

32
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**VERIFICACIÓN DE LA PRESENCIA SIMULTÁNEA DEL VIRUS RÁBICO
EN CEREBRO Y GLÁNDULA SALIVAL EN PERROS CON INFECCIÓN
NATURAL**

Tesis presentada ante la

División de Estudios Profesionales de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de
la
Universidad Nacional Autónoma de México

PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Por:

GERARDO GONZALEZ CRUZ

Asesores:

MVZ Esp. Elizabeth Morales Salinas
MVZ M Sc. Raúl Vargas García
MVZ M Sc. Dr. Juan A. Montaña Hirose
MVZ Rina C. Pedroza Requenes

México D.F. 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

I.





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 esta 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.

DEDICATORIA

A el autor y consumidor de la Fe : **Jesús**

A **Graciela Cruz Martínez**, mi amiga y guía en muchos momentos

A **Luis González Correa**, quién busca lo mejor para sus hijos, Dios le bendiga

A **Elizabeth Meléndez Rivera**, en quién hallé el bien, la dulce compañía y es herencia de
Dios

AGRADECIMIENTOS

Mis Padres (Sr. Luis Gonzalez y Sra. Graciela Cruz)

quienes me dieron la oportunidad de estudiar una carrera ... y a recompensar a sus padres; porque esto es lo bueno y agradable delante de Dios (*1a. Timoteo 5:4b*).

Mis hermanos (Antonio, Pedro, Francisco, Ricardo, Elsa, Joaquín, Claudia y Sandra)

quienes forman parte importante de mi vida y formación como persona.. Vosotros sois mis hermanos; mis huesos y mi carne sois... (*2a. Samuel 19:12*)

Claudia, Elsa y Sandra

Por esos momentos felices que hemos pasamos juntos y en que fueron motivación en mi vida.

Mis amigos (Julio Castro, Martha Castro, Maru Torres, Mayra Vélez, Miguel Acosta, Javier Audelo, Emma Serrano, Ricardo Briones, Daniel Pérez, Katy García, Angel Santander, Jonathan Bean, Juan Pérez, Maricela Barranco, Gaby Martínez, Sra. Rosy Ramírez, Sra. Paula Rodríguez, Ricardo Pichardo)... En todo tiempo ama el amigo. Y es como un hermano en tiempo de angustia. (*Proverbios 17:17*)

Lloyd y Wilma Mann

Gracias por saberme guiar en los primeros pasos de mi vida cristiana. (*Daniel 12:3*).

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Por darme herramientas que me serán útiles en mi misión.

Mis asesores Dra. Elizabeth Morales Salinas, Dr. Raúl Vargas García, Dr. Juan A. Montaña Hirose y Dra.

Rina Pedroza Requenes

Por su tiempo y dedicación a este trabajo, gracias

Dra. Elizabeth Morales Salinas y Dr. Enrique Aburto Fernández

Por ser una parte importante en mi formación como Médico y Patólogo Veterinario.

Mi jurado Dr. Ricardo Moreno Chan, Dra. Nuria de Buen, Dr. Angel Retana,

Dr. Fernando Constantino y Dra. Elizabeth Morales,

Por su tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y evaluarlo con justicia.

Dra. Nuria de Buen de A.

Por las oportunidades otorgadas durante mi estancia en el departamento de Patología de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M.

Dra. Rina Pedroza Requenes

Por la donación del conjugado antirrábico, y el perfeccionamiento en la técnica de inmunofluorescencia y las muestras de glándulas salivales, gracias por su apoyo para la realización de este trabajo y su amistad.

Dr. Emeterio Saldivar Zuñiga

En el depto. de Microbiología e Inmunología de la FMVZ de la UNAM , por su ayuda al enseñarme la técnica de Inmunofluorescencia.

Emma Lucia Serrano

Por compartir sus conocimientos en computación, pero aún más importante su amistad.

Al técnico **Luis Antonio Morales Arreola**
por los cortes histológicos realizados en este trabajo

Iglesia Bautista "Eben-Ezer"

Por ser mi segundo hogar... A fin de presentársela a sí mismo, una iglesia gloriosa ... que fuese santa y sin mancha (*Efesios 5:27*)

Centro Estudiantil Bautista

Por ayudarme a crecer espiritualmente y canalizar mis inquietudes juveniles a los caminos de Dios

Pr. Pedro Cordero González

Por ser la lija, que ayudo a pulir parte de mi carácter... Hierro con hierro se aguza; Y así el hombre aguza el rostro de su amigo (*Proverbios 27:17*)

Chio Jasso y Ofelia Mendoza

Por ser más que hermanas en Jesús.

Junior, la Whisky, la Maya (in memorian) , Toto, Paulina, Socratitos, Clod (in memorian) mis fieles perrunos y roedores amigos.

Pinguis

Por su incondicional compañía y servir en ocasiones de "Conejillo de Indias".

Principalmente a ti **Señor Jesús**, aunque aparezca al final de la lista, siempre eres lo más importante en mi vida, y de quien he aprendido la lección del amor divino, al cruzarte tú en mi camino y dar a mi vida un nuevo sentido, otra meta y otro fin. Consiente de que siempre habrá un mañana, en tu nombre y por la fe, aquí estoy.

