

01671  
les.  
1



**Universidad Nacional Autónoma  
de México**

**Facultad de Medicina Veterinaria y  
Zootecnia**

**División de Estudios de Posgrado**



**DISTRIBUCION DE LAS LESIONES Y EVALUACION  
HISTOPATOLOGICA DE LA RESPUESTA  
INFLAMATORIA EN ENCEFALOS DE BOVINO  
CON RABIA PARALITICA**

**T E S I S**

**Presentada para la obtención del grado de:**

**MAESTRO EN CIENCIAS VETERINARIAS  
AREA PATOLOGIA ANIMAL**

**P O R**

**RAFAEL RAMIREZ ROMERO**

**1 9 8 6**

**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.

## DATOS BIOGRAFICOS

El autor nació en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León, el 24 de Octubre de 1954. Los estudios de primaria, secundaria y bachillerato los realizó durante el período de 1960 a 1971 en la Ciudad de San Nicolás de los Garza, Nuevo León. Posteriormente ingresó a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Tamaulipas de 1971 a 1976, obteniendo la licenciatura en el mismo año de su egreso.

Laboró para la Dirección General de Sanidad Animal de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos en Tizimin, Yucatán, como Jefe del Laboratorio Regional durante 1976 a 1981. Durante los años de 1981 a 1983 ingresó como estudiante de Posgrado a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, para obtener el título de Maestro en Ciencias en el Área de Patología Animal. Reanudó en 1983 en la Dirección de Referencia de Salud Animal de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos como Jefe del Departamento de Bacteriología hasta 1984. Durante este período impartió también la materia de Patología Especial en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. Después colaboró con los Programas de Posgrado en esta Facultad dentro de la Especialidad en Producción Animal Bovinos que se desarrolló en el Centro de Investigaciones Pecuarias del Estado de Sonora hasta 1986.

## RESUMEN

**RAMIREZ ROMERO, RAFAEL.** Distribución de las lesiones y evaluación histopatológica de la respuesta inflamatoria en encéfalos de bovino con rabia paralítica. ( Bajo la Dirección de Aline S. de Aluja, Reyna Sánchez San Martín y José Luis Pablos Hach ).

Se incluyeron diez encéfalos de bovinos que murieron de rabia paralítica, seis procedentes de Acayucan, Ver. y cuatro de Tizimín, Yuc. El diagnóstico fué confirmado mediante la prueba de inmunofluorescencia directa. Posteriormente se realizaron secciones transversas de estos encéfalos y las muestras se procesaron por las técnicas histológicas de rutina.

La distribución de las lesiones observadas se estableció en un diagrama patrón. Los cuerpos de inclusión se reconocieron en neuronas de cualquier distribución pero fueron más notorios en células de Purkinje, hipocampo y núcleos neuronales de metencéfalo. La neuronofagia se apreció en neuronas adyacentes a vasos sanguíneos con una infiltración perivascular severa y en raras ocasiones sobre aquellas con cuerpos de inclusión. Una manifiesta gliosis astrogliar ocurrió en el piso del cuarto ventrículo. Se observó una severa meningitis no supurativa en un caso. En general la respuesta inflamatoria se registró con mayor severidad en las partes posteriores de tallo cerebral. La congestión, hemorragia y edema fueron cambios bastante frecuentes pero se observaron con mayor intensidad adyacentes a ventrículos.

Se evaluó la respuesta inflamatoria merced de valores aritméticos que surgieron al contar las células infiltrantes en el espacio perivascular. A raíz de lo anterior se demostró que la intensidad de este cambio histológico no fué diferente cuando se compararon ambos hemisferios (  $p > .05$  ), interpretándose como simetría en la lesión. Posteriormente se comparó este cambio entre los encéfalos incluidos en el estudio, observándose que existe diferencia entre la intensidad de la lesión de encéfalos procedentes de Acayucan y Tizimín (  $p < .05$  ), empero la diferencia fue

considerablemente mayor cuando se comparó la intensidad de la lesión de animales que murieron con un curso mayor de tres días contra aquellos con un curso menor ( $p < .005$ ), sugiriendo que los animales que tardan más tiempo en morir desarrollan lesiones más severas.

Se demostró que la intensidad de la infiltración perivascular está relacionada con el nivel de corte ( $r = .85$ ); de esta manera conforme se realizan secciones hacia la parte posterior del encéfalo la lesión aumenta en intensidad, lo cual contrasta con la distribución caudorostral típica del virus rábico. Lo anterior fue interpretado como una respuesta inflamatoria tardía durante el desarrollo de la rabia.

Posteriormente se procedió a comparar la intensidad de la infiltración perivascular en trece sistemas, resultando que tanto los sistemas aferentes como los eferentes se encuentran igualmente involucrados ( $p > .05$ ), no obstante se pudo reconocer (Tukey,  $\alpha = .05$ ) que los más dañados son el sistema nervioso autónomo y el eferente visceral especial, mientras que aquellos donde la respuesta inflamatoria fue menos grave son el límbico, hipotalámico efector y neurona motora superior. La participación del sistema nervioso autónomo en el daño inflamatorio severo podría explicar la causa de la muerte.

## LISTA DE CONTENIDO

	<u>Página</u>
1. INTRODUCCION	1
2. REVISION DE LA LITERATURA	3
2.1. Neurología	3
2.1.1. La neurona	3
2.1.2. Relación entre las células gliales y la neurona	7
2.1.3. Sinápsis	10
2.1.4. Sistemas	15
a) Aferente Somático General	16
b) Aferente Somático Especial	16
c) Aferente Visceral General	16
d) Aferente Visceral Especial	17
e) Aferente Propioceptivo General	18
f) Aferente Propioceptivo Especial	18
g) Eferente Somático General	19
h) Eferente Visceral General	19
i) Eferente Visceral Especial	21
j) Neurona Motora Superior	23
k) Límbico	24
l) Reticular	25
m) Hipotalámico Efector	25
2.2. Características de la inflamación en el SNC	26
2.3. La respuesta inmune en el SNC	28
2.4. La rabia	33
2.4.1. Características del virus y morfogénesis	33
2.4.2. Antígenos del virus	36
2.4.3. Efecto del virus rábico en cultivo de tejidos	36
2.4.4. Epidemiología y transmisión	38
2.4.5. Patogénesis	44
2.4.6. Signos clínicos	52

	<u>Página</u>
2.4.7. Hallazgos Macroscópicos	54
2.4.8. Histopatología	55
2.4.9. Respuesta inmunológica en la infección	61
<b>3. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>66</b>
3.1. Recolección de la muestra	66
3.2. Secciones transversas	67
3.3. Areas anatómo-funcionales y sistemas	67
3.4. Procedimiento histológico	68
3.5. Procedimiento para señalar las lesiones observadas	68
3.6. Asignación de valores para la infiltración perivascular por área anatómo-funcional y por sección	69
<b>4. ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>88</b>
4.1. Valores totales promedio de la infiltración perivascular	88
4.2. Simetría en la intensidad de la infiltración perivascular	89
4.3. La infiltración perivascular en los encéfalos	91
4.4. Asociación entre la infiltración perivascular y el nivel de sección	92
4.5. La infiltración perivascular en los sistemas involucrados	93
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>95</b>
5.1. Distribución topográfica	95
5.2. Cuerpos de inclusión	95
5.3. Congestión	95
5.4. Hemorragia	96
5.5. Edema	96
5.6. Meningitis	96
5.7. Gliosis difusa y focal	96
5.8. Neuronofagia	97
5.9. Degeneración neuronal	97
5.10. Simetría en la intensidad de la infiltración perivascular	97

	<u>Página</u>
5.11. La infiltración perivascular en los encéfalos	98
5.12. Asociación entre la infiltración perivascular y el nivel de sección	99
5.13. La infiltración perivascular en los sistemas involucrados	99
6. DISCUSION	112
7. LITERATURA CITADA	119
8. APENDICE	131



## LISTA DE CUADROS

<u>Quadro</u>	<u>Página</u>
1. Localización de los neurotransmisores en SNC	13
2. Funciones del sistema nervioso autónomo	22
3. Relación de casos de rabia paralítica bovina durante el año 1984	40
4. Areas, componentes anatómicos y sistemas en secciones transversas del encéfalo bovino	71-87
5. Diagrama de los valores promedio	90
6. Valores promedio de la infiltración perivascular en secciones de telencéfalo de 3 cerebros y procedimiento para su comparación	101-102
7. Análisis de varianasa diseño completamente al azar	103
8. Valores de infiltración perivascular, desviaciones estandar y error estandar para encéfalos	104
9. Análisis de varianasa modelo regresión lineal simple, valores de Y e intervalos de confianza para B y Y	105-106
10. Valores de la infiltración perivascular, desviaciones estandar y error estandar para secciones	108
11. Valores promedio de la infiltración perivascular, desviación estandar y error estandar por sistemas	109
12. Análisis de varianasa diseño completamente al azar y Q para comparar sistemas	110

## LISTA DE FIGURAS

<u>FIGURAS</u>		<u>Página</u>
1.	Valores de infiltración perivascular originales y recta ajustada	107
2.	Presentación de las comparaciones entre los diferentes sistemas	111

LISTA DE APENDICES

	<u>Página</u>
Lista de abreviaturas	132
Nivel aproximado de las secciones coronales en el encéfalo bovino	133
Claves para señalar las lesiones correspondientes en los diagramas	134
Sección 1 nivel telencéfalo	135
Sección 2 nivel telencéfalo	135
Sección 3 nivel telencéfalo	136
Sección 4 nivel telencéfalo	136
Sección 5 nivel telencéfalo	137
Sección 7 nivel telencéfalo	137
Sección 8 nivel telencéfalo y diencefalo	138
Sección 9 nivel telencéfalo y diencefalo	138
Sección 10 nivel telencéfalo y diencefalo	139
Sección 11 nivel telencéfalo y diencefalo	140
Sección 12 nivel telencéfalo y diencefalo	141
Sección 13 nivel telencéfalo y mesencéfalo	142
Sección 14 nivel mesencéfalo	142
Sección 15 nivel mesencéfalo y metencéfalo	143
Sección 16 nivel metencéfalo	143
Sección 17 nivel metencéfalo	144
Sección 19 nivel metencéfalo	144
Sección 20 nivel metencéfalo	145
Sección 22 nivel metencéfalo	145
Sección 23 nivel metencéfalo y mielencéfalo	146
Sección 24 nivel metencéfalo y mielencéfalo	146
Sección 25 nivel metencéfalo y mielencéfalo	146
Figura 3. Cuerpo de inclusión en neurona de hipo- campo, telencéfalo H & E ( 400 x )	147
Figura 4 Varias inclusiones rábicas en neuronas de hipocampo, telencéfalo H & E ( 400 x )	147
Figura 5 Cuerpo de inclusión en célula de purkinje, metencéfalo H & E ( 400 x )	148
Figura 6 Cuerpo de inclusión en célula de purkinje, metencéfalo H & E ( 400 x )	148

	<u>Página</u>
Figura 7 Cuerpos de inclusión en células de núcleo neuronal, metencéfalo. H & E ( 400 x )	149
Figura 8 Hemorragias y congestión en vasos pequeños en hipocampo, telencéfalo H & E ( 100 x )	149
Figura 9 Congestión y edema, telencéfalo. H & E ( 100 x )	150
Figura 10 Meningitis y hemorragias cerebelares, metencéfalo. H & E ( 100 x )	150
Figura 11 Meningitis y congestión en folias cerebelares, metencéfalo. H & E ( 100 x )	151
Figura 12 Características de las células infiltrantes en folias cerebelares, metencéfalo H & E ( 400 x )	151
Figura 13 Gliosis difusa con hipertrofia astrocítica sobre el piso del cuarto ventrículo, mielencéfalo H & E ( 100 x )	152
Figura 14 Características de la gliosis astrocítica a mayor aumento H & E ( 400 x )	152
Figura 15 Gliosis focal y satelitosis sobre un núcleo neuronal en el que se aprecian varias células con cambios degenerativos, metencéfalo H & E ( 100 x )	153
Figura 16 Neuronofagia sobre células degeneradas en las que no se reconocen inclusiones, metencéfalo H & E ( 400 x )	153
Figura 17 Infiltración perivascular, hemorragia y neuronofagia adyacente, metencéfalo H & E ( 100 x )	154
Figura 18 Infiltración perivascular en telencéfalo H & E ( 100 x )	154
Figura 19 Infiltración perivascular en mesencéfalo H & E ( 100 x )	155
Figura 20 Infiltración de linfocitos y células plasmáticas en espacio perivascular y parenquima adyacente, metencéfalo H & E ( 400 x )	155

## 1. INTRODUCCION

La rabia paralítica bovina o derriengue constituye un grave problema para la ganadería nacional en las áreas tropicales, al grado de considerarse enzootica en algunas zonas ( 17, 90, 92 ). En el año de 1964 se estimaba que 100,000 bovinos morían anualmente por causa de esta enfermedad ( 116 ); sin embargo, actualmente la cifra es menor ( 433 ) debido a las campañas de vacunación y los métodos de control del vector ( 6 ).

