

11227

72
29.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO**

"LA RAZA"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**ENCEFALOMIELITIS RABICA HUMANA:
ESTUDIO CLINICO Y ANATOMOPATO-
LOGICO DE 10 CASOS ATIPICOS.**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :

DR. JORGE SANCHEZ RUBIO



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAGS.
INTRODUCCION.....	1
CAPITULO I	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
I.1 Justificación.....	4
I.2 Objetivo.....	6
I.3 Hipótesis.....	6
CAPITULO II.....	7
MARCO DE REFERENCIA.....	7
II.1 Antecedentes Históricos.....	8
II.2 Estado Actual del Problema.....	12
CAPITULO III.....	15
MATERIAL Y METODO	16
CAPITULO IV.....	18
RESULTADOS.....	19
CAPITULO V.....	26
V.1 Discusión.....	27
V.2 Bibliografía.....	31
V.3 Tablas.....	34

ENCEFALOMIELITIS RÁBICA HUMANA: Estudio Clínico y Anato-
tomopatológico de 10 casos Atípicos.

I N T R O D U C C I O N

La Encefalomiелitis Rábica Humana es una de las enferme-
dades más antiguamente registradas en el Viejo Mundo, y aparen-
temente la hidrofobia no había ocurrido en el Nuevo Mundo an-
tes de la colonización española. Su morbilidad es relativamen-
te baja, pero su mortalidad alcanza casi al 100% de los casos_
en países desarrollados, y en nuestro medio su curso, hasta la
fecha, continúa considerándose invariablemente fatal.

En esta revisión de 10 casos atípicos de Encefalomiелitis Rábica seleccionada de los archivos del Departamento de -
Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro_
Médico Nacional "La Raza", se muestran los datos clínicos y ha-
llazgos neuropatológicos poco comunes que hacen de esta serie_
aunque pequeña, la primera publicada en nuestro medio, estudia-
da en un lapso relativamente corto y proveniente de un solo -
centro hospitalario. En la discusión se analizan los datos de-
mográficos, aspectos clínicos y en forma breve se explican los_
mecanismos patogénicos de la invasión viral y su traducción -
clínica.

Finalmente se mencionan algunos aspectos relacionados con
el Programa Nacional de Erradicación de la Rabia Urbana.

C A P I T U L O I
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, la Rabia Humana constituye un grave problema sanitario. A pesar de los numerosos estudios que se han realizado sobre la fisiopatología^{1,2} y anatomo-clínicos^{3,4,5}, la Encefalomiелitis Rábica presenta muchos aspectos que han sido analizados parcialmente y otros continúan en controversia.

Durante los diez años de servicio del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se han sometido a estudio múltiples casos de Encefalomiелitis Rábica con existencia de lesiones severas en sitios poco habituales que podrían tener relación con un cuadro clínico de gravedad extrema. Así por ejemplo se tienen casos de Encefalomiелitis con numerosos cuerpos de inclusión en neuronas de estructuras que habitualmente no los presentan, en otros se han observado pocas lesiones encefálicas o por el contrario las lesiones son de grado severo con lesiones necróticas de estructuras atípicas. Hasta el momento es sabido que la presencia de cuerpos de Negri y la distribución de las lesiones inflamatorias es muy característica en la rabia y no se conoce entidad viral que se semeje.

En los estudios anatomopatológicos publicados se mencionan los hallazgos en las estructuras más comúnmente afectadas del sistema nervioso, existiendo otros hallazgos que por su baja frecuencia no se han descrito ni se ha analizado su correlación clínica.

J U S T I F I C A C I O N

La Rabia se presenta en todos los continentes con excepción de la mayor parte de Oceanía. En la actualidad, varios países están libres de la infección con el advenimiento de métodos de diagnóstico altamente sensibles ^{6,7,8} y medidas profilácticas adecuadas ^{9,10}, entre ellos Uruguay, Barbados y Jamaica y varias otras islas del Caribe en las Américas; Japón en Asia; - varios países escandinavos, Irlanda, Gran Bretaña, Países Bajos, Bulgaria, España y Portugal en Europa (Organización Mundial de la Salud, 1982). En el decenio de 1970-1979, en las Américas -- ocurrieron 2796 caso de Rabia Humana, es decir un promedio de - 280 por año. El 65% del total de casos se registró en dos países, Brasil y México.¹¹

En el Hospital General de México de la Secretaría de Salud, que refleja las condiciones de Salud Pública del país - se pudo constatar la magnitud del problema. En un período de - ocho años (1970-1977) se autopsiaron 52 sujetos con rabia, que -- constituyó la serie más numerosa del mundo, estudiada en un lapso de tiempo relativamente corto.⁴

En 1988 la Organización Panamericana de la Salud llevó a - cabo la VI Reunión Interpaíses sobre el control de la rabia en - México, donde se informó la situación en su frontera sur: En - las jurisdiccionales de Tenosique y Balancán en el estado de Tabasco y la de Escárcega en el estado de Campeche llevan más de --

cinco años sin casos de Rabia Humana y por los pocos casos reportados en animales, se puede pensar que el problema es menor. Aspectos contrastantes se observaron en la zona limítrofe con Guatemala identificando plenamente un área, que comprende las jurisdicciones sanitarias de Comitán, Palenque, Motozintla y Tapachula en el estado de Chiapas en las que en los últimos cinco años ocurrieron diez defunciones humanas por rabia y un número importante de casos de rabia animal.¹²

Actualmente en México, La Rabia Humana constituye un grave problema e infiere un control deficiente de reservorios y transmisores. La importancia para la Salud Pública no radica en el número de casos relativamente reducido, sino en la alta letalidad, que alcanza casi el 100% de los enfermos, no obstante se ha tenido a través del tiempo, reportes de recuperación en algunos casos; los más documentados son los de Hattwick y Casimiro Porras.^{13,14} No menos importante es el impacto psíquico y emocional, el sufrimiento y la ansiedad de las personas mordidas ante el temor de contraer la enfermedad. También debe considerarse el daño económico por las horas/hombre, pérdidas en los tratamientos antirrábicos.