CONTENIDO

RESUMEN	Página 1
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS	7
OBJETIVO	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	12
LITERATURA CITADA	16
CUADROS	20

RESUMEN

Gerardo Gonzalez Cruz. VERIFICACIÓN DE LA PRESENCIA SIMULTÁNEA DEL VIRUS RÁBICO EN CEREBRO Y GLÁNDULAS SALIVALES EN PERROS CON INFECCIÓN NATURAL. (Bajo la asesoría de MVZ Esp. *Elizabeth Morales Salinas*, MVZ M Sc. *Raúl Vargas García*, MVZ M Sc. Dr. *Juan A. Montaña Hirose* y MVZ *Rina C. Pedroza Requenes*)

La rabia sigue siendo un problema importante de salud pública en países con sistemas de salud deficientes. La transmisión de la rabia depende de la mordedura de un animal infectado y la entrada de saliva que contenga al virus. Las glándulas salivales son el tejido extraneural más importante en la infección, pero no todos los animales infectados eliminan el virus por la saliva. En los mamíferos, el virus de la rabia tiene afinidad por el sistema nervioso central (SNC) y las glándulas salivales, afectando principalmente la submaxilar. Para contar con un diagnóstico confiable se ha considerado que una prueba diagnóstica adicional es la revisión de las glándulas salivales en conjunto con el SNC. El objetivo fue verificar la presencia del virus rábico en forma simultánea en el cerebro y en la glándula salival submaxilar en perros con infección natural, a través de la prueba de inmunofluorescencia (IF) y describir los cambios histológicos en la glándula salival submaxilar. Se utilizaron las glándulas salivales submaxilares de 25 perros positivos a rabia por IF en encéfalo. A una porción de cada glándula salival se le realizó la prueba de IF y a la otra porción de cada glándula, la técnica de histología de rutina. De los 25 muestras de glándulas salivales, 19 (76%) fueron positivas a IF y 6 (24%) fueron negativas a IF. En 11 (44%) casos se presentó una respuesta inflamatoria observada por histopatología a la presencia del virus y en 14 (56%) no hubo respuesta inflamatoria. En 14 (56%) casos se presentaron cuerpos de inclusión, pero no así en 11 (44%) casos. Las lesiones encontradas en las glándulas salivales

además de la reacción inflamatoria compuesta por células mononucleares con distribución perivascular, peritubular e interacinar, consistió en cuerpos de inclusión intracitoplásmicos eosinofílicos en células acinares, sugestivos a corpúsculos de Negri y grados variables de degeneración turbia.

VERIFICACIÓN DE LA PRESENCIA SIMULTÁNEA DEL VIRUS RÁBICO EN CEREBRO Y GLÁNDULAS SALIVALES EN PERROS CON INFECCIÓN NATURAL

I. INTRODUCCIÓN

La rabia es una enfermedad infecciosa y transmisible, conocida desde la antigüedad, que sigue siendo un problema importante de salud pública en países con sistemas de salud deficientes ². Afecta a todos los animales homeotermos, incluyendo al hombre ^{20,21,25}. Produce encefalitis severa, cambios de conducta, parálisis y la muerte ^{4, 20, 21, 25, 26, 27, 32, 33}. Los principales transmisores son en la rabia urbana: el perro y el gato ^{1, 2, 8, 12, 21, 27, 38}, y en el ciclo silvestre: individuos pertenecientes a las familias *Mustelidae* (comadreja, hurón, visón, mofeta, tejón) y *Procyonidae* (mapache, zorra y zorrillo) ^{6, 13, 26}, además, los murciélagos, principalmente los hematófagos (*Desmodus rotundus*, *Diphylla ecaudata*) y ocasionalmente los murciélagos frugívoros e insectívoros ^{8, 10, 12, 25, 26, 27, 39}.

La transmisión de la rabia depende de la mordedura de un animal infectado y la entrada de saliva que contenga al virus, o de la lamedura en piel con abrasiones o mucosa ^{7, 10, 12, 15, 19, 20, 25, 26, 27, 31, 36}. Las glándulas salivales son el tejido extraneural más importante en la infección, pero no todos los animales infectados eliminan el virus por saliva ³². *Cardano*, escritor romano describió la infecciosidad de la saliva en perros rabiosos en el siglo I; *Celso* señaló que la saliva de animales infectados contenían al "agente venenoso" y que "la mordedura era peligrosa" ⁸; *Zinke* (1804) demostró la presencia del virus en la saliva ^{8, 19}. En los mamíferos el virus de la rabia tiene afinidad por el sistema nervioso central (SNC) y por las glándulas salivales ²⁶, afectando principalmente la submaxilar ^{8, 13, 25, 30}. El virus "fijo" no tiene tropismo por las glándulas salivales ^{8,25}.