La rabia paralítica bovina es transmitida por el murciélago hematófago o vampiro, habitante de las regiones tropicales y subtropicales del continente americano ( 3, 12, 27, 71, 78, 108 ). Dentro del ciclo de la rabia silvestre esta transmisión se considera una forma particular de la enfermedad ( 3, 12, 27, 108 ).

El virus que ocasiona la rabia en las otras especies animales es el mismo que causa la rabia paralítica bovina, pues no se han demostrado diferencias antigénicas significativas ( 98 ). Se le clasifica dentro de la familia Rhabdoviridae, género Lyssa virus ( 31, 35, 39, 45 ), y posee una marcada afinidad por el tejido nervioso ( 62 ).

Pocas de las numerosas contribuciones sobre la rabia publicadas en las últimas décadas, tratan de las lesiones que produce el virus en el encéfalo del hombre y de los animales; es por ésto que las descripciones histopatológicas se basan en su gran mayoría en los trabajos realizados a fines del siglo pasado y principios del presente ( 5 ).

Existe la opinión de que la distribución de las lesiones que causa el virus rábico no puede establecerse porque éstas son muy variables en su intensidad y localización ( 62 ), sin embargo quizá esto obedezca a que no se han realizado estudios sistemáticos ( 5, 89 ).

Hipótesis a probar en este estudio:

- 1) Son generalizadas las lesiones producidas por el virus rábico en el encéfalo de los bovinos.
- 2) Son constantes las lesiones en el encéfalo de los bovinos con rabia.

La primera hipótesis se refiere a la distribución de determinadas lesiones evaluando su intensidad, en varias secciones de los encéfalos, y la segunda a la presentación de estas lesiones en los encéfalos de los bovinos incluidos en este estudio.

Los objetivos en este estudio son:

- 1) Conocer la distribución topográfica y las características de las lesiones histológicas, en el encéfalo de los bovinos afectados naturalmente por rabia paralítica.
- 2) Establecer si el virus rábico tiene afinidad por determinadas áreas anatomofuncionales en el encéfalo de bovinos afectados naturalmente por rabia paralítica.
- 3) Describir un procedimiento que permita evaluar la respuesta inflamatoria que provoca un virus en el sistema nervioso central.

## 2. REVISION DE LA LITERATURA

### 2.1. Neurología

#### 2.1.1. La Neurona

El sistema nervioso central ( SNC ) está constituido por encéfalo y médula espinal, pudiendo distinguirse al corte dos componentes: la substancia gris constituida por neuronas, células gliales y procesos neuronales no mielinizados, y substancia blanca constituida por células gliales y axones mielinizados ( 42, 62, 95 ).

El tejido nervioso consiste de neuronas y sus procesos: dendritas y axones, a través de los cuales recibe y transmite impulsos. Los contactos especializados entre los procesos neuronales o entre los procesos neuronales y neuronas u otras células, hacen posible la transmisión de impulsos ( 25 ). Además, las neuronas y sus procesos se encuentran sostenidos y envueltos por las células gliales que los rodean ( 9, 25, 42, 101 ).

La membrana celular de la neurona está constituida por dos capas electrodensas separadas por una interzona que se extiende por toda la superficie del cuerpo celular o pericarión, las dendritas y el axón ( 95 ). Esta estructura de la membrana celular también se observa en el interior de la célula como la pared nuclear, el retículo endoplásmico, el complejo de Golgi y las mitocondrias ( 42, 95 ). Asimismo, este sistema de membranas se encuentran intercomunicadas y guarda relación con el espacio extracelular ( 95 ).

La membrana de doble capa que rodea el núcleo posee

poros que permiten el intercambio entre el nucleoplasma y el citoplasma, dando paso probablemente al RNA de reciente formación en el núcleo para ser incorporado al retículo endoplásmico del citoplasma ( 95 ). El nucleolo aparece dentro del núcleo como un agregado denso de RNA, proteína y lípidos, rodeado de un revestimiento difuso de DNA, y carece de membrana limitante ( 95 ). El constante cambio de tamaño y posición del nucleolo así como sus reacciones histoquímicas en relación con el cambio de estado fisiológico neuronal, sugieren su extrema plasticidad e importancia en la síntesis de nuevo RNA y varias enzimas ( 25, 95 ). Por otra parte, en el núcleo de una neurona madura no puede observarse signo de cromosomas ( 25, 42, 95 ).

La característica más prominente en el pericarión son los grupos de cisternas del retículo endoplásmico rugoso con numerosos poliribosomas entre ellas ( 25 ), en el microscopio de luz ésto se reconoce como una estructura cromófila denominada substancia de Nissl ( 25, 42, 95 ). Observando con el microscopio electrónico aparece como un agregado de tubos estrechos cubierto con gránulos finos, compuestos por RNA más una proteína ( P ) asociada ( 95 ). Probablemente el retículo endoplásmico y el RNA - P intervienen bajo influencia del núcleo en la síntesis de proteína y enzimas ( 95 ).

Las mitocondrias se encuentran dispersas en el citoplasma neuronal, pero en acúmulos en los bulbos sinápticos ( 25, 42, 95 ). Se considera que las mitocondrias de la neurona llevan a cabo las oxidaciones del ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa, pero su papel en la glucólisis no ha podido atribuírseles; de hecho se piensa que un 10% o menos de la glucólisis



puede ser atribuida a la mitocondria en el encéfalo ( 95 ).

Cuando se observa con el microscopio electrónico el complejo de Golgi, se describe como un sistema de membranas dobles que forma una masa compacta y vesículas cercanas o rodeando al núcleo y que están asociadas al sistema retículo endoplásmico ( 42, 95 ). Las vesículas son de dos tipos: las pequeñas que parten de las cisternas de Golgi y las grandes que se forman de la superficie celular por un proceso semejante a la pinocitosis ( 25 ). El complejo de Golgi contiene esferas de lípidos y fosfátidos, así como también un mucopolisacárido ( 95 ). Tanto este complejo como el prominente retículo endoplásmico de la neurona, contribuyen de manera continua y activa en la síntesis y secreción de derivados proteínicos y compuestos nitrogenados por esta célula ( 25 ).

El lisosoma neuronal se observa en el microscopio electrónico como un cuerpo extremadamente electrodensito y contiene fosfatasa ácida,  $\beta$  - glucuronidasa, nucleasas ácidas, catepsina y enzimas hidrolíticas ( 95 ). Se supone que estos cuerpos se desintegran en las células lesionadas liberando enzimas que intervienen en la disolución del soma neuronal ( 95 ).

Las dendritas contienen la mayoría de los organelos citoplasmáticos aunque su número decrece conforme se incrementa la distancia desde el cuerpo celular ( 25 ). De manera característica contiene numerosos microtúbulos y pocos neurofilamentos ( 25 ). Las dendritas poseen numerosos procesos llamados espinas, los que muestran una terminación bulbar que constituye un incremento en la superficie neuronal dando lugar a la mayoría

de las sinápsis de una neurona ( 25, 95 ).

Los axones se encuentran envueltos en cubiertas de prolongaciones del citoplasma de las células gliales ( 25, 42, 55, 95 ). Esta cubierta miélnica tiene la capacidad de contraerse bajo ciertos estímulos ( 100 ). El axoplasma se caracteriza por contener numerosos neurofilamentos, escasos microtúbulos y ausencia de retículo endoplásmico rugoso ( 25 ). En su porción sináptica el axón se expande para formar el botón terminal que se encuentra lleno de vesículas sinápticas que contienen neurotransmisores químicos ( 25, 42, 55, 95 ); asimismo las mitocondrias se encuentran en este lugar en acúmulos y durante los períodos de síntesis activa su número aumenta ( 95 ). Por otra parte, ha sido demostrado flujo axoplásmico de materiales en el axón ( 9, 95 ). Este movimiento puede ocurrir proximodistal, desde el cuerpo celular hacia el axón ( 9, 25, 42, 95 ), o bien bidireccional ( 22 ). Las velocidades para algunas proteínas y lípidos son lentas ( 2mm/día ), en cambio en el caso de los gránulos que contienen catecolaminas, son rápidas ( 200 - 500 mm/día ) ( 9 ). Sin embargo, para el movimiento bidireccional se describen velocidades aún mayores ( 22 ). Este flujo axoplásmico rápido se debe muy probablemente a los microtúbulos, pues se ha observado que cuando se administra colchicina ( un fármaco que inhibe la mitosis celular ) se anula el flujo rápido pero no el lento ( 9, 25 ). Este medicamento se combina con la proteína de los microtúbulos disociándola en subunidades inactivas ( 9 ). Además, esta disociación también se logra con el fármaco vinblastina y las bajas temperaturas ( 9, 25, 95 ).

### 2.1.2. Relación entre las células gliales y la neurona

La neurona o célula nerviosa excitable es la unidad de estructura y función en el sistema nervioso y guarda una estrecha relación con las células inexcitables o gliales ( 9, 52 ). Se ha demostrado mediante estudios de microscopía electrónica, que rara vez las neuronas se ponen en contacto con los vasos sanguíneos, porque tienen interpuestas células gliales ( 25, 95 ). Asimismo, existen datos que sugieren fuertemente la existencia de una interacción metabólica importante entre las células gliales y la neurona, que pudiera exonerar a éstas de ser unidades metabólicas completas con relación al mantenimiento total de sus propias unidades estructurales ( 95 ).

Hay tres tipos de células gliales en el SNC: astrocitos, oligodendrocitos y microglia ( 25, 42, 95 ). Los astrocitos poseen numerosas prolongaciones, algunas de las cuales forman tenues envolturas alrededor de las fibras de las células nerviosas, mientras que otras se adhieren en forma de pies a los capilares vecinos ( 25, 95 ). Existe en realidad muy poca superficie capilar no asociada con astrocitos ( 95 ). Esta célula, localizada singularmente entre los capilares y la neurona, también forma un puente celular entre los capilares y el epéndimo que tapiza las cavidades ventriculares ( 95 ). Dentro de las funciones del astrocito se puede enumerar: a) proporcionar base estructural por medio de sus adherencias; b) formar cicatrices astrocíticas cuando existe daño en el tejido; c) aislamiento de las superficies excitables de la neurona y sus procesos, a través de las vainas astrocíticas que previenen la desviación y pérdida de

los impulsos; d) capacidad fagocítica y, por último, e) se hipotetiza una función nutricia del astrocito hacia la célula nerviosa ( 25 ). Esta última función establece que el astrocito absorbe nutrientes y otros metabolitos de los capilares a través de sus pies y los transporta hacia la neurona por medio de las prolongaciones que envuelven esta célula y también transporta sus desechos hacia la sangre ( 25, 95 ); esta hipótesis se sustenta en los siguientes hechos: a) la posición puente del astrocito entre los capilares y la neurona ( 25 ), b) la estrechez de los espacios extracelulares, lo que impediría el transporte de grandes moléculas desde los capilares hacia la neurona ( 25, 42 ); de hecho se piensa que los astrocitos contienen el líquido que podría considerarse extracelular ( 95 ) y c) la marcada actividad de ATP-asa en la membrana plasmática del astrocito en las superficies de contacto con la neurona y el capilar, lo cual indicaría una marcada capacidad para los procesos de transporte molecular en ambos sitios ( 25 ); aquí es necesario se recuerde que las células endoteliales no fenestradas de los capilares en el encéfalo y el astrocito, constituyen desde el punto de vista estructural, el área donde se encontraría localizada la barrera hemato-encefálica ( BHE ) ( 24, 36, 95 ). El concepto de BHE se originó con las observaciones de que ciertos colorantes teñían todos los tejidos del cuerpo menos el encéfalo ( 9, 24, 95 ). Actualmente se ha denominado BHE al fenómeno por medio del cual ciertas moléculas pasan desde la sangre hacia el espacio intersticial del cerebro, a un ritmo más lento que el observado para las mismas sustancias a concentraciones sanguíneas similares y durante intervalos iguales en otras re-

giones vasculares ( 37 ). Este complicado fenómeno representado por un sistema anatómico-bioquímico-fisiológico, parece desempeñar el importante papel en la determinación de cuales materiales llegan a las neuronas y la velocidad a la que lo hacen ( 95 ).