O B J E T I V O

El objetivo principal de este trabajo es el estudio de la naturaleza y distribución atípica de las lesiones en la Encefalomiелitis Rábica, fundamentalmente en el sistema nervioso central y su correlación con los datos clínicos.

H I P O T E S I S

Las lesiones inflamatorias y necróticas severas de estructuras poco habituales en la Encefalomiелitis Rábica se manifiestan a través de un cuadro clínico de extrema gravedad.

C A P I T U L O I I
M A R C O D E R E F E R E N C I A

ANTECEDENTES HISTORICOS

La encefalomiелitis Rábica Humana es una virosis aguda - del sistema nervioso central con alta letalidad. Fué la primera enfermedad considerada como trasmisible de los animales al hombre y existe registro histórico en el Código Babilónico de Esnhunna (23000 a.c.) donde se menciona su adquisición por mordedura de perro¹⁵.

Demócrito, 500 años antes de Jesucristo, y luego Aristóteles, describieron los síntomas. Celso describió con más precisión el aspecto clínico en el hombre; describe la hidrofobia, síntoma importante sobre el que llama la atención, resalta la naturaleza contagiosa de la enfermedad y preconiza como tratamiento la cauterización de las heridas²³.

En el siglo XV de nuestra era, ya el público conocía la existencia de la rabia canina en España e Inglaterra.

Se acepta que en América no existía la rabia canina antes de la llegada de los conquistadores españoles; sin embargo, hay referencias indirectas de la rabia en vampiros como queda consignado en la crónica de la conquista de Darfen de Fernández de Oviedo del año 1515 y en la historia del descubrimiento y conquista de Yucatán de Juan Francisco Molina Solís de 1527, en las que se relacionan el ataque de vampiros a hombres y animales con la aparición posterior del padecimiento¹⁶.

En los archivos de la Santa Inquisición, aparece que Fray José Gil Ramírez, fué juzgado en México en 1709, por haber escrito una plegaria a Santa Rita y Santa Aquileria, que rezaba: "Feliz era de este reino de la Nueva España que por muchos años no había sufrido de rabia, accidente tan sentido en esta ciudad". Este caso fue consultado con el "Protomedicato" y el erudito consejo negó la presencia de la enfermedad Fray Gil Ramírez hubo de retractarse.

En 1804 Zinke, autor alemán, transmitió la rabia de un perro enfermo a un perro sano. En 1870 se señala la presencia de rabia en el zorrillo manchado, en el Cabo San Lucas, territorio de Baja California, México.

En 1879 Galtier, de Lyon estableció la contagiosidad de la baba de perro rabioso, para los conejos. También él inmunizó cabras y carneros inoculando la saliva infectada por vía intravenosa. Pasteur, Chamberland, Roux y Thuillier, abren en 1881 una era nueva al mostrar que el sistema nervioso central es donde se multiplican los virus de la rabia.

Desde 1881 a 1885 Pasteur practicó pases en serie de conejo y obtuvo una enfermedad cuyo período de incubación fue constante: el virus fijo. Pasteur trabajó después en la atenuación del virus que posteriormente haría posible la vacunación. En 1887 Emile Roux introdujo la glicerina como substancia conserva

dora del virus rábico. La naturaleza inframicroscópica vislumbrada por Pasteur fue confirmada por Remlinger en 1903. En 1907 Fermi introdujo un procedimiento químico, el fenol, para inactivar el virus; y Semple, en 1919 modificando la técnica de Fermi obtuvo una suspensión viral carente de infecciosidad.²³

Al finalizar el siglo XIX, la rabia ya se presentaba continuamente en toda América, tanto entre los animales domésticos como selváticos.

El concepto moderno de la rabia se desarrolló gracias a los descubrimientos de Pasteur y sus colaboradores en el siglo XIX, al lograr establecer que la rabia era producida por un germen recuperable a partir del cerebro de los animales muertos por esta enfermedad, y fue el gran Pasteur el primer científico de la historia que desarrolló una vacuna antirrábica. El Dr. Emilio Fernández, en el año de 1910, en la Cd. de México reporta, por primera vez en nuestro país la rabia parálitica en el ganado bovino.

En México, en 1932, Téllez Girón reprodujo experimentalmente el "Derriengue" o "Tronchado" y demostró que la saliva de bovinos era infectante¹⁷.

En 1944, Johnson al estudiar en México el derriengue, enfermedad parálitica que causa gran mortalidad en el ganado, logra identificarla con la rabia.