Después de que se replica en el SNC el virus se difunde en forma centrífuga al nervio trigémino que emite ramas que inervan a las glándulas salivales, las fibras mielínicas y amielínicas que penetran la membrana basal, llega al citoplasma de las células acinares y se elimina por la saliva ³⁰. Se sabe que del 54% al 90% de los perros rabiosos contienen al virus rábico en las glándulas salivales ⁸, llegando a ser hasta el 100%, dependiendo del tipo de virus y la dosis inoculada ¹⁵. En otras especies, el 88% de los gatos, 20-73% de los zorros, 83% de los zorrillos, 63% de los mapaches ³⁵; 2% de los hurones ¹¹ y 57% de los bovinos, se demostró que el virus rábico estaba presente en la saliva de los animales infectados naturalmente ³³. El momento en el que regularmente ocurre la excreción del virus por la saliva en la mayoría de los casos es a partir de la aparición de los signos clínicos ^{8, 15}. En perros infectados experimentalmente, se ha aislado el virus entre 14 y 3 días antes de que se manifieste la enfermedad ^{5, 8, 13, 17, 33}. Esto puede deberse a que el virus se instala primero en el nervio trigémino e infecta las glándulas salivales y después sigue hacia el encéfalo ²⁹.

En algunos murciélagos se ha aislado virus rábico de las glándulas salivales, pero no así en el encéfalo ⁸; al parecer lo que ocurre es que sufren de la enfermedad clínica y se recuperan, quedando como portadores, excretando el virus a través de la saliva durante meses ²⁷.

Se han descrito casos de recuperación en humanos y animales con signología clínica de rabia en los primeros y tanto en forma natural como experimental en los segundos ^{1, 2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 25, 27, 32}. Posiblemente debido al desarrollo de sustancias inmunes específicas en encéfalo ¹. *Carskie et al.* (1962) y *Wilshack y Parker* (1966) ^{6, 9} describieron una Sustancia Inhibidora de la Rabia (**SIR**), la cual modifica al virus en el SNC, de virulento a avirulento; la **SIR** ha sido descrita en murciélagos y mapaches y posiblemente se presente en perros ^{6, 9}. Otros investigadores señalan que probablemente la razón por la cual el virus persista por largos periodos en SNC, igual que en caso de rabia abortiva, sea la existencia de partículas

virales defectuosas ¹⁶, o la producción local de anticuerpos neutralizantes específicos, estimulada por la presencia del virus en ciertos perros, que detiene así la difusión y por ende causa la recuperación ⁵. Sin embargo los casos de recuperación son muy raros²⁷.

Algunos autores mencionan que en las glándulas salivales, el virus rábico ha sufrido una modificación en su patogenicidad causando infecciones persistentes¹. Depoux (1964) ², realizó pases seriados con virus de rabia en cultivos celulares de glándula salival y mostró la existencia de infección crónica ¹. Es posible que esto ocurra en el curso natural de la enfermedad, con algunos perros y quedar como portadores, y excretar el virus intermitentemente por saliva ^{2, 6, 14, 19}. Lo que sustenta esta hipótesis, es la prolongación en el período de incubación de la rabia en perros¹ así como la recuperación en algunos casos^{1, 2, 5}. Estas consideraciones implican una problemática de riesgo desde el punto de vista de la salud pública, ya que la rabia es una enfermedad zoonótica importante y con anterioridad no se tenía sospecha de perros, principalmente callejeros, que pudieran ser portadores con infecciones inaparentes, o que al morir de rabia no estuviesen liberando virus por saliva ^{3, 3}.

En el diagnóstico de la rabia, la prueba de inmunofluorescencia (IF) es la de mayor utilización en laboratorios y centros de referencia epidemiológica, a donde se remiten los encéfalos de animales sospechosos ^{32, 36}, por ser la prueba mas rápida y de mayor confiabilidad ^{23, 24}. También es frecuente la práctica del exámen histopatológico de los cortes de tejido encefálico, como prueba alternativa, en la cual se buscan los corpúsculos de Negri, los cuales constituyen una lesión específica de la infección ^{3, 21, 26, 28, 32}. Se han desarrollado tinciones especiales para evidenciar los cuerpos de inclusión (Seller, Mann, Giemsa, Faraco, Stoval y Blanck)³⁷. Se menciona que el 30% de las cepas rábicas no producen inclusiones (no negrigénicas)¹⁷ por lo tanto casi nunca se realiza la toma y revisión de las glándulas salivales. Las lesiones descritas en glándula salival son de tipo degenerativo y necrótico en el epitelio acinar, además de la presencia de inclusiones

citoplásmicas, sugestivas de corpúsculos de Negri ^{25, 26, 30, 31}. Sin embargo en estos trabajos, no se describen en forma detallada las lesiones producidas por el virus rábico en el tejido glandular.