Las células de la oligodendroglia constituyen la mayoría de los elementos gliales ( 75% ) ( 25 ); siendo más abundantes en la sustancia blanca y cuando se encuentran en áreas ricas en células nerviosas permanecen en íntima relación con la membrana plasmática neuronal, de aquí que reciben el nombre de satélites ( 95 ). Dentro de las funciones de la oligodendroglia se apuntará lo siguiente: a) formación de las vainas de mielina de los axones y b) pueden desempeñar la fagocitosis bajo ciertas circunstancias ( 25, 95 ). Existe además evidencia de una función trófica en el mantenimiento de la célula nerviosa, sugiriéndose que el oligodendrocito interviene más en los mecanismos sintéticos como los que implican un cambio de bases en los ácidos nucleicos y de proteínas entre estas células y la neurona y que los astrocitos a su vez funcionen principalmente en los mecanismos de transporte ( 95 ).

Al respecto de las células de la microglia, consideradas parte del sistema retículo endotelial, se puede decir que son los fagocitos potenciales en el SNC y que se encuentran diseminados por migración activa ( 25, 79, 95 ). Estas células reaccionan muy precozmente proliferando ante los estímulos motivados por la degeneración del tejido nervioso adyacente, pero además ha sido demostrado que también interviene una numerosa población de

leucocitos, atraídos desde la sangre por el daño tisular ( 25, 79 ). Asimismo la hipertrofia de la microglia se presenta rápidamente pues estas células son menos vulnerables al insulto y pueden reaccionar mientras otras están muriendo ( 62 ). La proliferación microglial, que puede ser amitótica, acompaña a la hipertrofia y es el preámbulo de la fagocitosis cuyo objetivo es mielina degenerada o neuronas muertas ( 61, 62 ).

### 2.1.3. Sinápsis

En el sentido más amplio, sinápsis comprende los contactos funcionales entre una neurona y otra célula, por ejemplo: neurona con neurona, neurona con músculo y neurona con células epiteliales incluyendo las glándulas ( 25 ). Dependiendo del mecanismo de transmisión del impulso, existen dos tipos de sinápsis: química y eléctrica; la primera es la más común en mamíferos ( 25 ). En la sinápsis química el impulso es usualmente transmitido desde el axón terminal de una neurona hacia la membrana plasmática de otra neurona o célula efectora ( músculo o glándula ), por medio de la descarga de una sustancia química transmisora ( 9, 25 ). En la sinápsis eléctrica las membranas plasmáticas de las dos células están unidas o casi unidas de manera que el impulso pasa directamente de una a otra sin la liberación de ninguna sustancia química transmisora ( 25 ). De acuerdo con los sitios de contacto, la sinápsis en el SNC puede ser: axodendrítica, axosomática, axoaxónica, dendrodendrítica y unión estricta; las tres primeras son las más comunes; la dendrodendrítica es de difícil identificación y su significado funcional es oscuro y la unión estricta se refiere al tipo que permite la propagación de la estimulación eléctrica sin

neurotransmisores ( 95 ).

Las características de una sinápsis axodendrítica o axosomática son las siguientes:

- a) No existe continuidad funcional del citoplasma a través de la sinápsis, por lo que la membrana de cada célula se encuentra separada por una distancia de 20 nm aproximadamente, denominada hendidura sináptica ( 9, 25, 42, 52, 55, 95 ).
- b) En las regiones de unión las membranas pre y post sinápticas están engrosadas y modificadas ( 55 ). En el trayecto del cilindroeje hacia el área sináptica, la vaina de mielina se adelgaza progresivamente hasta desaparecer, pero en su terminación se ensancha formando una estructura de forma bulbar denominada pie terminal o botón terminal y se encuentra rodeado por el axolema ( 25, 42, 95 ). La neurona que libera impulsos se conoce como pre sináptica y a la parte del axolema cercano a la membrana celular se le denomina membrana presináptica; asimismo la membrana correspondiente a la neurona postsináptica también posee engrosamientos irregulares relacionados con el axolema del cilindroeje presináptico ( 42 ).
- c) El citoplasma del axón presináptico está densamente poblado con mitocondrias ( 55 ), para proveer de la energía necesaria en el desarrollo de la

actividad sináptica ( 95 ). El terminal presináptico contiene además estructuras esféricas de tamaño variable ( 20 - 65 nm aproximadamente ), denominadas vesículas sinápticas, que son el depósito de los mediadores químicos o neurotransmisores liberados durante la actividad sináptica ( 9, 25, 42, 55, 95 ). Estas vesículas se forman por endocitosis a partir del axolema del bulbo terminal ( 42 ). Se considera que una terminal presináptica promedio en el SNC, puede contener de 10,000 a 15,000 vesículas ( 95 ). Los neurotransmisores son formados probablemente en las terminaciones nerviosas, aunque no necesariamente dentro de las vesículas sinápticas ( 9, 95 ), pues han sido identificadas muchas de las enzimas que intervienen en la síntesis de éstos, aunque los estudios de microscopía electrónica no han podido determinar los sitios ( 9 ). Por lo tanto, las proteínas parecen ser renovadas en la terminación nerviosa por una combinación de síntesis local y transporte axonal de proteínas preformadas ( 9, 25, 42, 52, 55, 95 ). Algunos de los neurotransmisores identificados son: acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, glicina y  $\gamma$  aminobutirato; de todos éstos el primero es el mejor caracterizado ( 9 ). Los neurotransmisores varían considerablemente en su distribución en el SNC. El Cuadro 1 muestra los neurotransmisores y los sitios en donde se encuentran en mayor cantidad.



CUADRO 1

LOCALIZACION DE LOS NEUROTRANSMISORES EN SNC\*

NOMBRE	LOCALIZACION
ACETILCOLINA	CORTEZA, GANGLIOS BASALES, C. GENICU LADO LATERAL, TUBERCULOS CUADRIGEMINOS, PUENTE, BULBO Y RAICES VENTRALES DE MEDULA ESPINAL.
NORADRENALINA	HIPOTALAMO, BULBO RAQUIDEO.
DOPAMINA	NUCLEO CAUDADO, GANGLIOS BASALES, TUBERCULOS CUADRIGEMINOS
SEROTONINA	HIPOTALAMO, TALAMO, G. PINEAL, NUCLEO CAUDADO.
GLICINA	MEDULA ESPINAL, CEREBELO.
γ AMINO BUTIRATO	MEDULA ESPINAL, CEREBELO, CORTEZA.

\* Basado en Bachelard ( 9 ).

Los eventos durante la actividad sináptica en las terminaciones son los siguientes: primeramente ocurre la despolarización de la terminal presináptica, posteriormente fluyen corrientes de circuitos locales en la membrana presináptica. Estos eventos probablemente movilizan también las vesículas hacia el área sináptica, dejando lista a la membrana presináptica para la activación y liberación del contenido de las vesículas. Después los neurotransmisores son liberados, difundiendo hacia la fisura sináptica. A continuación la permeabilidad iónica de la membrana postsináptica se altera, iniciándose el movimiento de iones específicos a través de ella. Finalmente los movimientos iónicos hacen que fluyan pequeñas corrientes eléctricas hacia adentro inmediatamente por debajo del área sináptica; estas corrientes son responsables de los cambios de polarización. La substancia neurotransmisora es inactivada en condiciones normales por una enzima específica, de manera que las membranas retornan a su estado de reposo ( 95 ). Los eventos descritos con anterioridad forman parte de una sinápsis excitatoria, sin embargo, también existen sinápsis inhibitorias cuya función es hiperpolarizar la membrana postsináptica ( 42 ). El balance existente entre la llegada de sinápsis excitatorias e inhibitorias a una célula, determinan que su membrana se despolarice o hiperpolarice, generándose un potencial de acción ( 42, 95 ), el cual puede propagarse a lo largo del axón a velocidad de 100 m/seg. ( 101 ). La despolarización se manifiesta cuando cambia en dirección positiva desde cerca de  $-60$  mv hasta 0 ó hasta un valor positivo; la hiperpolarización aparece

cuando el potencial se vuelve más negativo ( 9 ). El potencial resultante de la despolarización postsináptica es excitatorio y se conoce como PEPS ( potencial excitatorio postsináptico ); la hiperpolarización postsináptica es inhibitoria y el potencial de acción recibe el nombre de PIPS ( potencial inhibitorio postsináptico ) ( 9, 95 ). En las sinápsis excitatorias el transmisor actúa incrementando la permeabilidad de la membrana postsináptica al Na, provocando despolarización; en la sinápsis inhibitoria el transmisor causa un incremento de permeabilidad de la membrana postsináptica para el cloruro y tal vez también para el K, produciendo hiperpolarización ( 9 ).

#### 2.1.4. Sistemas

Las neuronas individuales son inervadas por muchos axones presinápticos y, al ramificarse, un axón único puede formar varias sinápsis con una neurona o distribuirse entre varias neuronas ( 55 ). Una sola neurona cortical puede tener tantas como 10,000 entradas sinápticas, recibiendo cada una de ellas porciones individuales de información que debe integrarse a cada momento ( 101 ). Pudiera inferirse que los mecanismos cerebrales de integración y adaptación, utilizan probablemente en el procesamiento de información una combinación de algunas o de todas las " energías " anatómicas, bioquímicas, eléctricas y otras aún desconocidas que acarrear información a y de las células nerviosas y participa en sus mecanismos nerviosos superiores ( 101 ).

En este inciso se establecerá una clasificación funcional de los sistemas, revisando su función. Lo anterior se basa

en: De la Hunta ( 53 ), Skinner ( 101 ) y complementándose con Mouse, et. al. ( 52 ).

a) Aferente somático general ( ASG )

Aferente significa que la corriente de conducción está viajando hacia el cerebro o la médula espinal; los términos aferente y sensorio son a menudo utilizados como sinónimos.

Somático está relacionado con el armazón del cuerpo y embriológicamente con la somatopleura.

General se refiere a aquellos impulsos que comienzan en o cerca de la superficie corporal.

El sistema ASG comprende la distribución por el nervio craneal trigémino ( V mixto ) y todos los nervios espinales para la superficie de la cabeza, cuerpo y miembros. Tres cambios ambientales pueden percibirse: dolor, temperatura y presión.

b) Aferente somático especial ( ASE )

Especial comprende receptores especializados localizados en áreas relativamente pequeñas y contenidos en estructuras accesorias ( ojo, oído ) para la captación de estímulos originados a distancia de los receptores.

El sistema ASE comprende el globo ocular con su nervio craneal óptico ( II sensorial ), así como también el oído interno y su nervio craneal auditivo ( VIII sensorial ).

c) Aferente visceral general ( AVG )

Visceral implica impulsos aferentes originados de las vísceras o cerca de ellas, que son esenciales en la regulación refleja de toda actividad visceral.

General se refiere a los receptores que están en o sobre las mucosas y también en las paredes de la mayor parte de los órganos, transportando impulsos que se originan como resultado de la composición física o química de las sustancias contenidas en los órganos o de la distensión de sus paredes.

El sistema AVG está relacionado con la iniciación de reflejos que controlan la actividad de las vísceras por el sistema autónomo. La sensibilidad visceral varía mucho y puede ser de gran intensidad, como en el caso de dolores de parto, cólico intestinal o traumatismo en los testículos. Esta forma de dolor está también relacionado con el sistema ASG. Por otra parte, la sensibilidad visceral también se manifiesta por náusea, sed, hambre, deseo sexual y sensación de bienestar o malestar. La mayoría de los receptores son sensibles a la presión y estiramiento y unos pocos a mediadores químicos. Este sistema está compuesto por neuronas del nervio craneal facial ( VII mixto ), glossofaríngeo ( IX mixto ) y vago ( X mixto ), distribuidas hacia la cabeza y por el vago y nervios espinales distribuidas hacia las vísceras, cavidades corporales y vasos sanguíneos.

#### d) Aferente visceral especial ( AVE )

Aunque no existe un acuerdo general sobre esta categoría, se incluyen las modalidades de gusto y olfato.

Este sistema AVE se encuentra ligado con la función visceral y contiene neuronas del nervio craneal facial ( III mixto ), glossofaríngeo ( IX mixto ) y vago ( X mixto ) con asociación hacia receptores de gusto y olfato. Tiene por lo tanto importante función en la localización, ingestión, preparación

de alimentos y localización del sexo opuesto.

e) Aferente propioceptivo general ( APG )

La mayor parte de los autores coloca a la propiocepción general como parte del sistema ASG, considerando la exterocepción como estímulos de dolor, temperatura y tacto y propiocepción cuando se reciben estímulos originados con los músculos, tendones y articulaciones, en otras palabras, este sistema es responsable de la autorregulación de la postura y el movimiento.

General se refiere a que en este sistema los receptores están muy dispersos en músculos, fascias, tendones y cápsulas articulares.