En nuestro país el 95% de las personas que enferma de rabia la adquieren a través de la mordedura de perros hidrófobos y el 5% restante, por la agresión de gatos, animales silvestres o murciélagos¹⁷.

El constante desplazamiento de la población que de los estados llega a la capital de la república, han hecho que se constituyan zonas suburbanas en donde la gente vive en precarias condiciones de habtiación, carentes en forma alarmante de servicios municipales y sanitarios.

En estas zonas es donde se observa alta densidad de población canina, con grave riesgo para la comunidad. La rabia se considera una enfermedad de sobrepoblación canina y su incidencia aumenta en proporción directa al número de susceptibles¹⁸.

ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

En forma global la panorámica del problema rábico se reconoce a través de su mejor exponente, casos en humanos, y en cuyo determinismo sobresalen las bajas converturas de vacunación canina, así como lo incompleto y extemporáneo de la atención a las personas agredidas por animal enfermo, y que además, buena parte de estos casos ocurren en localidades menores de 10,000 habitantes; a ello hay que agregar la mala información transmitida a las comunidades y sobre todo a la población en riesgo, cuya conducta frente a la rabia dista mucho de ser positiva o adecuada.¹²

El virus rábico es el agente etiológico de la Encefalomyelitis Humana, tiene forma de bala, es de genoma ARN y pertenece al género Lyssavirus, familia Rhabdoviridae. En su ciclo de transmisión ocurre un mecanismo de contacto accidental con secreciones infectantes de vectores en su mayoría mamíferos domésticos y salvajes (incluyendo el ganado) sobre todo donde la rabia es Enzoótica.¹⁹

Se distinguen dos ciclos de rabia; urbano y selvático. La gran mayoría de los casos humanos se registran en las ciudades y se deben a mordeduras de perros rabiosos y en segundo término los gatos. Entre 1970 y 1979, en las Américas hubo un promedio anual de 18,640 perros y 1,174 gatos con diagnóstico

de rabia.

La enfermedad en el hombre tiene un periodo de incubación que dura de 2 a 8 semanas, pero puede variar desde 10 días hasta 8 meses o más. De 500 casos estudiados, entre 4 y 10% habían tenido periodos de incubación que se extendieron por 6 meses o más. La mayor o menor duración de la incubación puede depender de la dosis de virus inyectado por la mordedura, del lugar de la misma y de la gravedad de la laceración.

La enfermedad comienza con una sensación de angustia, cefalalgia, pequeña elevación de la temperatura corporal, malestar y alteraciones sensoriales imprecisas, a menudo relacionadas con el lugar de la mordedura. En la fase siguiente de excitación, hay hiperestesia y una extrema sensibilidad a la luz y al sonido, dilatación de pupilas y un aumento de la salivación. A medida que la enfermedad progresa, hay espasmos en los músculos de deglución, respiratorios y convulsiones generalizadas. La fase de excitación puede ser predominante hasta la muerte o sustituida por una fase de parálisis generalizada. En algunos casos la fase de excitación es muy corta, y en casi todo el curso predomina la sintomatología paralítica. La enfermedad dura de 2 a 6 días aunque a veces este lapso es mayor y de modo casi invariable termina con la muerte.

Una vez que se produce la infección del sistema nervioso central, el virus se difunde en forma centrifuga a las glándu-

las salivales y otros órganos y tejidos por medio de los nervios periféricos, de la misma manera en que se produce la progresión centripeta.

En las glándulas salivales se han comprobado títulos víricos más altos que en el cerebro y también se han hallado títulos altos en los pulmones; esto indicaría que el agente puede multiplicarse fuera del sistema nervioso central. Se ha aislado o detectado virus en diferentes órganos y tejidos, tales como las glándulas suprarrenales, grasa parda (glándula interescapular) de los murciélagos, riñones, vejiga, ovarios, testículos, glándulas sebáceas, células germinativas de los bulbos pilosos, córnea, papilas de la lengua, pared intestinal y otros.

El lapso de tiempo que media entre la inoculación del virus y la invasión neural es quizás el único período en el que el "tratamiento" vacunal profiláctico posterior a la exposición puede dar resultados satisfactorios.¹¹

C A P I T U L O I I I
M A T E R I A L Y M E T O D O

MATERIAL Y METODO

Se revisó una serie de 4,350 protocolos de autopsia del archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital - Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza, IMSS, realizados en el lapso comprendido entre el 10. de Enero de 1980 al 31 de Diciembre de 1990. De dicha serie se seleccionaron 40 casos con diagnósticos clínicos de Encefalomiелitis Rábica, Encefalitis Viral y Probable Encefalitis Post-vacunal, de esta última serie se formó un nuevo grupo con diez casos en que fué posible documentar daño neuropatológico atípico.

Mediante la revisión cuidadosa de los protocolos se logró tabular los siguientes datos; sexo, edad, antecedentes y localización de mordedura, período de incubación, tiempo de evolución, síntomas, signos, datos de laboratorio y profilaxis recibida después de la exposición.

Se practicó estudio macro y microscópico del encéfalo en los diez casos, de la médula espinal en siete y ganglios de las raíces dorsales raquídeas en tres. Se estudiaron las glándulas suprarrenales en siete autopsias, las glándulas salivales en cuatro, el corazón y pulmones en siete. Se incluyeron cortes de la médula espinal y en forma sistemática del bulbo raquídeo, puente, mesencéfalo, hipotálamo, cuerpos mamilares, masas grises centrales, corteza fronto-parietal, talamos, cin-

gulos, cuerpos geniculados laterales, corteza de la insula y - núcleo dentado del cerebelo.