En el diagnóstico de la rabia se utiliza además otro tipo de pruebas, como el aislamiento del virus en ratones inoculados por vía intracerebral con suspensión de encéfalo, glándula salival o saliva de animales sospechosos ³⁶. Se estudió si una prueba adicional para el diagnóstico de la rabia puede ser la revisión de las glándulas salivales conjuntamente con el SNC, para contar con un diagnóstico más confiable, además de un mejor conocimiento del papel que juegan las glándulas salivales en la transmisión y patogénesis de la rabia. Cabe aclarar que en los casos de personas agredidas por animales diagnosticados como positivos a rabia por IF en encéfalo, se les debe aplicar el esquema de vacunación antirrábica postexposición para evitar el posible desarrollo de esta mortal enfermedad, independientemente de la presencia o ausencia del virus en la saliva.

II. HIPÓTESIS

- A. No existe asociación entre la presencia del virus rábico en cerebro y glándulas salivales, en perros con infección natural.
- B. La respuesta inflamatoria es independiente de la presencia del antígeno rábico detectado a través de IF en glándula salival en perros con infección natural.

III. OBJETIVO

Verificar la presencia del virus rábico en forma simultánea en el cerebro y en la glándula salival submaxilar en perros con infección natural, a través de la prueba de inmunofluorescencia (IF) y describir la histopatología en glándula salival

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron las glándulas salivales de 25 perros positivos a rabia por IF en encéfalo, diagnosticados en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos de la SSA (INDRE) y en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

A partir de las 25 glándulas salivales submaxilares se obtuvieron improntas que se fijaron en acetona por 30 minutos en refrigeración (rompe las membranas celulares y permite a los anticuerpos unirse con su antígeno específico). Posteriormente, se les agregó conjugado* con suspensión de cerebro normal de ratón (CNR). Las laminillas se colocaron en una cámara húmeda, se incubaron por 30 minutos y se lavaron con PBS para retirar los anticuerpos libres. Por último, se embebieron en agua destilada de 5 a 10 minutos para retirar sales y se observaron al microscopio de fluorescencia. Otra porción de cada glándula se fijó en formalina amortiguada al 10% con pH 7.4 y se procesaron por la técnica histológica de rutina y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H.E.). Con el microscopio de luz se buscaron las lesiones de una sialoadenitis, así como cuerpos de inclusión intracitoplásmicos. Se usó un grupo control compuesto por 5 perros negativos a IF en encéfalo para el estudio de IF e histopatología en las glándulas salivales.

La posible asociación entre la IF en encéfalo y la glándula salival, así como entre la IF de las glándulas salivales y el estudio histopatológico de las mismas, se analizó por medio de una prueba de Ji-cuadrada, partiendo de la hipótesis nula de que ambas características son independientes entre si.

* Conjugado elaborado por la Gerencia General de Biológicos y Reactivos de la SSA

V. RESULTADOS

Inmunofluorescencia.- De los 25 casos considerados, 19 (76%) fueron positivos y 6 (24%) fueron negativos. El índice de positividad encéfalo-glándulas salivales, fue de 1.3 y el de negatividad, atribuyendo a los negativos en encéfalo 0.25, como un elemento de ajuste, de 0.04% (**Cuadro 1**).

Histopatología.- Las lesiones encontradas en las glándulas salivales a través de la histopatología fueron:

- Reacción inflamatoria compuesta por células mononucleares (linfocitos y células plasmáticas) con distribución perivascular, peritubular e interacinar, de grado leve hasta severo (**Figuras 1 y 2**).
- Cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos eosinofílicos en células acinares, sugestivos a corpúsculos de Negri (**Figuras 3 y 4**).
- Degeneración turbia del epitelio glandular de grado leve a moderado.

Inmunofluorescencia e histopatología.- De los casos considerados positivos a rabia por inmunofluorescencia, se practicó la histopatología a las glándulas salivales. Los corpúsculos de Negri, estuvieron presentes en 14 (56%) y ausentes en 11 (44%) de las glándulas salivales submaxilares analizadas. Los índices de diagnosticabilidad entre inmunofluorescencia y corpúsculos de Negri, fueron de 1.35 para positivos y 0.55 para negativos. Los índices de diagnosticabilidad entre inmunofluorescencia y respuesta inflamatoria (RI) fueron de 1.73 para positivos y de 0.43 para negativos (**Cuadro 2**). Partiendo de las 19 (76%) muestras positivas a IF en glándulas salivales, se apreció que solo 9 presentaron respuesta inflamatoria observada por histopatología; además que también de las 19 muestras solo en 11 se

observaron corpúsculos de Negri. En las 6 (24%) muestras negativas a IF en glándulas salivales, se apreció que en 2 casos había respuesta inflamatoria y que en 3 se observaron estructuras compatibles con corpúsculos de Negri en células acinares (**Cuadros 3 y 4**). La prueba estadística indicó que la presencia de la respuesta inflamatoria y los corpúsculos de Negri observados por histopatología no tiene asociación con la presencia del virus rábico detectado por IF en glándula salival. ($P < 0.05$).

Grupo control: las glándulas salivales utilizadas como grupo control fueron negativas a IF y por histopatología no presentaron cambios patológicos aparentes.