El sistema APG se efectúa fuera de la conciencia y permite una marcha normal, ajustando la cantidad apropiada de contracción muscular y controlando la posición del tronco, cuello, miembros y cabeza. Está distribuido por todos los nervios espinales y el craneal trigémino ( V mixto ). Asimismo en muchos de los reflejos en los que se requiere gran coordinación muscular, participa el cerebelo.

f) Aferente propioceptivo especial ( APE )

Muchos autores colocan esta modalidad sensitiva en la categoría de ASE. Este sistema comprende el mantenimiento de la posición de los ojos y del cuerpo en relación a los cambios de orientación de la cabeza; los receptores especializados se encuentran en el laberinto membranoso de la porción vestibular del oído interno. Está inervado por el nervio craneal auditivo ( VIII sensorial ) en la división vestibulo coclear. En este

sistema también interviene el cerebelo en la vía refleja vestibulo cerebelosa.

. g) Sistema eferente somático general ( ESG )

Eferente se refiere a los impulsos que se originan en el SNC, fluyendo hacia afuera; el término motor puede aplicarse a este sistema. El tejido activado por medio de estas fibras están en las placas terminales motoras de los músculos estriados. La mayoría de las fibras se originan de las columnas grises ventrales de médula espinal, responsables de los componentes reflejos y también de los nervios craneales oculomotor ( III - motor ), troclear ( IV motor ), abducens ( VI motor ) e hipogloso ( XII motor ); los primeros tres inervan los músculos extrínsecos del ojo, y el último, los músculos de la lengua. En este sistema no existe categoría especial. Los sistemas ASG y APG contienen los componentes sensorios del sistema.

h) Sistema eferente visceral general ( EVG )

Este es el sistema autónomo que regula los órganos del cuerpo e incluye el control de todos los músculos lisos, del músculo cardíaco y las glándulas. Se le divide en base al origen de las fibras preganglionares en: toracolumbar o simpática para las fibras que emergen de la médula espinal torácica y lumbar, y parasimpática o craneosacra para las fibras que nacen en los núcleos de nervios craneales oculomotor ( III motor ), facial ( VII mixto ), glossofaríngeo ( IX mixto ), vago ( X mixto ) y espinal ( XI motor ); así como también de la médula sacra. El neurotransmisor preganglional en ambas partes de este sistema es la acetilcolina.

Este sistema que actúa sin el control cerebral voluntario, es el responsable de la homeostasis, regulación cardíaca, presión arterial, temperatura, secreción glandular, peristalsis, tensión en esfínteres y tamaño pupilar. Estas funciones son ejercidas por dos conjuntos de fibras que inervan la mayoría de las vísceras: uno estimulando ( simpático ) y el otro inhibiendo ( parasimpático ).

La parte activadora se considera un mecanismo de emergencia y la descarga de impulsos en este sistema se asocia con el gasto de energía. La actividad simpática provoca glucogenólisis hepática, aceleración del trabajo cardíaco y constricción de los vasos sanguíneos periféricos y mesentéricos, aumento en el calibre de las vías aéreas, inhibición de la secreción glandular y de la contracción de los músculos viscerales y dilatación de la pupila. Los efectos de esta parte del sistema EVG son extensos debido a que las células de su origen son continuas y ocupan una amplia porción de médula espinal, además una sola fibra preganglionar establece contacto con 20 posganglionares aproximadamente; asimismo, la noradrenalina liberada de sus axones terminales es fácilmente transmitida a través de los tejidos y aún por sangre, sin destrucción enzimática, y por último, algunos impulsos preganglionares actúan sobre médula adrenal, favoreciendo la secreción de adrenalina.

La porción parasimpática se considera un mecanismo de conservación que preserva el desgaste y conserva la energía. Esta sección inhibitoria no está adaptada para funcionar como unidad, por lo que sus efectos al contrario de la sección activadora no son extensos y sus reacciones son específicas e indi-



viduales. Esto se debe a que su origen en SNC está separado ( tallo cerebral y área sacra en médula espinal ), existiendo una relación de uno a uno entre las fibras pre y postganglionares; además la porción terminal de sus axones liberan acetilcolina que es inmediatamente destruida por la colinesterasa. Por lo anterior, la actividad de las fibras parasimpáticas queda confinada al órgano particular involucrado según las circunstancias o demanda, devolviendo la normalidad a la función visceral después de la activación simpática. La actividad parasimpática provoca: reducción de la pupila, reducción de la presión arterial y disminución de la frecuencia cardíaca, provoca la constricción bronquiolar, aumenta la motilidad intestinal, estimula la secreción glandular y favorece la defecación y la micción por dilatación de los esfínteres de la uretra y ano y contracción del músculo liso de las paredes de la vejiga y recto. En el Cuadro 2 se presentan algunas de las funciones del sistema nervioso autónomo.

#### 1) Eferente visceral especial ( EVE )

Este grupo de fibras está difundido muy poco y actúa sobre músculo estriado; sin embargo, dado que estos músculos están relacionados con sistemas viscerales y funciones digestivas y respiratorias, así como también con órganos especiales de los sentidos como el ojo y el oído, se le aplica el término visceral. De esta forma el nervio trigémino ( V mixto ) inerva los músculos de la masticación, así como también el mielohioideo, el tensor del velo del paladar y el tensor del tímpano. Los músculos de la expresión facial, de la oreja y cuello se

## CUADRO 2

## FUNCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO \*

ORGANO	PARASIMPÁTICO EFECTOS	SIMPÁTICO EFECTOS
<b>CORAZÓN</b>	Inhibición	Aceleración
<b>VASOS SANGUÍNEOS:</b>		
Cutáneos		Constricción
Musculares	Constricción	Dilatación
Coronarios	Constricción	Dilatación
Abdominales		Constricción
Genitales Externos	Dilatación	Constricción
Cerebrales	Variable	Constricción
Coagulación Sanguínea		Aumento de la velocidad
<b>OJO:</b>		
Iris	Constricción	Dilatación
P. Ciliares	Constricción	Relajación
Tercer párpado		Retracción
<b>BRONQUIOS</b>	Constricción	Dilatación
<b>GLANDULAS:</b>		
Sudoríparas		Secreción
Salivales	Secreción y vasodila- ción	Secreción y vaso- constricción
Gástricas	Secreción	Posible Inhibición
Páncreas		
Exocrino	Secreción	
Endocrino	Secreción	
<b>HIGADO</b>		Glucogenolisis
<b>ADRENALES:</b>		
Cortesa		Secreción
Médula		Secreción
<b>MUSCULO LISO:</b>		
Pilomotor		Contracción
Intestino delgado	Aumento de tono mo- tilidad	Inhibición
Intestino grueso	Aumento de tono mo- tilidad	Inhibición
Esfínter anal	Relajación	
Utero preñado		Contracción
Utero no preñado		Contracción
Vejiga urinaria	Contracción	Inhibición
Esfínter	Inhibición	Contracción
Vesícula biliar	Contracción	Inhibición
Glándula mamaria		Contracción

\* Basado en Tietz ( 109 )

encuentran inervados por el facial ( VII mixto ). El músculo estiloglosofaríngeo y probablemente los constrictores faríngeos son inervados por el glosofaríngeo ( IX mixto ). El nervio vago ( X mixto ) inerva la mayor parte de los músculos de la faringe y todos los de la laringe.

#### j) Sistema de la neurona motora superior ( NMS )

La iniciación del movimiento voluntario, el mantenimiento del soporte contra la gravedad y la regulación de la postura son realizadas por este sistema; tradicionalmente se le ha dividido en piramidal y extrapiramidal. Esta clasificación no implica una función separada o diferencial de dos sistemas motrices, sino que sirve para discutir en una forma más organizada el control cerebral de la actividad motora. De hecho estos dos sistemas no funcionan independientemente y tampoco están separados anatómicamente.

El sistema piramidal también denominado como corticoespinal, está formado por neuronas de la corteza cerebral del lóbulo frontal anterior al surco central y parte del lóbulo parietal inmediatamente posterior al surco; estas dos regiones se conocen como corteza sensoriomotora. Posteriormente las fibras que se originan, en su mayor parte ascleróticas, pasan por cápsula interna, pedúnculo cerebral y pirámide del tronco encefálico para proyectarse caudalmente a médula espinal, existiendo interneuronas en el trayecto.

Específicamente, este sistema se encarga de la iniciación de los movimientos voluntarios aislados, facilita los mecanismos fundamentales para el mantenimiento del tono muscular

y mantiene los reflejos profundos a un umbral bajo.

Los componentes del sistema extrapiramidal son: nucleus caudatus, putamen y globus pallidus en ganglios basales, núcleos talámicos y colliculus rostral. Varios de estos núcleos también reciben fibras de la corteza cerebral y a su vez establecen contacto con cerebelo mediante pedúnculo cerebeloso. Podrían resumirse las funciones de este sistema como activador de grandes grupos musculares con supresión simultánea de otros para lograr producir modelos de movimiento estereotipado; sin embargo, su función se adapta al desempeño del sistema piramidal.

Tanto la parte piramidal como la extrapiramidal de este sistema motor están en íntima relación con el cerebelo, ya que éste permite la agrupación y ajuste de los movimientos, el mantenimiento del equilibrio y la regulación del tono muscular.

#### k) Sistema límbico ( L )

Los centros encefálicos superiores asociados con las sensaciones olfatorias, se conocen como rinencéfalo o sistema límbico. En los animales superiores los componentes de este sistema han evolucionado hacia la regulación de muchos aspectos de la emoción y la conducta. Aunque muchos detalles de la función de este sistema no están totalmente establecidos, se considera el apetito, la sed, la furia, el miedo y los impulsos sexuales como manifestaciones bajo su control. Los impulsos aferentes que recibe proceden de los sistemas AVE ( olfatorio ), ASE ( óptico, auditivo ), ASG y AVG. Además, el sistema límbico ejerce control sobre los centros autonómicos hipotalámicos. Las estructuras incluidas en este sistema son: área septal que comprende

la región cortical llamada circunvoluciones subcallosas y septum pellucidum, formación del hipocampo que contiene el cuerno de Ammon y el giro dentado, la amígdala y el giro del cíngulo.

#### l) Sistema reticular ( R. )

Este sistema recibe proyecciones de todos los sistemas aferentes, por lo que su función no es única sino que interviene en una variedad de procesos que incluye: la modulación y transmisión de información sensitiva a centros superiores, modulación de la actividad motora, control de las respuestas autónomas, regulación del ciclo sueño - vigilia, y es el sitio de origen de la mayoría de las monoaminas esparcidas en el SNC. Anatómicamente la formación reticular está constituida por una parte de tallo encefálico en diencéfalo, mesencéfalo, metaencéfalo ( protuberancia ) y mielencéfalo. Las conexiones aferentes que recibe este sistema provienen de médula espinal, cerebelo, hipotálamo, globus pallidus y corteza cerebral; asimismo fibras colaterales auditivas secundarias del trigémino y vestibulares. Las fibras eferentes de la formación reticular se esparcen en tálamo, hipotálamo, cerebelo y médula espinal.

#### m) Mecanismos hipotalámicos efectores

El hipotálamo constituye una parte muy pequeña del volumen del encéfalo anterior, encontrándose fraccionado en diversos grupos nucleares; los más definidos son: ventralis, lateralis dorsalis, lateralis ventralis y corpus mamillare. El hipotálamo juega un papel muy importante en la organización de una

variedad de procesos, como: la regulación de la temperatura, el metabolismo del agua y el metabolismo en general, el hambre, la sed, el comportamiento sexual, las reacciones agresivas y de defensa; asimismo modula y controla las respuestas simpáticas y parasimpáticas y la función endocrina por interacciones de las neuronas hipotalámicas e hipófisis.

El hipotálamo actúa sin control voluntario y se le considera el centro regulador de la actividad visceral y efector principal del sistema nervioso autónomo. La parte hipotalámica anterior dirige la actividad parasimpática y la posterior la simpática.

## 2.2. Características de la inflamación en el SNC

En el sistema nervioso las reacciones al insulto son bastante diferentes a las que se presentan en otros tejidos ( 62 ). Estas peculiaridades están dadas por: a) su especial capacidad reactiva; b) la estructuración anatómica ( 62 ); c) fisiológicamente es el componente de un sistema especializado en transportar información e integrar las respuestas al medio ambiente ( 95 ); y, d) la neurona madura después de haber pasado de neuroblasto, se supone que es incapaz de ulteriores divisiones ( 62, 64 ).

El encéfalo depende para su funcionamiento normal de un aporte constante de glucosa y oxígeno por la corriente sanguínea, porque no posee reservas de energía en comparación con otros tejidos y órganos ( 9 ). Las concentraciones acumuladas de glucosa, glucógeno y ATP son bajas y solamente mantienen las

funciones en aislamiento por algunos minutos ( 9 ). Por esta razón, las respuestas vasculares pueden ser más un impedimento que una ayuda en la reacción inflamatoria, pues llevan siempre al edema y la tumefacción encefálica ( 62 ).