Los cortes histológicos fueron teñidos con hematoxilina_ y eosina. Los resultados son expuestos en tanto por ciento de_ acuerdo a la frecuencia que registraron cada una de las variables analizadas.

C A P I T U L O I V
R E S U L T A D O S

R E S U L T A D O S

La Encefalomiелitis Rábica Humana representó el 0.9% del material de autopsias del periodo de 1980 a 1990.

El 25% del total correspondieron a casos atípicos.

DATOS DEMOGRAFICOS: El rango de edad de los diez pacientes con Encefalomiелitis Rábica Atípica fué de 4 a 68 años. Seis pacientes fueron menores de 30 años de edad y solo uno mayor de 60 años. Se observó un predominio del sexo masculino (tabla 1), el inicio de la enfermedad ocurrió durante la mayoría de los meses del año, 3 casos se presentaron durante Junio y Julio.

HISTORIA DE EXPOSICION: En 9 pacientes se identificó su procedencia, 6 fueron derivados de poblaciones suburbanas del Estado de México y dos de provincia; uno de Cortazar Guanajuato y otro de Cuernavaca, Morelos (tabla 1).

Todos los pacientes tenían como antecedente el haberse expuesto a mordedura por perro, predominando las lesiones en los segmentos de miembros torácicos en 7 pacientes; en uno existió el antecedente de mordedura pero no se especificó la localización. Cinco de los 10 pacientes con Encefalomiелitis Rábica Atípica recibieron profilaxis después de la exposición. De estos, solo el paciente 1 recibió Factor de Transferencia -

subcutáneo e intratecal y a dos pacientes (2 y 7) se les administró la profilaxis convencional recomendada (Vacuna Fuenzalida, 14 dosis subcutánea), otros dos recibieron profilaxis incompleta con Fuenzalida y en los 5 pacientes restantes se ignoró método profiláctico administrado (tabla 1).

En los 10 casos el período de incubación (tiempo transcurrido entre el contacto inicial y el desarrollo de la sintomatología) promedio fué de 61.5 días (rango de 10 a 180 días) este período se redujo a 46.7 días al excluir el paciente 4 que presentó un período de incubación prolongado y poco común. En 3 de los individuos que fueron mordidos en la mano registraron un período de incubación igual o menor de 30 días. No hubo relación entre la duración del período de incubación y el tiempo de evolución de la sintomatología. La duración de los síntomas en el período de estado tuvo un rango de 5 a 30 días, con un promedio de 15.7 días (tabla 1).

De las manifestaciones prodrómicas inespecíficas anotadas en la tabla 2, ocho de los pacientes iniciaron el padecimiento con fiebre o fatiga frecuentemente acompañada de insomnio, y signos de reacción psicótica aguda; agitación alternante con períodos de lucidez, hiperexcitación y alucinaciones (tabla 3), una vez establecido el cuadro clínico, de los síntomas clásicos más comúnmente observados fueron la hidrofobia en 6 casos, disfagia y pialorrea en 4 (tabla 4). Se observó en 8

pacientes hiperestesia en el sitio de la lesión, movimientos - espasmódicos involuntarios a la deglución y respiración, disartria y dislalia en 6; el 50% de los pacientes evolucionó al coma y solo dos presentaron crisis convulsivas generalizadas (tabla 5). En 5 enfermos se practicó biometría hemática mostrando leucocitosis moderada en todos. La punsión lumbar practicada - en dos pacientes mostró hiperproteíorraquia, pleocitosis y reacción de Pandy positiva. La prueba de Schneider y la biopsia de piel cabelluda se realizó en 5 pacientes, resultando ambas - positivas en el paciente 1 y en el resto negativas.

El diagnóstico clínico se estableció en 6 casos (60%). - En los 4 restantes se sospechaba otro agente infeccioso (tabla 6). Sin embargo la posibilidad de Encefalomiелitis Rábica no - se descartaba clínicamente por existir el antecedente de morde dura y un cuadro clínico sugestivo. En la mayoría de los estudios anatomopatológicos se corroboró el diagnóstico de rabia - (90%), observando dificultad para identificar el daño neuropatológico típico en un solo caso debido a mala técnica de obten ción y fijación del encéfalo (paciente 9).

ALTERACIONES MORFOLOGICAS: Macroscópicamente, el encéfalo mos tró congestión vascular generalizada en 9 casos y en 4 se ob--servó aumento simétrico de volumen hemossférico, ensanchamiento de circunvoluciones, hernia de amígdalas cerebelosas, y hernia del uncus (tabla 7). En dos casos (20%) se estudiaron los gan-

glios de la raíz dorsal raquídea; encontrando en ambos infiltrado linfoplasmocitario y proliferación de células capsulares. La médula se estudió microscópicamente en 7 autopsias (70%); - observándose manguillos inflamatorios perivasculares (75%), nódulos de microglia (55%) y neuronofagia (45%); las alteraciones anotadas se observaron en astas anteriores y posteriores - de los diferentes segmentos estudiados (tabla 10). En el espacio subaracnoideo de tres casos se encontró predominantemente infiltrado linfoplasmocitario, leucostasis desmielinización.