VI. DISCUSIÓN

Como se observó en los resultados obtenidos en este trabajo, la presencia del virus rábico en el encéfalo no siempre coincide con la presencia de éste en la glándula salival, posiblemente debido a que el virus se instala primero en el cerebro y después en el nervio trigémino, para posteriormente infectar el tejido glandular, razón por la cual no fue detectado a través de las pruebas de inmunofluorescencia e histopatología en algunos casos (Figura 5)³⁰. Existen diferentes cepas de virus de la rabia y cabe la posibilidad de que una cepa muy patógena, en los casos negativos haya dado muerte al animal antes de que el virus se difundiera en forma centrífuga a la glándula salival, por lo que no se encontraba al momento de realizar las pruebas ²² o que el animal haya sido sacrificado para el diagnóstico. También es posible que la presencia del virus en la glándula salival se deba a la cantidad de virus que entra al organismo ¹⁵.

La reacción inflamatoria constituye una respuesta a una agresión por agentes físicos y biológicos y está íntimamente ligada a la respuesta inmune de los individuos contra dichos agentes ²⁹. Por lo que respecta al virus de la rabia, éste ocasiona en la mayoría de los casos una respuesta inflamatoria en el SNC compuesta principalmente por células mononucleares (linfocitos y células plasmáticas) ^{3, 21, 25, 26, 27}. En este trabajo se observó que el 40% de los casos no tuvieron una respuesta inflamatoria en contra del virus rábico en la glándula salival, debido posiblemente a fases tempranas de la enfermedad o como se mencionó, que algún tipo de virus muy patógeno haya acabado con la vida del individuo antes de que el virus hubiera llegado a la glándula salival ²². Aluja y Gómez-Estrella mencionan que la ausencia de lesiones en SNC, se pueden dar en cursos prolongados de la enfermedad ⁴. Traspolando esto a la glándula salival, posiblemente se puedan explicar los casos de ausencia de lesiones

en algunos de los casos aquí estudiados. Otra posibilidad podría ser la presencia del fenómeno llamado apoptosis, en el que los linfocitos T son infectados por el virus de la rabia y se destruyen, causada tal vez por el mismo virus o como mecanismo de defensa del animal para evitar la difusión viral³¹.

En uno de los casos estudiados no se apreciaron signos clínicos de rabia y el animal murió por otra causa; sin embargo, fue positivo a IF y a la presencia de corpúsculos de Negri, sin reacción inflamatoria. Se presentaron casos en los que existió reacción inflamatoria sin causa aparente. Cabe señalar que el proceso inflamatorio se puede inducir por diversos agentes físicos o biológicos²⁹.

Por lo que respecta a los corpúsculos de Negri, se apreció que éstos no siempre son detectados por histopatología; sin embargo, el virus sí pudo ser detectado a través de la IF. Se sabe que algunos corpúsculos de Negri son acúmulos de componentes estructurales (nucleocápsides) o son puntos de síntesis viral o "fábrica de virus", otros acúmulos de proteínas virales y en algunos casos corresponden a agregados cristalinos de viriones²⁰. En 3 casos (12%) se observaron estructuras compatibles con corpúsculos de Negri, sin embargo, fueron negativos a la prueba de inmunofluorescencia. Todos los animales utilizados en este estudio fueron positivos a rabia por inmunofluorescencia en SNC, por lo que sería difícil concluir que estos cuerpos de inclusión fuesen causados por el virus del moquillo canino, aunque existe la posibilidad de que estén coexistiendo ambas enfermedades en estos animales. También es posible que en la porción muestreada para IF no hubiera presencia de virus.

Las lesiones observadas en este trabajo fueron similares a las descritas por otros autores^{25, 26, 30, 32} aunque cabe resaltar que no se había descrito la distribución perivasculare, peritubular e interacinar del proceso inflamatorio en la glándula salival. Sólo 3 casos (12%) de los 25, fueron negativos a la IF e HP en glándula salival, lo cual nos sugiere que no eran

potencialmente de riesgo para las personas expuestas a ellos en casos de que hubieran sido agredidos; sin embargo independientemente de estos resultados, el tratamiento postexposición debe aplicarse para evitar el posible desarrollo de la enfermedad en el ser humano. Por otra parte los animales en estado de "portador" son considerados de poca importancia epidemiológica debido a su poca frecuencia de presentación²⁷.

El tejido extraneural de mayor importancia en la transmisión de la rabia es la glándula salival, ya que la única forma de transmisión es a través de la saliva y es importante saber si el virus había llegado a la glándula salival y lo liberaba a través de la saliva en el momento de la agresión o exposición. Una ventaja del tejido glandular con respecto al encefálico es la conservación, ya que este tiene un proceso de autólisis más rápido que la glándula salival debido a su composición a base de fosfolípidos³⁴. Por esta razón sería conveniente sugerir que en los casos en que el encéfalo estén en estado de autólisis avanzado, el enviar también las glándulas salivales para evaluar mejor este tipo de casos. La desventaja de utilizar la glándula salival es que en ocasiones el virus de la rabia no está presente^{22, 33}. La prueba de inmunofluorescencia sigue siendo la prueba de mayor confiabilidad y rapidez^{23, 24}. Se sugiere utilizar la histopatología como complemento para tener mayor confiabilidad en los resultados y en menor tiempo del que requeriría hacer una prueba biológica, aunque esta cuenta con una sensibilidad mayor que la histopatología. Es importante volver a resaltar que, a pesar de que la glándula salival tiene un papel importante en la transmisión de la enfermedad, la decisión de aplicar esquemas de vacunación postexposición a personas mordidas por perros con rabia, no debe ser tomada con base en el resultado positivo o negativo a IF en la glándula salival.