La característica de las infecciones virales en el SNC lo constituye el acúmulo de células en la adventicia de los vasos y el espacio perivascular de Virchow-Robin ( 56, 61, 62, 85, 86 ). Se ha de recordar que este espacio se forma por la prolongación de la piamadre que acompaña el trayecto de los vasos pequeños en el interior del encéfalo ( 42, 61, 62 ). Las células de infiltración son en su mayor parte linfocitos, aunque también pueden encontrarse histiocitos que han proliferado a partir de los elementos adventiciales ( 62 ).

En las infecciones víricas del SNC, también pueden observarse además de la infiltración perivascular por mononucleares, otros cambios como la gliosis o reacción glial ( 61, 62 ). Por lo general la gliosis es prácticamente microglial, sin embargo, cuando el parénquima es lesionado en estos cambios inflamatorios, los astrocitos pueden reaccionar hipertrofiándose ( también llamados gemastocitos ) ( 61, 62, 132 ) y los oligodendrocitos pueden proliferar ( 62 ). El término satelitosis se emplea cuando el número de células satélites se incrementa en algunos estados patológicos ( 62, 95 ) y, puesto que la proliferación reactiva de la oligodendroglia es discreta, la satelitosis patológica será la reacción microglial que precede a la neurofagia ( 62 ).

### 2.3. La respuesta inmune en el SNC

Básicamente la respuesta inmune puede ser dividida desde el punto de vista del desarrollo y función del linfocito, en dos tipos: células B o Bursa equivalentes, involucradas en la respuesta humoral mediante la producción de anticuerpos por sus células plasmáticas derivadas, y células timo dependientes o células T, responsables de la inmunidad mediada por células, así como también de los efectos cooperantes o supresores en la producción de anticuerpos y fagocitosis ( 69 ). Además, otros fenómenos menos específicos como la activación del sistema del complemento, las sustancias vasoactivas del sistema de cininas y la producción de linfocinas forman parte de la respuesta inmune durante la inflamación ( 121 ).

El paso de proteínas hacia SNC está restringido por la BHE y éste incluye a las inmunoglobulinas; sin embargo, la IgG y la IgA por medio de filtración o difusión pueden atravesar ( 69 ). En este mecanismo parece ser más importante la forma de la proteína que el peso molecular; así, la IgM no se demuestra usualmente en el líquido cefalorraquídeo ( LCR ) ( 69 ). La pinocitosis, un transporte vesicular, ocurre a través del endotelio capilar independientemente del peso molecular y podría ser otra forma de paso para las inmunoglobulinas ( 69 ). Estudios in vitro han demostrado que la pinocitosis ocurre en las células de la astrogliya y oligodendrogliya ( 95 ). Además, ciertas áreas del SNC tienen endotelios fenestrados, por lo que el fenómeno BHE no se produce y permite el paso de sustancias circulantes del



torrente sanguíneo al espacio perivascular ( 36, 37, 69 ); lo mismo ocurre en el plexo coroideo aunque el contenido de proteína en el LCR permanece constante ( 24, 69 ). Sin embargo, ciertos factores pueden aumentar los niveles de IgG en el LCR, como: alta concentración sérica, daño en el BHE y síntesis de IgG dentro del SNC ( 69 ). Esto último podría ocurrir si en una infección viral la infiltración perivascular contiene numerosas células plasmáticas ( 62 ).

Las estrechas adhesiones endoteliales en el SNC, que normalmente evitan la entrada de células, pueden alterarse en procesos degenerativos, infecciosos o autoinmunes, favoreciendo el paso de linfocitos T entre las células endoteliales o a través de ellas por el proceso de emperipolesis ( 69 ). Dentro del SNC los linfocitos T pueden ser estimulados para realizar sus actividades, algunas de las cuales pudieran resultar perjudiciales ( 69 ); de hecho, los linfocitos T parecen tener un papel preponderante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes en el sistema nervioso ( 49, 51, 66, 69, 111, 122, 123, 129 ). Por otra parte, el antígeno Th1 que se encuentra en el linfocito T, ha sido identificado también en el cerebro ( 120 ).

La respuesta alérgica en el sistema nervioso puede inducirse mediante la inoculación experimental en animales de laboratorio, de tejido nervioso procedente de SNC o sistema nervioso periférico ( SNP ), para provocar encefalitis alérgica experimental ( EAE ) y neuritis alérgica experimental ( NAE ) respectivamente ( 66, 111, 129 ). La respuesta inmune en estos casos es dirigida hacia una fracción de la mielina denominada

proteína básica o proteína encefalitogénica ( 49, 123, 129 ). Es necesario para la inducción de estos fenómenos, emplear el adyuvante completo de Freund ( 49, 111 ). El tipo de respuesta inmune involucrada en estos casos es primordialmente por células T ( 51, 111, 129 ), probablemente por mecanismos de citotoxicidad ( 49, 66, 123 ).

Ha sido demostrado en varias infecciones virales del SNC, que la respuesta inmune interviene más en la patogenia que como un mecanismo de defensa. Probablemente exista cierto grado de autoinmunidad en varias enfermedades que afectan el sistema nervioso, pero como su patogenia no está completamente esclarecida, existe controversia en incluirlas en este grupo. Las que generalmente son consideradas como autoinmunes son: corio - meningitis linfocitaria del ratón producida por un Arenavirus ( 51 ); enfermedad de Marek en las aves cuya etiología es un Herpesvirus ( 66, 91 ); encefalomielitis de Theiler en el ratón causada por un Picornavirus ( 66, 70 ); distemper canino por Paramyxovirus ( 66, 130 ); polineuritis idiopática y ataxia telangiectasia en el hombre con etiología incierta ( 63, 66 ). En base a futuras investigaciones, probablemente se incluyan en esta categoría otras enfermedades como: esclerosis múltiple en el hombre, cuya etiología no ha podido asociarse con una infección viral específica ( 41, 129 ); panencefalitis esclerosante subaguda, causada por el Paramyxovirus del sarampión en el hombre ( 117 ) y, las enfermedades por virus lentos ( 51 ). Recientemente han sido señaladas algunas evidencias que sugieren autoinmunidad en infecciones del SNC provocadas por un Rhabdovirus relacionado con el virus rábico ( 110 ).

El fenómeno de autoinmunidad podría ser inducido por un virus cuando los determinantes antigénicos que éste posee son idénticos o lo bastante semejantes a los del SNC como para que ocurra una reacción inmunológica cruzada; así durante el curso de una respuesta inmune hacia un virus, los anticuerpos, específicos para un determinante viral o las células T, pueden dañar el tejido ( 120 ). También un virus podría inducir autoinmunidad si durante la infección modifica las estructuras superficiales de la célula, provocando una reacción autoinmune hacia los propios componentes celulares, o bien si induce una respuesta inmune hacia antígenos virales expresados en la superficie celular y los mecanismos de citotoxicidad atacan accidentalmente a la célula huésped ( 21, 34, 120, 122 ).

Los mecanismos de citotoxicidad pueden resumirse como sigue: a) destrucción por contacto directo de la célula T con la célula blanco, o bien por liberación de factores citotóxicos solubles ( linfocinas ); b) participación de macrófagos, cuando han sido armados por linfocinas para ejercer actividad citotóxica; c) participación de neutrófilos, macrófagos y células destructoras ( killer ) cuando poseen inmunoglobulinas en su superficie y reaccionan sobre la célula blanco cubierta de antígeno, o cuando sus receptores para Fc se fijan a células blanco cubiertas de anticuerpos reaccionando con los antígenos en su superficie ( 111 ). De todos estos mecanismos la citotoxicidad directa ejercida por células T es el más rápido y eficaz ( 111 ).

En las infecciones por virus envueltos donde la glicoproteína de la envoltura es incorporada durante el proceso de

gemación de la membrana celular, los mecanismos de citotoxicidad pueden presentarse ( 31 ). Esta forma de maduración viral es considerada bastante eficiente porque permite la supervivencia celular mientras ocurre la liberación de miles de partículas virales ( 31, 88 ). La coriomeningitis linfocitaria del ratón ejemplifica perfectamente los mecanismos de citotoxicidad por linfocitos timo dependientes ( 51 ), sobre un virus que madura por gemación de la membrana celular ( 31 ). La infección congénita por este virus induce tolerancia y el huésped puede albergar y sintetizar nuevas partículas virales, por lo que la infección se encuentra ampliamente difundida en el cerebro pero sin presentar reacción inflamatoria ni signos clínicos; en cambio si el virus infecta un animal adulto éste desarrolla una severa reacción caracterizada por infiltración linfocitaria en meninges, plexo coroideo y espacio perivascular ( 31, 39, 51, 111 ). Asimismo, se ha demostrado que la inmunosupresión por timectomía neonatal, irradiación, administración de amethopterine, myleran, cortisona, suero anti-timocito o anti-linfocito de ratón, evitan que la enfermedad se presente pero no que el virus persista y se multiplique ( 31, 51, 67, 111 ).

Como se ha podido apreciar, el SNC debe ser tratado desde el punto de vista inmunológico como una entidad independiente con sus propias reacciones inmunes ( 69 ).

## 2.4. La rabia

### 2.4.1. Características del virus y morfogénesis

Los Rhabdovirus están ampliamente extendidos en la naturaleza, provocando enfermedades en plantas, insectos, peces y mamíferos ( 3, 31, 35, 50 ). Cuando estos virus son observados en el microscopio electrónico, aparecen en forma de bala o de bacilo ( 31, 35, 39, 45, 50, 61 ). Los Rhabdovirus contienen una banda sencilla de RNA con nucleocapside helical, contenida dentro de una envoltura con proyecciones superficiales o púas ( 31, 35, 39, 45, 50, 61 ). Los viriones han sido descritos como cilindros rígidos pero frágiles, con un extremo redondeado y el otro plano, siendo su maduración en la membrana citoplasmática ( 31, 39, 45, 61 ).

La familia Rhabdoviridae está constituida por dos géneros: Lysavirus y Vesiculavirus ( 45, 61 ). El primer género incluye al virus de la rabia y otros recientemente aislados en Africa y relacionados serológicamente con éste, como son: virus Lagos bat, virus Mokola, virus Obodhiang y virus Kotonkan. En el segundo género se incluye: virus de la estomatitis vesicular, virus de la fiebre efímera bovina, virus cocal, virus Flanders y virus Hart Park ( 45, 61, 98 ).

La estructura del virus rábico desde afuera hacia adentro, es como sigue: proyecciones de superficie, membrana de la envoltura y ribonucleoproteína helical; las proyecciones de superficie no cubren la parte plana de la partícula y en algunas ocasiones se ha observado invaginación de la membrana en esta área formando el canal axial o bien ampollas por exceso de

membrana ( 83 ). Cuando el medio negativo de contraste penetra en la partícula rábica, la ribonucleoproteína aparece en estrías transversales ( 45, 83 ). El virión rábico completo tiene de 75 a 80 nm de diámetro, incluyendo los peplómeros y de 170 a 180 nm de largo ( 45, 83 ); sin embargo, existen diferencias entre las partículas de virus fijo y virus calle en cultivo de tejidos. Virus " calle " se refiere a un virus de reciente aislamiento que no ha sufrido modificaciones en el laboratorio y virus "fijo" son las cepas adaptadas en animales de laboratorio por pasajes intracerebrales en serie ( 3 ). El virus fijo en cultivos de tejido puede formar partículas anómalas llamadas t ( truncadas ), con las mismas características que las partículas b ( bala ) pero con una longitud de 70 a 100 nm ( 45, 83 ).

El concepto actualmente aceptado de la morfogénesis del virus rábico es que brota o gema sobre las membranas de las células huésped, con un enrollamiento concomitante de la nucleocapside a partir de una banda menos organizada en el citoplasma, ocurriendo la liberación de la partícula viral madura hasta que el enrollamiento es completo ( 83 ). La modificación de la membrana en el sitio de gemación deben ser eventos altamente sincronizados puesto que incluso en las partículas virales más pequeñas observadas durante el proceso donde éstas son prácticamente contiguas con la membrana de la célula huésped, ya se aprecian proyecciones superficiales ( 83 ).

Los componentes estructurales del virus rábico son los siguientes: la envoltura viral consiste de un lípido de dos capas cubierto en su superficie externa de proyecciones de glico-

proteína llamada proteína G, con un peso molecular de 80,000 daltons y que actúan como hemoaglutininas, además dos matrices proteínicas no glicosiladas de 40,000 y 25,000 daltons denominadas M1 y M2 respectivamente, que refuerzan la membrana interiormente ( 31, 45, 104 ). La nucleocapside consiste de una molécula de RNA de banda sencilla con polaridad negativa y peso molecular de  $4 \times 10^6$  daltons en proporción de 2% y que no es infecciosa; varias copias idénticas de una proteína con 69,000 daltons denominada N; algunas copias de la RNA - dependiente de la RNA - transcriptasa compuesta de una proteína llamada L de 190,000 daltons, y otra pequeña denominada NS ( 31, 39, 45, 104 ).