En el encéfalo al igual que en la médula se encontró - afectada la sustancia gris de diferentes estructuras. Como experiencia anecdótica se observó lesiones inflamatorias séveras y predominantes catalogables como encefalitis y cuerpos de Negri intracitoplásmicos y extracitoplásmicos de localización -- atípica; en corteza fronto-parietal, tálamo, masas grises centrales, cíngulos, cuerpos geniculados laterales, corteza de la insula, corteza temporal y núcleo dentado del cerebelo. La combinación de lesiones encefalíticas, necrosis neuronal, degeneración eosinofílica de neuronas y los corpusculos de Negri fueron la regla. Sin embargo lo que más llamó la atención fué su localización en estructuras atípicas y su correlación con cuadros clínicos severos (tabla 8).

En el bulbo raquídeo los cambios encefalíticos ocurrieron en las olivas, donde se observó manguillo inflamatorio pe

rivasculares en el 70% de los casos, nódulos de microglia en 70%, neuronofagia y necrosis de neuronas en 50%. Con menor frecuencia se afectaron los núcleos del piso del IV ventrículo (tabla 9).

En el puente, las alteraciones se encontraron predominantemente en los núcleos del piso del IV ventrículo (manguillos inflamatorios perivasculares 50%, nódulos de microglia 40%, neuronofagia 40%, necrosis de neuronas 30%, y cromatolisis central en el 10% de los casos) y en menor frecuencia en los núcleos de la base (tabla 9).

En el mesencéfalo se observaron manguillos inflamatorios perivasculares en la sustancia gris periacueductal (90%) en la sustancia nigra y tubérculos cuadrigéminos (80%), nódulos de microglia (90%) en tubérculos cuadrigéminos, sustancia gris periacueductal (80%) y sustancia nigra (70%), con menos frecuencia se observó neuronofagia, necrosis de neuronas, células de microglia en bastón y vacuolización del citoplasma.

En el cerebelo se observó afección de la capa molecular, neuronas de Purkinge y núcleo dentado predominando la encefalitis y los cuerpos de inclusión en las neuronas de Purkinge (tabla 9).

En el cerebro, el sitio más dañado fué la corteza fron--

tal donde los manguillos inflamatorios perivasculares estuvieron presentes en 50% de los casos, los nódulos microgliales en 40%, neuronofagia 30% y necrosis de neuronas en el 30%. Con menor frecuencia se observaron lesiones encefalíticas en el tálamo, hipotálamo, núcleos paraventriculares del hipotálamo, hipocampo y corteza de la insula y el cíngulo así como en masas grises centrales (tabla 10). Los cuerpos de Negri se demostraron en 7 casos (70%) y se localizaron predominantemente en el hipocampo (70%), hipotálamo (60%); sitios menos frecuentes fueron corteza fronto-parietal (40 y 80%), masas grises centrales (20%), corteza del cíngulo (20%), tálamo (20%) y corteza de la insula (10%); en uno de los casos se identificaron cuerpos de Negri extracelulares en la corteza fronto-parietal, cíngulo y capa granular del cerebelo (tabla 8). En tres casos no se pudieron demostrar a pesar de los numerosos cortes estudiados. Uno de ellos correspondió a un individuo con existencia de daño en sitios atípicos como la corteza de la insula y las masas grises centrales. En otro caso la ausencia de cuerpos de Negri puede estar en relación con el tiempo de incubación o la mala calidad de la tinción.

En 7 casos se efectuó autopsia total y se estudiaron macro y microscópicamente las glándulas suprarrenales; en 4 (40%) fueron normales y en el 30% se encontró infiltrado inflamatorio linfocitario medular y congestión vascular en 2. En tres individuos se encontró infiltrado inflamatorio linfoplasmocita

rio y psialoadenitis inespecífica en glándulas salivales. Entre los hallazgos no se identificaron cuerpos de Negri en glándulas suprarrenales ni salivales.

En el resto de órganos se diagnosticó Laringotraqueobronquitis aguda (40%), Neumonía (30%) e Infarto pulmonar en el 30% (tabla II). En el 30% se identificó Sangrado Agudo de Tubo Digestivo Alto, Necrosis Tubular Aguda (20%), Miocarditis Aguda (20%), Trombosis Auricular (10%) y en otro un Absceso Cerebral Antiguo Cavitado del Lóbulo Occipital, paciente 9 (tabla 6).

CAPITULO V

D I S C U S I O N

El análisis del material de autopsias que se presenta en esta serie permite obtener las siguientes conclusiones.

Desde el punto de vista clínico, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, a pesar de que en otras series publicadas se informa de una relación de 2:1 o incluso mayor de 3:1 en favor del sexo masculino^{3,5}. En todos los casos hubo mordedura y esta fue producida por perro.

La zona metropolitana de la ciudad de México continúa siendo un área endémica de rabia y predomina en localidades menores de 10,000 habitantes del interior de la república¹². El periodo de incubación de la enfermedad y su relación con la puerta de entrada del virus es otro punto en controversia. En los casos presentados se encontró que el periodo fue menor de 30 días cuando la mordedura ocurrió en los miembros torácicos correlacionando esto con la proximidad de la herida al sistema nervioso central, la cantidad del inóculo y con la gravedad de la lesión¹¹. Esta bien documentado el contagio por vía aérea y mucosas²⁰, en estos casos atípicos la solución de continuidad en la piel, contaminada con la saliva del animal portador o enfermo constituyó la entrada del virus en todos los casos. La diseminación del virus en forma centripeta al sistema nervioso en un mecanismo patogénico que ha sido demostrado con la pre-

vención del desarrollo clínico de la enfermedad en animales de experimentación después de la neurotomía, que impide la multiplicación del virus en la sección distal del cilindroje^{2,21,22}.