Se concluye que la presencia del virus rábico en cerebro no siempre coincide con la presencia de este en la glándula salival y que la respuesta inflamatoria observada en histología tampoco está presente en todos los casos en que se observaron cuerpos de

inclusión. Razón por la cual el uso de la glándula salival para el diagnóstico debiera ser solo en casos en que el encéfalo este muy autolizado y realizar en forma conjunta la IF en ambos órganos para poder contar con un diagnóstico confiable.

VII. LITERATURA CITADA.

1. Afshar, A., Bahmanyar, M., and Fayaz, A.: A Contribution to the detection of innaparent rabies in stray dogs. *Vet.Rec.*, 91: 562-565 (1972).
2. Aghomo, H. O., Ocluye, O. O., Tomori, O. and Ibe, M.: Isolation of rabies virus from clinically healthy and previously unvaccinated dogs. *Bull. Anim. Hlth. Prod., At.* 37: 131-136 (1989).
3. Aguirre, V. A. E., Martínez, B. J., Vargas, M. G. D. y Moguel, P. A.: Localización y caracterización de lesiones en el encéfalo y su relación con signos clínicos en perros positivos a rabia por inmunofluorescencia en Tamaulipas. *Vet. Mex.*, 2: 135-142 (1991).
4. Aluja, A. S. de y Gómez, E.S.: Diagnóstico histopatológico de la rabia en mamíferos. *Infectología*, 2: 44-47 (1984). Citado por: Aguirre, V. A. E., Martínez, B.J., Vargas, M.G.D. y Moguel, P.A.: Localización y caracterización de lesiones en el encéfalo y su relación con signos clínicos en perros positivos a rabia por inmunofluorescencia en Tamaulipas. *Vet. Mex.*, 2: 135-142 (1991).
5. Arko, R. J., Schneider, L. G. and Baer, G. M.: Non fatal canine rabies. *Am.J.Vet. Res.*, 34 :937-938 (1973).
6. Augusto, S. R. e Moraes, S. N.: Infecção o rábica em cão com presença de virus virulento nas glândulas salivares e avirulência no encéfalo. *Pesq. Agrop. Bras. Sér. Vet.*, 8 :89-90 (1973).
7. Baer, G. M. and Olson; H. R.: Recovery of pigs from rabies. *J.A.V.M.A.*, 160 : 1127-1128 (1972).
8. Baer, G. M.: Historia Natural de la Rabia. *La Prensa Médica Mexicana*. México, D.F., 1982.
9. Bell, J. F.: Latency and abortive rabies. The Natural History of Rabies. Edited by G. M. Baer. Vol I. Ch17 *Academic Press*, New York, 1975.
10. Brass, D. A.: Rabies in Bats: Natural History and Public Health Implications. *Livia Press*. Continental, 1994.

11. Jenkins, S.R.: Compendium of Animal Rabies Control Committee. *National Association State Public Health Veterinarians, Inc.* November 13, Georgia U.S.A., 1995.
12. Correa, G. P.: La rabia: manifestaciones clínicas, transmisión, prevención y tratamiento. En: *Ciencia Veterinaria*. Editado por: Ricardo Moreno Chan. Vol.3, *Universidad Nacional Autónoma de México*. México, D.F., 1981.
13. Charlton, K. M., Casey, G. M. and Webster, W. A.: Rabies virus in the salivary glands and mucosa of natural infection in sunks. *Can. J. Comp. Med.*, 4 :338-339 (1984).
14. Fekadu, M., Shaddok, J. M. and Baer, G. M.: Intermittent excretion of rabies virus in the saliva of a dog two and six months after it had recovered from experimental rabies. *Am J. Trop. Med. Hyg.*, 30: 1113-1115 (1981).
15. Fekadu, M., Shaddock, J. M. and Baer, G. M.: Excretion of rabies virus in the saliva of dogs. *J. Inf. Diss.*, 145 : 715-716 (1982).
16. Fekadu, M. and Shaddock, J.H.: Peripheral distribution of virus in dogs inoculated with two strains of rabies virus. *Am. J. Vet. Res.*, 45 :724-729 (1984).
17. Fekadu, M.: Pathogenesis of rabies virus infection in dogs. *J. Inf. Diss.*, 10 :678-683. (1988).
18. Fekadu, M., Sumner, J.H., Shaddock, J. H., Sanderlin, D. W. and Baer, G. M.: Sickness and recovery of dogs challenged with a street rabies virus after vaccination with a vaccina virus recombinant expressing rabies virus N protein. *J. Virol.*, 66: 5 (1992).
19. Fekadu, M.: Canine rabies. *Onderst. J. Vet. Res.*, 60: 421- 427 (1993).
20. Fenner, F., Bachmann, P. A., Gibbs, E. P., Murphy, F., Studdent, M. J. y White, D. O.: *Virología Veterinaria*. *Acribia*. Zaragoza, España., 1992.
21. González, S. C. y Stephano, H. A.: Estudio histopatológico del sistema nervioso central de caninos positivos a rabia. *Vet. Mex.*, 15 :39-51 (1984).