Utilizando células de riñón de hamster, el ciclo de varias capas de virus rábicos ha sido estudiado en cortes ultrafinos con el microscopio electrónico sin poderse apreciar diferencias en la morfogénesis ( 45 ). Los eventos tempranos en la infección rábica en células BHK - 21 son las siguientes: después de la adición del virus al cultivo celular, las partículas se aproximan hacia la superficie celular, siendo algunas ingeridas en vacuolas fagocíticas; la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática comienza por la parte plana del virus; posteriormente no se observa ningún evento de morfogénesis hasta las cinco horas post-infección, observándose hasta las seis horas la gemación en la membrana plasmática ( 83 ). El ciclo se completa entre las 19 - 24 horas ( 31 ). El fenómeno de gemación no es restringido para ningún sistema de membranas en particular en cultivo de tejido, pudiendo apreciarse en la membrana plasmática, las cisternas de retículo, la parte externa de la

envoltura nuclear y vesículas del aparato de Golgi ( 75, 83 ).

#### 2.4.2. Antígenos del virus

Todas las cepas de virus rábico aisladas del hombre y los animales, parecen tener un solo tipo inmunológico ( 31, 98 ). Inclusive los virus fijos y de calle también son inmunológicamente similares ( 31 ).

Los Rhabdovirus relacionados con el virus rábico tienen en común un antígeno grupospecifico que es la nucleoproteína interna y su diferencia radica en sus antígenos superficiales o glicoproteína, reconocibles por pruebas de neutralización y de protección cruzada ( 3 ).

En el virión, los antígenos estructurales de superficie son responsables de la producción de anticuerpos neutralizantes e inhibidores de la hemoaglutinación, en cambio los anticuerpos para la nucleocápside son reconocidos por la fijación del complemento ( 1, 31 ). Asimismo, se ha demostrado que en cultivos celulares libres de viriones, se encuentra un antígeno soluble que no es infeccioso y tampoco posee actividad hemoaglutinante, pero puede inducir la formación de anticuerpos fijadores del complemento ( 1 ).

#### 2.4.3. Efecto del virus rábico en cultivo de tejidos.

El virus rábico establece frecuentemente una infección endosimbiótica en cultivos celulares ( 31, 60, 124 ), sin embargo, en varios estudios se refiere efecto citopático en infecciones rábicas in vitro, dependiendo de la línea celular y de la cepa viral empleada ( 32, 39, 45 ). En un estudio donde se



emplearon líneas celulares BHK - 21/135 e Iota ( células embriónicas de hamster ), infectadas con las cepas ERA y CVS, se observó activación de enzimas lisosomales ( deshidrogenasa láctica y  $\beta$ -glucuronidasa ) en fluidos del cultivo celular y lisados celulares desde los cuatro días post-infección, pero sin efecto citopático ( 32 ). Este efecto citopático puede inducirse con la adición de suero hiperinmune y complemento ( 60, 103, 127 ), además, también se ha demostrado transformación linfocítica y lisis mediada por células ( 103, 125, 127 ).

Una infección persistente en la línea celular híbrida 108 CC15, establecida a partir del neuroblastoma del ratón y del glioma de la rata, utilizando la cepa HEP-flury, para estudiar la acción directa del virus rábico sobre funciones neuronales típicas sin participación de reacciones inmunológicas, demostró mediante cambios en los niveles de AMP cíclico intracelular, que la respuesta celular no se encuentra afectada para la acetilcolina, mientras que con el isoproterenol, una catecolamina sintética, sí lo está ( 65 ).

Por otra parte, se ha demostrado que los compuestos: actinomicina D, mitomicina y 5-fluorodeoxiuridina no inhiben el crecimiento del virus rábico en cultivos de tejidos, en cambio arabinosilcitosina, fluorofenilalanina y ciclohexamida sí lo hacen ( 59 ). Empero, este efecto inhibitorio podría deberse más a toxicidad celular que a una acción antiviral específica ( 112 ). La inhibición de la multiplicación viral en dosis no citotóxicas ha sido observada con el compuesto antiviral - 5 - tungsto - 2 - antimonio heteropolianion ( HPA 23 ) ( 112 ).

Existen diferencias en el grado de lipotropismo entre cepas virales de origen murciélagos y perro, siendo las primeras capaces de infectar el 90 - 100% de células adiposas de grasa café en cultivo celular; estas cepas virales pueden permanecer viables por más de cuatro meses en temperaturas de 8°C en estos cultivos y posteriormente multiplicarse rápidamente cuando se eleva la temperatura a 37°C ( 106 ).

#### 2.4.4. Epidemiología y transmisión

La rabia se presenta en todos los continentes habitados con excepción de Oceanía; además los países libres son: Guayana, Jamaica y Uruguay en América; Japón en Asia; Gran Bretaña, los países escandinavos, España y Portugal en Europa ( 3 ). Los transmisores más importantes para el hombre son el perro y el gato, ambos dentro del ciclo epidemiológico de la rabia urbana ( 3, 27, 59 ). Los animales involucrados en el ciclo selvático o silvestre en los Estados Unidos son: zorrillos, zorras, murciélagos, lobos, mapaches y hurones ( 27 ). La rabia no está uniformemente distribuida en los países afectados, pudiéndose encontrar en ellos áreas libres, de baja y alta endemicidad y áreas con brotes epizooticos ( 3 ).

Es necesario distinguir la infección en quirópteros hematófagos y no hematófagos; en éstos últimos, la rabia ocurre de norte a sur de las Américas, habiendo sido comprobada en numerosas especies de insectívoros y también en varias de frugívoros, omnívoros e ictiófagos ( 3 ). En los Estados Unidos han ocurrido varios casos de rabia en humanos transmitida por estos

murciélagos ( 3, 11, 59 ). La rabia paralítica bovina o derrien que, puesto que es transmitida por murciélagos hematófagos y éstos no existen fuera del Continente Americano, solo se presenta en regiones de clima tropical y subtropical de América Latina ( 3, 27, 68, 99 ). La infección ha sido comprobada en las tres especies de hematófagos: Desmodus rotundus, Diphylla caudata y Diaemus youngi, pero solo la primera especie tiene importancia epidemiológica ( 3, 27, 68 ).

En México existen informes de brotes epizooticos de rabia paralítica: en Acatlán de Pérez Figueroa y Tuxtepec en Oaxaca ( 90 ) y varios municipios en el Oriente de Yucatán ( 92 ). Aunque en 1964 se estimaban en 100,000 las muertes anuales ( 116 ) por rabia en bovinos, en el período comprendido entre los años 1970-1979, se notificaron en nuestro país 3,457 casos ( 2 ). Estas cifras podrían ser mayores si se toma en cuenta que los registros constituyen del 1 al 60% del total de casos ( 27 ). La ocurrencia de la enfermedad durante el año de 1984 en México, se muestra en el cuadro No. 3 ( 6 ).

La forma usual de la transmisión en la rabia es por mordedura de un animal infectado ( 3, 10, 27, 39, 59, 60, 61, 62, 108 ). No obstante resulte difícil concebir en el pequeño volumen de saliva inoculado en una mordedura ( 0.01 ml ), una dosis suficiente para provocar la enfermedad en un bovino (  $1 \times 10^6$  SI ratón ); debe enfatizarse que el título viral en glándulas salivales de zorra, zorrillos y murciélagos sobrepasa la cantidad de virus en SNC ( 33, 97 ). De hecho, las glándulas salivales son el tejido extraneural más importante en la infec-

**CUADRO 3**  
**RELACION DE CASOS DE RABIA PARALITICA BOVINA**  
**EN MEXICO, DURANTE EL AÑO 1984**

M ES	ESTADO	NUMERO DE ANIMALES MUERTOS
ENEERO	YUCATAN	11
FEBRERO	YUCATAN	23
"	OAXACA	26
MARZO	OAXACA	2
"	QUINTANA ROO	16
"	COAHUILA	4
"	GUERRERO	3
ABRIL	VERACRUZ	1
"	YUCATAN	32
"	QUINTANA ROO	16
"	GUERRERO	4
MAYO	-	-
JUNIO	-	-
JULIO	-	-
AGOSTO	GUERRERO	23
"	HIDALGO	1
SEPTIEMBRE	YUCATAN	41
"	COAHUILA	10
"	ZACATECAS	14
OCTUBRE	OAXACA	14
"	YUCATAN	15
NOVIEMBRE	-	-
DICIEMBRE	VERACRUZ	25
"	CAMPECHE	30
"	YUCATAN	122
<b>T O T A L:</b>		<b>433</b>

Fuente: Dirección General de Sanidad Animal, Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos. ( 6 )

ción, empero, no todos los animales infectados eliminan el virus en la saliva ( 27, 46, 97 ). Experimentalmente se ha observado que el 74% de los perros, 88% de los gatos, 20 - 73% de zorras, 83% en zorrillos y 63% de los castores, eliminan virus en su saliva ( 97 ). En otro estudio en bovinos se demostró que en 44 de 70 animales infectados naturalmente, el virus rábico estaba presente en saliva y que de éstos en cada dos de tres la cantidad de virus era suficiente como para ocasionar infección ( 93 ). Además, el virus puede eliminarse por saliva, seis días antes de que aparezcan los signos clínicos en el perro ( 46, 97 ), de 1 a 14 días en el zorrillo, 12 días en el murciélago ( 97, 107 ), y dos días en el bovino ( 12 ). Por otra parte, las infecciones con virus fijo debido a su corto período de incubación, rara vez alcanzan las glándulas salivales ( 46 ). Sin embargo, en un estudio en bovinos, se demostró antigeno rábico al momento de la muerte en 7 de 30 animales inoculados con virus fijo ( 82 ).

En áreas enzooticas de rabia ha sido demostrada la presencia de anticuerpos en zorras y murciélagos ( 12 ). En bovinos hasta un 27% puede tener anticuerpos, sin haber sido vacunados ( 12, 27 ). En el Estado de Colima en México, donde la rabia paralítica era enzootica, se encontró que casi el 4% de los vampiros capturados tenían anticuerpos pero fueron negativos a la prueba de inmunofluorescencia directa, al buscar el antígeno en el cerebro ( 27 ). Se ha sugerido que los anticuerpos séricos pueden ser el resultado de infecciones repetidas subletales, pero faltan evidencias experimentales al respecto ( 3 ). Probablemente el virus rábico se comporte en una pobla-

ción de vampiros infectando a muchos individuos de los cuales algunos mueren y otros sobreviven, mostrando posteriormente su exposición por la producción de anticuerpos detectables en el suero ( 71 ). Por otra parte, la recuperación del virus de saliva y tejidos ocurre hasta en un 24% de vampiros capturados durante o poco antes de un brote de rabia ( 71 ).

Un aspecto que ha dado lugar a controversias es la posible existencia de portadores, o sea, animales clínicamente sanos que eliminan virus por la saliva ( 3 ). Este hecho ha sido descrito en perros y vampiros ( 27 ). En estos últimos se describe que excretan el virus durante varios meses en períodos intermitentes, sin apreciarse signos de la enfermedad ( 27 ). Sin embargo, tanto en esta especie como en otras, no hay pruebas fehacientes de que exista el estado de portador ( 3, 73 ). Experimentalmente los murciélagos pueden eliminar el virus en su saliva hasta 24 días antes de la muerte ( 107 ), pero esto también puede observarse en zorrillos y zorros ( 3, 11 ). Además nunca se ha aislado el virus en glándulas salivales sin que estuviera también en cerebro, puesto que la infección en SNC precede la difusión en forma centrifuga del virus hacia glándulas salivales y otros órganos ( 3, 46 ).

El aislamiento del virus rábico de la grasa café de murciélagos infectados naturalmente, ha contribuido a la hipótesis de que estos animales sean considerados reservorios de la enfermedad ( 106, 107 ). La grasa café interescapular, otro de los tejidos extraneurales que se encuentran con grandes cantidades de virus rábico durante la infección ( 106 ), se

encuentra altamente vascularizada e inervada y fisiológicamente es más activa que el tejido adiposo común, como lo demuestra su contenido en glucógeno, ácido ascórbico, aminoácidos, enzimas y polisacáridos ( 106 ). Además, la grasa café funciona como regulador de la temperatura necesaria para terminar con la hibernación ( 106 ). Esta actividad metabólica podría activar la latencia viral en este tejido puesto que así sucede in vitro ( 106 ).