Aunque la viremia ha sido discutida como mecanismo de diseminación del virus rábico, en humanos no se ha podido demostrar satisfactoriamente, lo que exige intensificar su búsqueda durante la fase clínica.

Continúa poco claro el mecanismo por medio del cual el virus causa destrucción celular, aunque muy probablemente se relaciona con la modificación del ergastoplasma y de las mitocondrias, como lo sugiere la morfología de las células afectadas en estos casos atípicos.

Los cuerpos de Negri son sitios de replicación viral descritos en su mayoría intracitoplasmicos, en uno de los casos estudiados se encontraron estos localizados en el espacio extracelular de estructuras como la corteza fronto-parietal y el cíngulo, probablemente liberados de las cisternas del retículo endoplásmico de las células, principalmente neuronas con severa destrucción.

El cuadro clínico de la enfermedad fue de extrema gravedad en todos los casos, la certeza en el diagnóstico clínico fue elevada (60%). Las alteraciones más frecuentes fueron la febrícula o fiebre, agitación alternante con lucidez, la hidro

fobia cuando el padecimiento se encontraba bien establecido, - hiperestesia en el sitio de la lesión y/o la extremidad afectada, evolucionando la mitad de los casos al estado de coma probablemente en forma secundaria al edema cerebral, la severa - destrucción neuronal de estructuras atípicas y la herniación - de amígdalas cerebelosas y el uncus, terminando invariablemente con la muerte.

Los cambios microscópicos se encontraron predominantemente en la sustancia gris y su existencia no fué dependiente del sitio de inoculación. En reportes previos se informa de lesiones en otros sitios con poca frecuencia⁴. En la serie analizada actualmente, la encefalitis y la destrucción neuronal predominó en estructuras poco comunes explicando la mayoría de - los síntomas y signos.

Para concluir, los aspectos epidemiológicos y profilácticos de la rabia en nuestro medio han adquirido gran importancia, los representantes del Programa Nacional Contra la Rabia - de la Secretaría de Salud, se han comprometido a erradicar la - rabia urbana, recapitulando las actividades y las estrategias - a utilizar.

En el último quinquenio se ha incrementado año con año la - cobertura de vacunación canina, se fomenta en la población la - importancia de la atención oportuna a las personas agredidas -

por animales rabiosos y a través de todos los medios publicitarios se difunde información específica con el objeto de modificar la conducta frente a la rabia, esperando llegar a controlar la enfermedad a nivel nacional y en las Américas en un futuro próximo.

B I B L I O G R A F I A

1. Warrell DA, Davidson NM, Pope HM, Et Al: Pathophysiologic Studies in Human Rabies. Am J Med 60: 180, 1976.
2. Salido-Rengell, R.: Patogenia y patología de la rabia. Sal. Publ. Méx. 16: 361, 1974.
3. Salas-Martínez, M.: Encefalomiелitis rábica. Gac. Med. Méx. 104: 471. 1972.
4. Larraza, OH., Olvera-Rabiela, J.E., Poucell-López, S.: Rabia humana. Patología. 16: 59, 1978.
5. Espinoza, R. L.: Cuidados Intensivos en Infectología. CONTINENTAL. México, D. F. 1985.
6. Ermine A, Tordo N, Tsiang H.: Rapid diagnosis of rabies infection by means of a dot hybridization assay. Mol Cell Prob 2: 75, 1988.
7. Hemachudha T, Phanuphak P, Sriwanthana B.: Immunologic Study of Human Encephalitic and Paralytic Rabies. Am J Med 84: 673, 1988.
8. Blenden DC.: Use of Immunofluorescence Examination to Detect Rabies Virus Antigen in the Skin of Humans with Clinical Encephalitis. J. Infect Dis 154: 698, 1986.
9. Atanasiu, P.: Datos nuevos sobre la prevención contra la rabia humana antes y después de la exposición. Sal. Publ. Méx. XXI: 331, 1979.

10. Warrell DA, Warrell MJ.: Human Rabies and Its Prevention. Rev Infect Dis 10: S 726, 1988.
11. Acha, N. P, Szyfres, B.: ZONOSIS y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2da. ed. Organización Panamericana de la Salud.- OMS. 1989.
12. Organización Panamericana de la Salud.: VI Reunión Interpaíses sobre el Control de la Rabia. MEMORIA. México, D.F. 1988.
13. Hattwick, M. A., Weiss, T.T., Stechschulte, J., Et Al.: Recovery from rabies, A case report. Ann Intern Med 76: 931, 1972.
14. Porras, C., Barbosa, J.J., Fuenzalida, E., y Cols.: Recovery from rabies in man. Ann Intern Med 85: 44, 1976.
15. Sureau, P.: History of Rabies: Advances in Research Towards Rabies Prevention During the Last 30 Years. Rev Infect Dis 10: S 581, 1988.
16. Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias: Rabia. SARH. México, D.F. 1990.
17. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Notas Breves Sobre la Rabia. México, D.F. 1972.
18. Higuera, B. F.: Aspectos generales de la rabia en México. Sal. Publ. Méx. XVI: 379, 1974.
19. Silva, M.: Infección accidental en el hombre. Sal. Publ. Méx. XVI: 429, 1974.