22. Hernández, B.E.: Patogenia de la rabia. En: Ciencia Veterinaria. Editado por: Ricardo Moreno Chan. Vol.2 *Universidad Nacional Autónoma de México*. México, D.F., 1978.
23. Jayakumar, R. and Ramadas, P.: Evaluation of diagnostic tests for rabies in dogs. *Ind. Vet. J.*, 68 :765-768 (1991).
24. Jayakumar, R., Nachimutha, k. and Padmanaban, V. D.: Comparison of immunofluorescence with peroxidase-antiperoxidase technique in the diagnosis of rabies. *Ind. J. Anim. Sci.*, 65: 33-34 (1995).
25. Jones, T.C. y Hunt, R.D.: Patología Veterinaria. Vol.2., *Hemisferio Sur*. Buenos Aires, Argentina., 1992.
26. Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C. y Palmer, N.: Patología de los Animales Domésticos Cap. 3 *Hemisferio Sur*. Buenos Aires, Argentina., 1992.
27. King, A. A. and Turner, C. S.: Rabies: A Review. *J. Comp. Pathl.*, 108: 1-39 (1993)
28. López, L. H.: Pruebas complementarias. Simposio: Atención Médica de las Personas Involucradas en un Incidente de Rabia. *Instituto Nacional de Higiene*. 287-296 México, D.F., 1987.
29. Mateos, P. A. y Méndez, M. D.: Proceso Inflamatorio. En: Patología General Veterinaria Editada por F. J. Trigo, Cap. 4 *Interamericana McGraw-Hill* México, D.F., 1993.
30. Mendoza, G. R.: Estudio de las lesiones histológicas en glándulas salivales de perros con infección natural de virus rábico. Tesis de Licenciatura. *Fac. Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México .México, D.F., 1994.
31. Montaña-Hirose J. A.: Efficacité du traitement antirabique: Extension au Lyssavirus de la chauve-souris européenne (EBC) et rôle de l'immunosuppression. Tesis de Doctorado. *Université de Paris 6*. París, Francia 1994.
32. Oliver, J. E., Hoerlein, B. F. and Mayhew, I. C.: Veterinary Neurology. *W.B. Saunders Company*. Philadelphia., 1987.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

19

33. Ramírez, R. R.: Distribución de la lesiones histopatológicas y de la respuesta inflamatoria en encéfalos de bovinos con rabia paralítica. Tesis de Maestría. *Fac. Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1986.
34. Sánchez, S. R.: Patología celular y tisular. En Patología General Veterinaria Editada por: F.J. Trigo, Cap. 2 *Interamericana McGraw-Hill* México 1993.
35. Schneider, L. G.: Spread of virus within the central nervous system. En: The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol I. Ch14 *Academic Press* New York, 1975.
36. Sureau, P.: History of rabies: advances in research towards rabies prevention during the last 30 years. *J. Inf. Diss.*, 10 :581-584 (1988).
37. Valero, E.G.: Diagnóstico Veterinario. 1a edición. *INIFAP*. México, D.F., 1993.
38. Vargas, P.F.: Situación actual de la rabia en México. Simposio: Atención Médica de las Personas Involucradas en un Incidente de Rabia. *Instituto Nacional de Higiene*. 17-43 México, D.F., 1987.
39. Villa, R.B.: Los murciélagos de México, su importancia en la economía y la salubridad. *Inst. Biol. Universidad Nacional Autónoma de México*. México. XVI. 491 (1966).

Cuadro 1

Inmunofluorescencia en encéfalo y glándula salival en perros con infección natural

Organo	Positivo	Negativo	Total
Encéfalo	25 (100%)	(0.25) 0	25
Gl. Salival	19 (76%)	6 (24%)	25

Cuadro 2

Inmunofluorescencia, (IF) Respuesta Inflamatoria (RI) y Corpúsculo de Negri (CN) en glándulas salivales de perros positivos a rabia por IF en cerebro

Pruebas	Positivo	Negativo	Total
IF	19 (76%)	6 (24%)	25
RI	11 (44%)	14 (56%)	25
CN	14 (56%)	11 (44%)	25

Cuadro 3

Relación de la presencia de la Respuesta inflamatoria (RI) y los corpúsculos de Negri (CN) observados por histopatología y los resultados a inmunofluorescencia (IF) en glándulas salivales en perros con infección natural de virus rábico.