Aunque en condiciones naturales la forma usual de transmisión ocurre a través de la mordedura, la rabia puede ocurrir por otras vías ( 27 ). En zorros que fueron puestos en cuevas donde existen millones de murciélagos por las condiciones ambientales de éstas y dentro de jaulas que no permitían la mordedura de otros animales ni la entrada de insectos, se presentó la infección; posteriormente el virus fué aislado del aire en esta cueva ( 4, 10, 27, 128 ). En humanos también se ha reportado la infección por aerosoles ( 4, 59, 128 ). Experimentalmente se ha logrado infectar a terneros y cuyes por inhalación; ratas, conejos murciélagos, hamsters y ratones por instilación nasal; asimismo, por vía oral a conejos, murciélagos, ratones, monos, ratas, cuyes y hamsters ( 4, 10, 27 ). Estas formas de transmisión son probablemente de importancia dentro del ciclo de rabia silvestre ( 59 ). La vía conjuntival también puede provocar la infección en murciélagos, ratas, conejos y ratones ( 27 ). La inoculación endovenosa de grandes cantidades de virus ocasiona la enfermedad tras un largo período de incubación ( 10, 46 ). Asimismo, existen informes sobre la transmisión transplacentar en animales de laboratorio, murciélagos, perros,

bovinos y humanos ( 4 ). Se ha hipotetizado que la transmisión transplacentaria podría ocurrir en el murciélago, porque la grasa café se ve influenciada por la actividad de las glándulas adrenales durante los últimos días de gestación y el parto, provocando hipertrofia de células, necrosis focal y hemorragias, con la probable reactivación viral y viremia ( 106 ).

Además de la eliminación del virus rábico por la saliva, éste también puede eliminarse por la leche en bovinos ( 3, 97 ) y ovinos ( 48 ). En zorros y murciélagos el virus ha sido aislado de la orina ( 97 ).

#### 2.4.5. Patogénesis

La patogenia comienza por la penetración del virus rábico en el cuerpo del animal susceptible, generalmente por la mordedura de un animal rabioso; posteriormente progresa desde esta lesión hasta el SNC, donde se generaliza para después diseminarse a otros órganos y por último ocurre la signología y muerte del animal ( 46 ).

En la infección experimental del virus rábico, se ha informado su replicación en miocitos del sitio de inoculación habiéndose observado matrices virales en el sarcoplasma de éstos ( 29 ). Posteriormente la infección alcanza los nervios periféricos ( 3, 27, 29, 59 ).

Cuando se inoculan ratones en sus miembros posteriores con virus fijo y virus calle, los animales son salvados si se amputa el área del miembro inoculado en 4 horas o menos y en 24 horas o menos respectivamente ( 10 ). En otros estudios



se observó que el virus fijo puede permanecer en el sitio de inoculación por 96 horas ( 46 ) y el virus calle a su vez puede demostrarse en el sitio inoculado hasta 18 días ( 10, 13, 102 ). Probablemente con cepas fijas se presenta entrada temprana del virus en terminaciones nerviosas motoras de músculos o sensitivas de tendones sin replicación previa en miocitos ( 29, 46 ). Con cepas calle quizá situaciones adversas como la presencia de anticuerpos, determina que el virus infecte células locales en el sitio de inoculación para después bajo condiciones favorables invadir sistema nervioso periférico ( 46 ). La administración de suero hiperinmune en ratones inoculados con cepa calle en los miembros posteriores alarga el periodo de incubación pero no disminuye la mortalidad ( 13 ). En este respecto, se ha demostrado en otro trabajo, que la IGG es más importante que la IGM ( 114 ). Asimismo, el interferón administrado posteriormente en el sitio de inoculación del virus de desafío reduce la mortalidad ( 14 ).

Por otra parte, existen grados variables de susceptibilidad a la enfermedad en las diferentes especies; los zorros, gatos y bovinos son altamente susceptibles; los perros, monos y el hombre lo son medianamente, y se consideran con alta resistencia los zorrillos, murciélagos y ratas ( 46 ).

Otros factores como la dosis inoculada, el lugar de inoculación, la edad del animal y la cepa viral, tienen gran importancia sobre el periodo de incubación ( 46 ). Lo primero se refiere a la cantidad de saliva inoculada que aunque escasa, puede o no tener un título viral infectante; como se sabe un

bovino se infecta con  $1 \times 10^6$  DI 50 para el ratón ( 46 ); sin embargo, en áreas enzooticas, 27% de los bovinos no vacunados poseen anticuerpos ( 12, 27 ). Respecto a la edad, puede decirse en términos generales que los animales lactantes son mucho más susceptibles que los adultos ( 46 ). En el caso de los bovinos, se sabe que los becerros son además atacados con mayor frecuencia por los vampiros, que los adultos ( 12, 27, 46 ). Asimismo, se reconoce que en los sitios del cuerpo más inervados el período de incubación es más corto, considerándose las exposiciones del cuello y cara en humanos como más peligrosas ( 10, 27, 46 ). En zorras inoculadas con una cepa vacunal ( HEP ) en músculos del cuello se observa 80% de mortalidad, en cambio la misma dosis en los músculos de la pierna provoca solo 20% ( 10 ). Los bovinos son usualmente mordidos por el vampiro en la base y atrás de las orejas, el cuello, dorso y en los rodetes coronarios ( 10, 27 ). Por último, se han aislado de brotes naturales de la enfermedad, cepas con virulencia modificada que pueden provocar una infección persistente o tolerante en los animales inoculados ( 13, 19, 47 ).

Los métodos quirúrgicos empleados para demostrar las estructuras del nervio involucradas en la progresión centripeta de la rabia hacia SNC, son todavía bastante burdos y causan suficiente daño como para explicar resultados ( 46 ). Sin embargo, pueden excluirse las estructuras perineurales y los linfáticos ( 15, 16 ), quedando todavía como probables vías de acceso las células de Schwann, los espacios interneurales y los axones mismos ( 46 ). El hecho de que no se observe multi-

plicación neural del virus rábico en el sitio inoculado ( 46 ), la falta de fluorescencia en el perineurio ( 10 ), la progresión rápida de las cepas fijas a una velocidad de 3 mm/hora ( 10 ) y el hecho de que el primer signo de replicación viral en sistema nervioso ocurra en el ganglio espinal correspondiente al nervio periférico afectado ( 10, 46 ), sugieren que la progresión del virus rábico es un flujo pasivo ( 10 ).

El virus fijo inoculado en el cojinete plantar de los miembros traseros del ratón, alcanza la médula lumbar y torácica 50 horas más tarde, la médula cervical a las 70 horas y la corteza de rinencéfalo y cerebelo a las 96 horas ( 96 ). En cambio con cepas de calle los períodos de incubación son más largos y los eventos de la infección pueden estudiarse en mayor detalle ( 46, 96 ); así, éstos virus inoculados en el mismo sitio alcanzan médula lumbar a las 112 horas, la totalidad de la médula entre 130 - 160 horas y cerebro a las 196 horas después ( 96 ). Por la rápida diseminación del virus rábico en SNC podría esperarse que en las etapas finales de la enfermedad, la mayor parte de las neuronas en cerebro y médula espinal contengan antígeno ( 28, 83, 96 ). Sin embargo la cantidad de virus en los diferentes segmentos no es igual sino que se incrementa con el tiempo; de esta forma los segmentos inicialmente infectados tienen los títulos más elevados pero después las altas concentraciones del virus se encontrarán en cerebro y no en médula espinal; esta es la forma de diseminación caudorostral considerada típica ( 96 ). En un estudio donde se identificó el virus rábico por la prueba de inmunofluorescencia

directa en cerebros de bovinos muertos por rabia parálitica e infectados artificialmente con una cepa aislada de vampiros, los segmentos de la porción anterior y ventral de los encéfalos ( estrias lateral y medial, trigono olfatorio ) mostraron los mejores resultados, mientras que segmentos posteriores ( puente, cerebelo y bulbo ) mostraron poca intensidad en la reacción o fueron negativos en algunos casos ( 73 ).

Se ha sugerido el papel del LCR en la diseminación de la infección en SNC, puesto que el virus fue aislado en algunas ocasiones de este fluido; asimismo los altos títulos de anticuerpos neutralizantes en LCR se relacionaron con las fallas en la recuperación viral ( 60, 96 ). Inclusive recientemente se interpretó la infiltración en plexos coroides por células mononucleares como evidencia histológica de la probable presencia del virus en LCR ( 40 ).

La diseminación del virus vía axones y dendritas, también se ha hipotetizado ( 60, 96 ), sin embargo, la falta de observaciones del virus durante la gemación en la membrana plasmática de neuronas de animales infectados, era un impedimento en la consideración de esta teoría ( 96 ). En efecto, aunque la gemación del virus rábico in vivo es semejante al proceso in vitro, los estudios con microscopio electrónico reportan que ésto ocurría principalmente en membranas de retículo endoplásmico y raramente en la membrana plasmática de la neurona ( 76, 83 ). Sin embargo, recientemente se ha referido en hamsters ( 84 ), ratones ( 57 ) y zorrillos ( 29 ) la maduración y gemación del virus rábico en la membrana plasmática

neuronal. En el primer estudio hubo evidencia de liberación de partículas virales en los espacios interneuronales y se sugirió ésto como un posible mecanismo de diseminación ( 84 ). En el segundo se estableció que la diseminación es posible de célula a célula y se sugiere su ocurrencia en o cerca de la sinápsis ( 57 ). En el tercero se apreció la gemación en el retículo endoplásmico, neurotúbulos y membrana plasmática y dendritas, observándose viropexis de los viriones por el axón terminal contiguo, demostrando la transferencia directa transneuronal de la infección ( 29 ). Otros hechos como el transporte axonal ( 9, 22, 25, 42, 95 ) y la movilidad de la mielina ( 100 ) avalan esta teoría ( 29, 60, 96 ). Además, ha sido impedido el desarrollo de la infección rábica hacia SNC desde la inoculación periférica, utilizando los alcaloides vinblastina y colchicina que impiden el transporte axonal ( 44 ).

En SNC el virus rábico afecta casi exclusivamente a las neuronas ( 61, 62, 96 ) y solo ocasionalmente se han observado astrocitos infectados ( 46, 75, 77, 96 ). Durante la replicación viral se identifican con el microscopio de luz, inclusiones intracitoplasmáticas denominadas corpúsculo de Negri; estas inclusiones cuando se observan con el microscopio electrónico corresponden con masas de nucleocapsides denominadas matrices ( 31, 75, 83 ). Se considera que esta matriz rábica es el resultado de una síntesis excesiva de bandas de nucleocapside dentro del citoplasma de la célula infectada, involucrando además a varios organelos celulares que quedan atrapados dentro de este material ( 46, 83 ). Esta matriz permanece en el cito-

plasma sin membranas que la limiten ( 75 ).

Existen grandes diferencias entre virus fijo y virus calle en lo que respecta a daño neuronal y formación de matrices ( 46 ). El virus calle se caracteriza por una amplia diseminación de la infección cuando aparecen los signos clínicos, observándose con el microscopio de luz cuerpos de inclusión pero sin cambios degenerativos neuronales; con el microscopio electrónico se demuestran matrices en la mayoría de las neuronas con numerosas partículas aberrantes y solo unas cuantas partículas virales maduras, siendo además mínimas las alteraciones ultraestructurales en la célula nerviosa ( 46, 83 ). En contraste, la infección con virus fijo provoca notorios cambios en la neurona apreciables con microscopio de luz, pero no pueden observarse cuerpos de inclusión; ultraestructuralmente se aprecian algunas partículas virales maduras en las neuronas, pero muy pocas o ninguna matriz viral ( 46, 75, 83 ). Además, la infección con virus fijo produce títulos virales más elevados que con cepas de calle ( 46 ). Las diferencias anteriores pueden obedecer a lo siguiente: a) la infección con virus calle da lugar a la formación de numerosas formas anómalas y defectivas, b) estas partículas probablemente quedan atrapadas o ligadas en membranas intracitoplasmáticas y c) muchas partículas se desnaturalizan probablemente; por otra parte, como el período de incubación es más largo con cepas de calle, podría darse tiempo suficiente para el desarrollo de inclusiones ( 46 ).

En la infección rábica, la diseminación centrifuga ocurre

simultáneamente con el proceso de diseminación en SNC; si esto no ocurriera la rabia sería una infección terminal ( 46 ). Como se ha visto con anterioridad, las glándulas salivales son el tejido extraneural más importante en la infección considerándose el único sitio donde se lleva a cabo la maduración y liberación de grandes cantidades de virus in vivo, inclusive con títulos mayores que en SNC ( 33, 83 ). El virus alcanza la glándula salival por su inervación simpática y parasimpática, estos nervios forman una delicada red de fibras alrededor de las membranas basales en los acines de la glándula, mientras que otras fibras penetran entre las células ramificándose en la superficie ( 33 ). La maduración y liberación del virus ocurre en las células mucoacinares, sobre las microvellosidades ( o entre ellas ) de la membrana plasmática apical, con liberación directa de viriones en el lumen acinar o entre canaliculos intercelulares, las grandes cantidades de viriones liberados se encuentran mezcladas con secreción y detritus celulares ( 33 ). Las matrices virales sin embargo, no se reconocen fácilmente en estas células porque se confunden con gránulos secretorios y solo la observación de viriones las identifican ( 33 ).