20. Anderson, L. J., Nicholson, K. G., Tauxe, R. V., Et Al.: Human Rabies in the United States, 1960 to 1979: Epidemiology, Diagnosis, and Prevention. Ann Intern Med 100: 728, - 1984.
21. Atanasiu, P.: Patogenia de la rabia. Sal. Publ. Méx. XVI: 357, 1974.
22. Fekadu, M.: Pathogenesis of Rabies Virus Infection in Dogs. Rev Infect Dis 10: S 678, 1988.
23. Atanasiu, P.: El virus de la rabia. Sal. Publ. Méx. XVI: 345, 1974.

T A B L A S

TABLA L

ENCEFALOMIELITIS RABICA ATIPICA: Reporte de 10 casos, Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", I.M.S.S., 1980-1990.

Paciente No.	Datos Iniciales			Exposición para la Rabia			Profilaxis Post-Exposición	Periodo de Incu- bación. días	Duración de la Enf. días
	Sexo	Edad	Fecha	Procedencia	Transmisor	Vía de Entrada			
1	M	47	6/84	Netzahualcóyotl (Edo. - Méx).	Perro	Mano	F. de T. SC e IT	30	26
2	M	04	11/85	Cortazar Gto. Atizapan (Edo. Méx.)	Perro	Codo	Fuenzalida (14)	21	12
3	M	09	9/86	Iztacala (Edo. Méx.)	Perro	Pierna	-	90	05
4	M	14	10/86	Texcoco (Edo. Méx.)	Perro	Mano	Fuenzalida (14)	180	14
6	F	11	5/87	Huixquilucan (Edo. Méx.)	Perro	Antebraco	-	90	16
7	F	10	12/89	Cuernavaca Mor.	Perro	Pierna	-	--	13
8	M	29	4/90	Cd. de México D. F.	Perro	Mano	Fuenzalida (14)	13	30
9	F	68	7/90	-	Perro	Antebraco	-	90	18
10	M	35	7/90	Tlalmanalco (Edo. Méx.)	Perro	Mano	-	10	-
								30	08

F. de T. = Factor de Transferencia

S. C - Subcutáneo, I. T = Intratecal.

TABLA 2

MANIFESTACIONES PRODROMICAS INESPECIFICAS EN 10 CASOS CON ENCEFALOMIELITIS RABICA ATIPICA.

	No. de Casos
FEBRICULA O FIEBRE	8
INSOMNIO	3
NAUSEAS Y VOMITO	3
MALESTAR GENERAL	3
CEFALEA	2

TABLA 3

MANIFESTACIONES INICIALES DE TIPO PSICOTICO EN 10 CASOS CON ENCEFALOMIELITIS RABICA ATIPICA.

	No. de Casos
AGITACION ALTERNANTE CON LUCIDEZ	9
HIPEREXCITACION	7
ALUCINACIONES	3
ANSIEDAD	2
IRRITABILIDAD	2

TABLA 4

SINTOMAS CLASICOS DE ENCEFALOMIELITIS RABICA EN 10 CASOS
ATIPICOS

	No. de Casos
HIDROFOBIA	6
DISFAGIA	4
SIALORREA	4
AEROFBIA	3
FOTOFBIA	1

TABLA 5

SINTOMAS Y SIGNOS NEUROLOGICOS EN 10 CASOS CON ENCEFALOMIE-
LITIS RABICA ATIPICA

	No. de Casos
HIPERESTESIA	8
MOVIMIENTOS ESPASMODICOS INVOLUTA- RIOS A LA DEGLUSION Y RESPIRACION	6
DISARTRIA Y DISLALIA	6
ESTADONDE COMA	5
CRISIS CONVULSIVAS GENERALIZADAS	2

TABLA 6

CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS EN PACIENTES CON ENCEFALOMIELITIS RABICA ATIPICA

DIAGNOSTICOS *	CLINICOS	DIAGNOSTICO *	ANATOMI- PAT.
ENCEFALITIS RABICA	60	CONGESTION VENOSA GEN. DEL ENCEFALO	9
ENCEFALITIS VIRAL	30	ENCEFALOMIELITIS RABICA	7
NEUMONIA	30	HERNIA DE AMIGDALAS CEREBRA- LES	4
INSUF. RESP. AGUDA SECUNDARIA	30	HERNIA DEL UNCUS	4
ENCEFALITIS POST-VACUNAL	10	LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS AGUDA	4
MENINGITIS BACTERIANA	10	HEMONIA	4
CRISIS DE ANSIEDAD CON MANIF. DEPRESIVAS	10	INFARTO PULMONAR	3
TRASTORNO HISTRIONICO DE LA PERSONALIDAD	10	SANGRADO AGUDO DE TUBO DIGES- TIVO ALTO	3
DISFUSION DEL SIST. NERV. AUTONOMO	10	FIBROSIS PULMONAR	2
BLOQUEO A-V COMPLETO	10	NECROSIS TUBULAR AGUDA	2
		MIOCARDITIS AGUDA	2
		ENCEFALITIS RABICA	2

* PARA ALGUNOS PACIENTES FUE CONSIDERADO
MAS DE UN DIAGNOSTICO.

