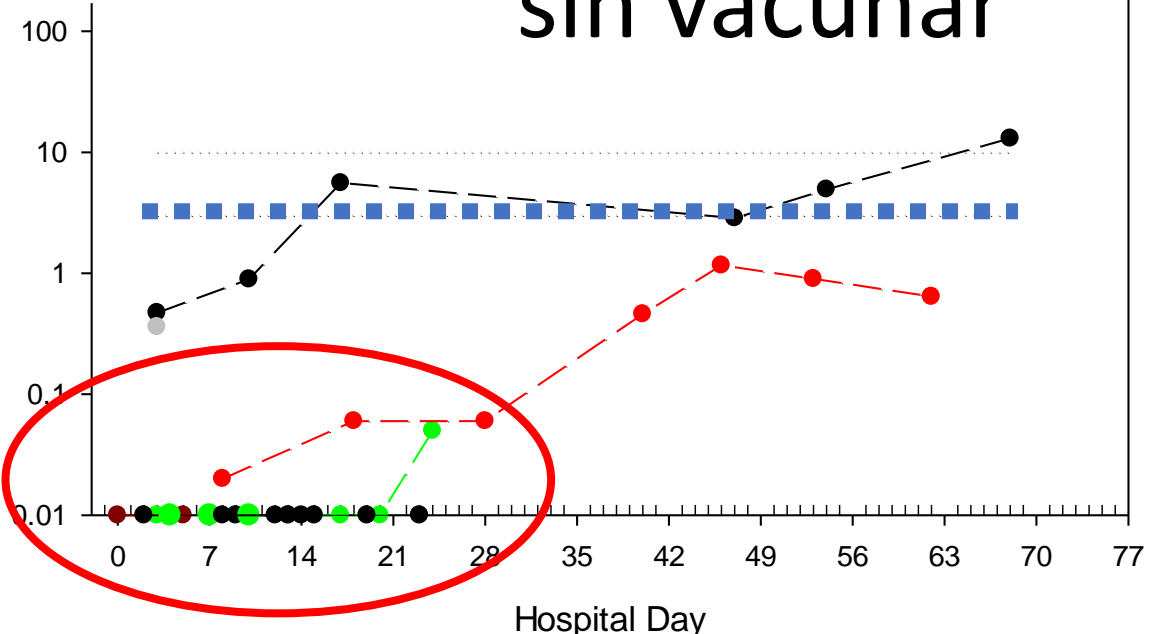
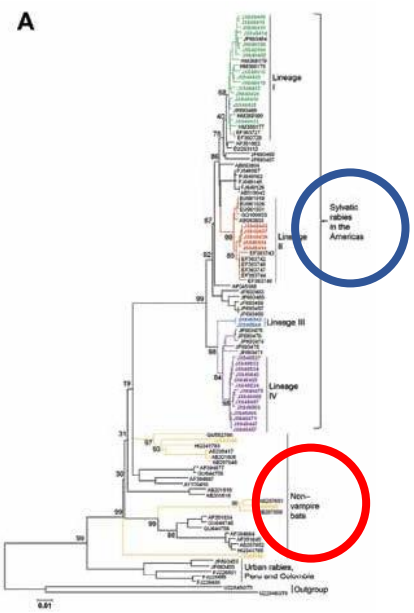




≠



Insectívoros sin vacunar



Desafios logísticos



Original Papers

Evaluation of Rapid Neutralizing Antibody Detection Test against Rabies Virus in Human Sera

Kieu Anh Thi Nguyen^{1,2*}, Thu Tuyet Nguyen¹, Dong Vinh Nguyen¹, Giang Chau Ngo¹, Cam Nhat Nguyen², Kentaro Yamada^{3,4}, Kazuko Noguchi³, Kamruddin Ahmed^{3,4}, Hanh Duc Hoang⁵ and Akira Nishizono³

Received 26 November, 2014 Accepted 4 March, 2015 Published online 14 March, 2015