POSITIVOS 19 (76%)		NEGATIVOS 6 (24%)		Total
con RI	9 (36%)	con RI	2 (18%)	11 (44%)
sin RI	10 (40%)	sin RI	4 (16%)	14 (56%)
con CN	11 (44%)	con CN	3 (12%)	14 (56%)
sin CN	8 (32%)	sin CN	3 (12%)	11 (44%)

Cuadro 4

Imunofluorescencia (IF), Respuesta inflamatoria (RI) y Corpúsculo de Negri (CN) en glándula salival de perros con infección natural de virus rábico
(+) Positivo (-) Negativo

Número de perro	IF	RI	CN
01	+	+	+
02	+	+	+
03	+	+	+
04	+	-	+
05	+	-	+
06	-	+	+
07	-	-	+
08	+	+	+
09	+	+	+
10	-	+	+
11	+	-	+
12	+	+	+
13	-	-	-
14	-	-	-
15	+	+	+
16	+	-	-
17	+	-	-
18	+	-	-
19	+	-	-
20	+	+	+
21	+	-	-
22	+	-	-
23	+	+	-
24	+	-	-
25	-	-	-



Figura 1. Infiltración peritubular e interacinar por células mononucleares en glándula salival de perros positivos a la rabia. (Fulgón 40x)



Figura 2. Infiltración peritubular e interacinar por células mononucleares en glándula salival de perros positivos a la rabia. (Fulgón 40x)



Figura 3. Cuerpos de Inclusión (flecha) en células acinares de glándulas salivales de perros positivos a IF a rabia. H-E 100x

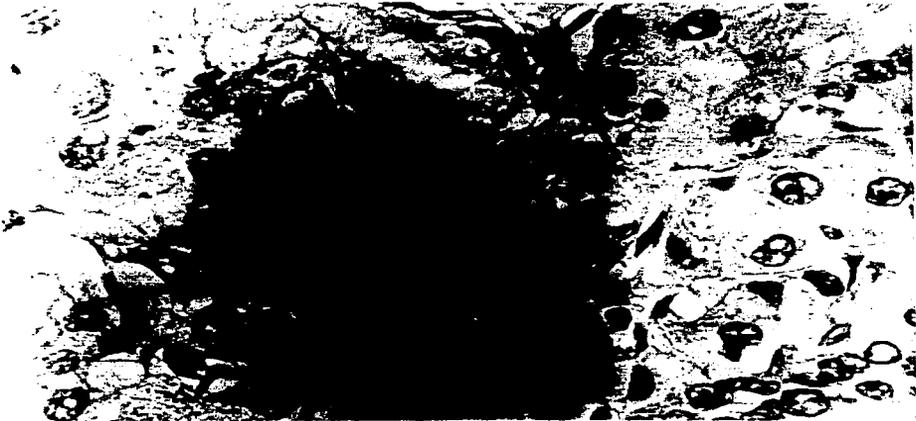
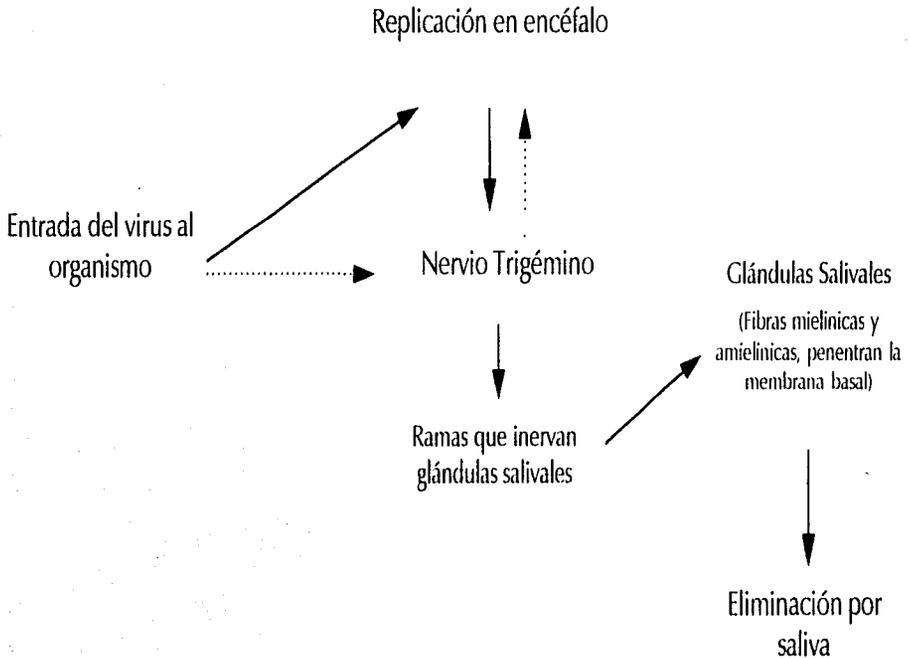


Figura 4. Cuerpos de Inclusión (flecha) en células acinares de glándulas salivales de perros positivos a IF a rabia. H-E 100x

Figura 5. DISEMINACIÓN DEL VIRUS RÁBICO A GLÁNDULAS SALIVALES



*Adaptado de: Mendoza, G.R.: Estudio de las lesiones histológicas en glándulas salivales de perros con infección natural con virus rábico. Tesis de Licenciatura. *Fac.Med.Vet.Zoot.* U.N.A.M. México1994.