TABLA 7

HALLAZGOS MACROSCOPICOS DEL ENCEFALO EN 10 CASOS DE
ENCEFALOMIELITIS RABICA ATIPICA.

L E S I O N E S	Frec. %
CONGESTION VASCULAR GENERALIZADA	90
AUMENTO SIMETRICO DE VOLUMEN HEMISFERICO	40
ENSANCHAMIENTO DE CIRCUNVOLUCIONES	40
HERNIA DE AMIGDALAS CEREBELOSAS	40
HERNIA DEL UNCUS	40
BORRAMIENTO DE SURCOS CEREBRALES	30
DISMINUCION DEL VOLUMEN VENTRICULAR	20
INFARTO ANTIGUO CAVITADO	10

TABLA 8

ALTERACIONES NEUROPATOLÓGICAS DE LOCALIZACIÓN ATÍPICA EN 10 PACIENTES.

LOCALIZACIÓN	Cpos. Negri		Encefalitis	Necrosis Neuronal	D.E.N.
	I.C.	E.C.			
	%	%	%	%	%
CORTEZA FRONTO-PARIETAL	30	10	60	30	30
TALAMO	20	-	30	20	10
MASAS GRISES CENTRALES	20	-	20	10	10
CINGULO	20	10	20	20	10
CUERPO GENICULADO LATERAL	10	-	10	-	20
CORTEZA DE LA INSULA	10	-	20	10	-
CORTEZA TEMPORAL	10	-	10	-	10
NUCLEO DENTADO DEL CEREBELO	10	-	10	10	-

I. C= Intracitoplasmicos, E.C= Extracelulares.

D.E.N= Degeneración Eosinofílica de Neuronas.

TABLA 9

HALLAZGOS MICROSCOPICOS EN 10 CASOS CON ENCEFALOMIELITIS RABICA ATIPICA.

	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°
	Cuerpos de Ne- gri	Manguillos in- flam. Perivasc.	Nódulos de Microglia	Neuronofagia	Necrosis de Neuronas	Cromatolisis central	Microglia en Baston	Vacuolización de citoplasma	Microglia Activada
BULBO RAQUIDEO									
OLIVAS	-	70	70	50	50	20	10	10	20
PISO DEL IV VENTRICU LO (IX, X, XII, AMBI GUO)	10	60	50	50	30	-	-	-	20
FUENTE									
PISO DEL IV VENTRICU LO	10	50	40	40	30	10	-	-	10
NUCLEOS DE LA BASE	-	30	30	30	20	10	-	-	10
MESENFALO									
SUBSTANCIA GRIS PERI ACUEDUCTAL	10	90	80	70	50	10	20	10	10
TUBERCULOS CUADRIGE- MINOS	60	80	90	60	40	30	30	10	10
SUBSTANCIA NIGRA	10	80	70	60	40	-	20	10	10
CEREBELO									
NEURONAS DE PURKINGE	40	10	20	20	20	-	-	-	-
NUCLEO DENTADO	10	10	19	10	20	-	-	-	-
CAPA MOLECULAR	-	10	10	10	10	-	-	-	-

TABLA 10

HALLAZGOS MICROSCOPICOS EN 10 CASOS CON ENCEFALOMIELITIS RABICA ATIPICA

	Cuerpos de Ne- gri	Manjillos Inflamatorios	Nodulos de Microglia	Neuronofagia	Necrosis de Neuronas	Cromatolisis Central	Microglia en Bastón	Deg. Eosinof. de Neuronas
	%	%	%	%	%	%	%	%
CEREBRO								
CORTEZA FRONTAL	40	60	40	30	30	-	30	30
TALAMO	20	50	40	30	30	10	-	10
HIPOTALAMO	60	30	40	20	20	10	-	10
NUCLEOS PARAVENTRICULARES DEL HIPOTALAMO	10	40	40	40	10	10	40	-
MACAS GRISES CENTRALES	20	40	30	40	10	-	-	-
HIPOCAMPO	70	-	-	-	20	-	10	30
CORTEZA DE LA INSULA	10	30	30	30	20	10	-	-
CORTEZA DEL CINGULO	20	20	20	10	20	10	10	10
HIPOGLOSO	-	20	20	10	10	10	20	-
CORTEZA PARIETAL	30	10	10	10	10	-	-	-
NUCLEO DORSAL DEL VAGO	10	10	10	-	10	20	-	-
CUERPO GENICULADO LATERAL	-	10	-	-	10	-	10	20
MEDULA ESPINAL								
ASTAS ANTERIORES	-	70	60	50	30	30	30	-
ASTAS POSTEIRORES	-	60	50	40	30	30	20	-

TABLA 11

HALLAZGOS ANATOMO-PATOLOGICOS DE PULMON EN 10 CASOS DE
ENCEFALOMIELITIS RABICA ATIPICA

L E S I O N E S	Frec. %
ASPECTO CONGESTIVO	60
ZONAS CON AUMENTO DE CONSISTENCIA	50
AUMENTO DE TAMARO	40
HEMORRAGIA INTRALVEOLAR AGUDA	30
FIBROSIS INTERSTICIAL	20
ANTRACOSIS	20
ENFISEMA	20