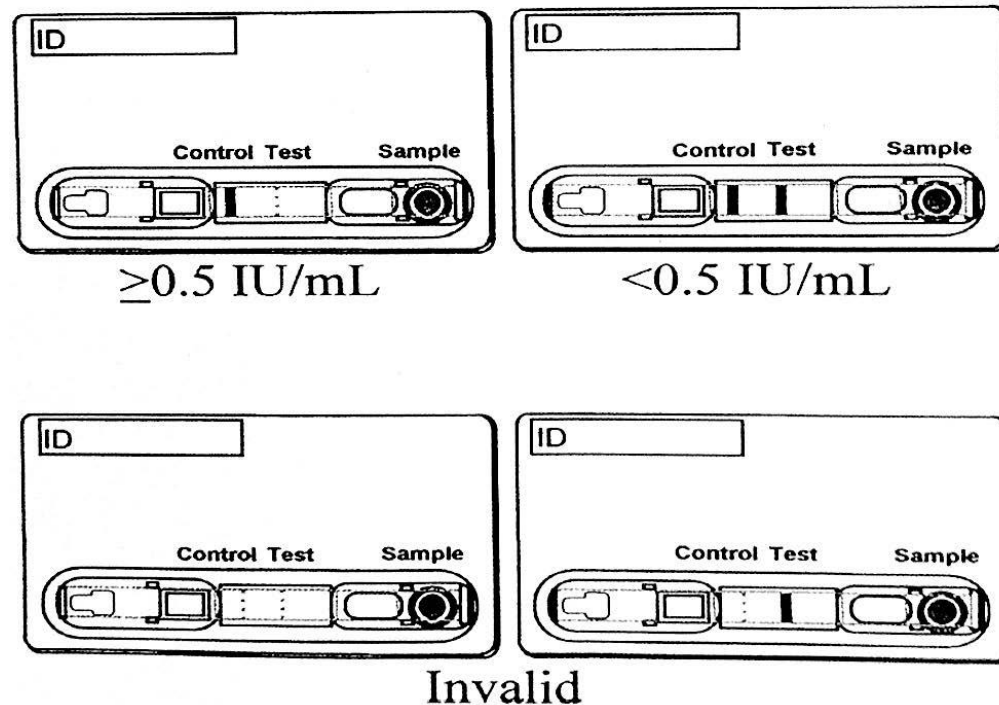


Fig. 1. Interpretation of RAPINA test



A method for simultaneous detection and identification of Brazilian dog- and vampire bat-related rabies virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay

Yasumasa Saitou^a, Yuki Kobayashi^{a,b}, Shinji Hirano^a, Nobuyuki Mochizuki^a, Takuya Itou^{a,*}, Fumio H. Ito^c, Takeo Sakai^a

^a Nihon University Veterinary Research Center, 1866 Kameino, Fujisawa, Kanagawa 252-0880, Japan

^b Center for Information Biology and DNA Data Bank of Japan, National Institute of Genetics, Yata 1111, Mishima, Shizuoka 411-8540, Japan

^c Department of Preventive Veterinary Medicine and Animal Health, Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny, University of São Paulo, Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87, Cidade Universitária, São Paulo 05508-000, Brazil



- +

Vacunas antirábicas



Las vacunas humanas inactivadas se derivan directamente de virus adaptados en el siglo XIX

Las vacunas no generan anticuerpos en el LCR

Las vacunas causan complicaciones durante tratamiento

El desarrollo de vacunas animales es del siglo XXI: recombinantes y vivos-atenuados

Productos farmacéuticos: favipiravir

Medicamento oral autorizado en Japón para influenza A resistente; activo contra el virus ébola

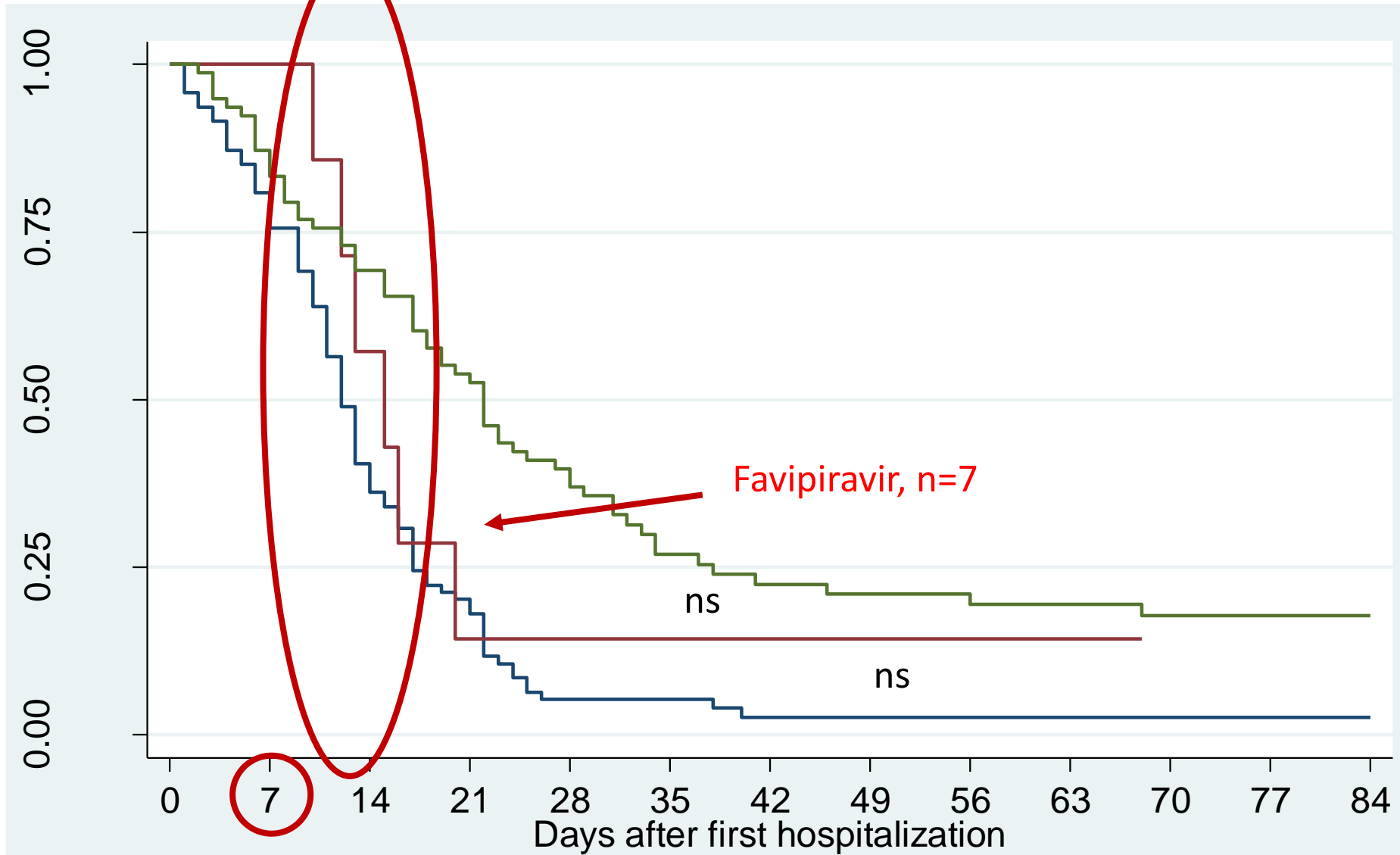
Farmacocinética del SNC aún desconocida

Administrado a 7 pacientes para uso compasivo

No hay diferencia en la sobrevivencia (pocos casos)

Tono simpático y parasimpático está mantenido

Favipiravir + Protocolo de Milwaukee



1. Mejoras en la profilaxis post-exposición (PPE)
2. La rabia NO ES 100% fatal
3. 2 rabias abortivas
4. Una sola rabia clínica
5. 2 grupos de sobrevivientes
6. 3 filogenias prácticas
7. Desafíos logísticos y monitores de cabecera
8. Vacunas veterinarias son mejores que las humanas
9. Favipiravir



¡Continuemos la lucha!