Estudios sistemáticos sobre la diseminación centrifuga de la infección en el ratón, han demostrado que el virus llega a varios órganos, pero sobre todo a aquellos ricamente inervados ( 97 ). El antígeno se demostró en los haces nerviosos y las células ganglionares de pulmón, corazón, páncreas, timo, riñón, ovario, útero, retina, fibras nerviosas y plexos en intestino, fibras nerviosas de músculo liso y estriado, plexos

nerviosos de adrenales, hígado y bazo, células del epitelio gustativo lingual y elementos nerviosos que rodean glándula sebácea y folículo piloso, así como grasa café subescapular ( 97 ).

En los bovinos, el virus ha sido demostrado en glándula lagrimal ( 12 ), epitelio corneal, humor acuoso ( 82 ), fibras nerviosas que rodean folículos de pelos sensitivos en la cabeza ( 20 ), pulmón, riñón, corazón ( 12 ) y leche ( 3, 97 ).

#### 2.4.6. Signos clínicos

En el perro, el período de incubación va desde 10 días a 2 meses o más, con un promedio de 3 a 6 semanas ( 3, 27, 39 ), el curso es de 1 a 11 días ( 18, 27, 39 ). En esta especie puede apreciarse tanto la forma furiosa como la muda ( 3, 18, 27, 28, 39, 81 ). En el gato se presenta en la mayor parte de los casos la forma furiosa con un curso de 2 a 4 días ( 18, 27, 39 ). En el equino se considera un curso más corto de 3 a 4 días ( 18 ), observándose la forma furiosa usualmente con hiperexcitabilidad sexual y prurito en el sitio de la mordedura ( 3, 27, 39 ). El ovino puede mostrar un curso de 5 a 6 días, observándose excitación sexual, agresividad y prurito ( 27, 39, 74, 119 ). En el bovino el período de incubación va desde 25 días a 150 días, con un promedio de unas 4 semanas ( 3, 27 ) y un curso de 2 a 5 días, aunque en ocasiones puede ser de 8 a 10 días ( 3, 18, 27 ). La enfermedad se desarrolla en forma parálitica la mayor parte de las veces ( 3, 18, 27, 39 ).



La parálisis es considerada una característica de la rabia transmitida por vampiros y cuando este signo no se presenta se ha sugerido que la enfermedad fué transmitida por perros, zorros, y otros animales ( 78 ). Durante la fase prodrómica que va desde dos horas hasta dos días, se aprecia anorexia, depresión y la temperatura puede estar ligeramente elevada ( 99 ). Posteriormente los signos clínicos son: incoordinación progresiva en miembros posteriores, observándose los animales tambaleantes y arrastrando las pesuñas ( 3, 12, 18, 27, 39 ). Después los animales permanecen postrados y son incapaces de pararse, pudiendo apreciarse contracciones musculares en el cuello, dificultad en la deglución, ptialismo ( 3, 27, 39 ), movimientos anormales de cola ( 18, 38 ) y orejas ( 92 ) y rechinar de dientes ( 18, 38, 92 ). Uno de los signos más comunes es el temblor ( 3, 12, 18, 27, 39 ). Antes de morir los animales estiran el cuello y eventualmente muestran opistótonos, dilatación en los orificios nasales y movimientos de pataleo ( 3, 12 ). En esta etapa la temperatura puede ser más baja que la normal ( 38 ). La muerte sobreviene por falla cardíaca o respiratoria ( 99 ). En algunas ocasiones se ha descrito agresividad ( 3, 12, 18, 27, 28, 38, 39 ) e hipersensibilidad en el lugar de la mordedura ( 3, 12, 27, 38, 39 ). En un caso reportado en Tizimin, Yucatán, se observaron manifestaciones consideradas atípicas; el animal mostró marcada agresividad e hiperexcitabilidad caracterizada por prurito intenso en el miembro anterior izquierdo, al grado de provocarse automutilación; a primera instancia se pensó en enfermedad de Aujesky, lo que se descartó mediante la prueba de inmunofluorescencia y utilizado conejos inoculados con el ma-

terial sospechoso. En esa zona donde el derriengue es enzootico, nunca habia sido observado un bovino con estos signos y por ésto se supuso que el animal adquirió la infección por mordedura de animal silvestre o perro ( 92 ). Otros de los padecimientos que deben considerarse como diagnósticos diferenciales de la rabia paralítica bovina son: tetanias, acetonemia e indigestiones ( 18, 27, 39 ), cuerpos extraños en cavidad oral o en esófago ( 18 ), infecciones en SNC ( 18, 61, 99 ), así como también tripanosomiasis ( 38 ), piroplasmosis por Babesia bovis ( 87 ), intoxicación por cycadaceas ( 12 ) y botulismo ( 38 ).

#### 2.4.7. Hallazgos macroscópicos

Los cadáveres de los animales muertos por rabia, aparecen generalmente deshidratados y emaciados ( 27 ). Asimismo, durante el desarrollo de la necropsia, resulta sugestivo el encontrar objetos extraños en estómago, sobre todo en perros ( 27, 39, 81 ).

En los bovinos se ha observado eosinopenia en la biometría hemática\* ; además en orina pueden detectarse cantidades elevadas de glucosa y albúmina ( 38 ). En el estudio postmortem puede observarse: timpanismos e impactación ruminal ( 38 ), plétora en vesícula biliar y vejiga ( 38, 92 ), materia fecal dura y seca en recto ( 38 ), Petequias en músculo cardíaco ( 12 ) y en pulmones atelectasia ( 99 ) o enfisema intersticial ( 92 ).

La congestión en vasos meníngeos en SNC, es frecuentemente el único cambio observado en animales y en humanos muertos por rabia ( 27, 39, 85, 96, 99 ); sin embargo la franca he -

---

\* Observaciones del autor no publicadas.

hemorragia subaracnoidea es rara ( 89 ). El edema se ha reportado en humanos ( 85, 89 ) y en bovinos ( 12 ), no obstante la herniación cerebelar, el aumento de LCR y el hinchamiento cerebral masivo no son usuales ( 89 ). La opacidad de las meninges por infiltración de leucocitos ha sido descrita en niños ( 89 ).

A pesar de los cambios descritos con anterioridad, ninguno de éstos guarda valor específico en la rabia de los animales y del hombre ( 38, 39, 59, 85, 99 ).

#### 2.4.8. Histopatología

Virtualmente todas las características histopatológicas de la rabia fueron descritas en el período entre 1870 y los primeros años de este siglo ( 5, 89 ). Posteriormente, el interés por las lesiones ha disminuido porque esta enfermedad es siempre un problema urgente de salud pública, habiéndose desarrollado técnicas más rápidas y eficientes para su diagnóstico ( 5 ), como la prueba de inmunofluorescencia directa con anticuerpos marcados ( IF ) utilizada actualmente por sus características y ventajas ( 3, 18, 39 ). Sin embargo, quedan sin respuesta todavía muchas preguntas formuladas desde los primeros estudios de la rabia, como: la falta de lisis en esta extensiva infección viral, las bases patológicas en la forma paralítica de la enfermedad; la causa de la muerte; la causa de la amplia variabilidad en la naturaleza y distribución de las lesiones, y el papel de los mecanismos inmunológicos en la enfermedad ( 89 ).

Se comenta de la rabia que carece con frecuencia de

los fenómenos inflamatorios que caracterizan a la mayoría de las encefalitis virales ( 46, 89 ), lo cual contrasta con la gravedad de las manifestaciones clínicas observadas ( 103 ). Asimismo ofrece una fascinante relación clínico patológica, porque provoca en el animal una pérdida de su timidez natural volviéndolo agresivo a raíz de afectar selectivamente las poblaciones neuronales del sistema límbico ( 60 ). De hecho, el papel de este sistema en la conducta emocional, surgió por las lesiones en el hipocampo y los profundos desórdenes observados en los animales con rabia ( 64 ). Tratando de explicar la signología y la causa de la muerte con base en los sorprendentemente escasos cambios patológicos ( 46, 96 ), se ha sugerido que, aunque ligera, la inflamación en SNC basta para interrumpir algunas de las funciones de este delicado sistema, resultando la muerte del animal por la afección de centros de regulación autonómica ( 46 ). Asimismo, una falla en el intercambio metabólico entre los componentes tisulares de este sistema podría ser muy grave ( 46 ). Al respecto, se ha demostrado que el astrocito reacciona previamente hipertrofiándose a causa de la infección rábica, antes de que aparezcan los cambios inflamatorios ( 132 ). Ultraestructuralmente además se informa en humanos y en animales que en la mayoría de los capilares se aprecian los pies astrocíticos edematosos ( 5 ). Inclusive se ha sugerido que en la rabia la degeneración neuronal puede ser un proceso de anoxia secundario a la infección ( 89 ).

El efecto del virus sobre las neuronas puede ser de varios tipos: a) puede causar lisis, b) el RNA viral puede

competir por su abundancia con el RNA mensajero celular, por lo que la neurona descuida su mantenimiento enzimático y algunas de sus funciones pueden cesar, c) el virus al madurar en vacuolas lisosomales puede volverlas inestables y romperlas, liberando su contenido en el citoplasma de las neuronas con la consiguiente desintegración de las mismas ( 46 ).

Por otra parte se ha sugerido que la participación de los componentes inmunológicos durante la infección rábica ( 31 ) así como la atracción de macrófagos hasta el sitio de localización de neuronas infectadas, pueden ser perjudiciales ( 46 ).

Se considera que las lesiones rábicas en los rumiantes son poco severas en comparación con los carnívoros ( 62 ). Sin embargo, otra opinión supone que el tejido nervioso de los mamíferos responde en forma similar a la infección y que la intensidad de la respuesta inflamatoria depende de factores como la duración de la enfermedad y tal vez diferencias en las cepas virales o la localización en SNC ( 5 ). De esta forma, en animales muertos súbitamente después de un período corto de manifestaciones clínicas predominan las lesiones que indican daño al endotelio vascular como edema, diapedésis y hemorragias; y en aquellos casos de curso más prolongado se podrán observar cambios inflamatorios como la infiltración perivascular, acúmulos gliales y neuronofagia ( 5 ).

La distribución de las lesiones que ocasiona el virus son muy variables en su localización e intensidad y debido a ésto se considera que no puede establecerse su distribución ( 62 ). Sin embargo, otros trabajos sugieren que este hecho puede atribuirse

a que no se han realizado estudios imparciales y sistemáticos con el material disponible ( 5, 89 ).

Había sido observado en algunos trabajos asimetría de las lesiones rábicas, estando la intensidad de éstas en relación con el sitio de inoculación; no obstante, en otros estudios no se apreciaron estas diferencias considerándose que en casos naturales las lesiones son simétricas ( 89 ).

La infiltración perivascular es el cambio histológico más frecuente en la rabia ( 89 ); sin embargo, esta lesión puede observarse en otras encefalitis virales y no puede considerarse específica ( 39, 56, 61, 86, 89 ). El infiltrado está compuesto por células mononucleares principalmente, la presencia de células polimorfonucleares se asocia con períodos cortos de la enfermedad, mientras que las células plasmáticas se presentan en cursos prolongados ( 89 ). Eventualmente se observan hemorragias anulares en los vasos infiltrados ( 62 ). Virtualmente en todos los casos referidos se menciona la presencia de infiltrados perivasculares en tallo cerebral particularmente el puente y médula ( 29, 56, 86, 89 ). Sin embargo, para otros autores esta lesión inflamatoria es más grave desde el puente hacia el hipotálamo, respetando el bulbo; asimismo se considera que esta relativa falta de afección del bulbo es aplicable en todas las especies ( 62 ). Por otra parte, se describe en casos de rabia en humanos una mayor severidad de las lesiones en tallo cerebral ( 85, 118 ); aunque en casos paralíticos las lesiones son más severas desde bulbo hacia médula cervical ( 54, 56, 85 ). Esta tendencia en la infiltración perivascular a agravarse hacia las partes poste

riores del encéfalo y sobre todo en médula espinal, también fue observada en casos de derriengue ( 54, 56, ) y en bovinos inoculados experimentalmente ( 72 ).

Tanto la gliosis difusa como la focal se presentan en zonas de substancia gris, puente y afectando las astas en la médula espinal ( 62 ). Una forma de reacción glial compuesta por microglia activa fue descrita por Babes; su función es la neuronofagia, aunque también puede apreciarse en substancia blanca ( 5, 56, 61, 62, 86, 89 ). Para algunos autores esta severa reacción inflamatoria es mucho más frecuente en el perro ( 62 ); sin embargo, en un estudio reciente en esta especie la reacción glial fue adyacente a vasos sanguíneos y solo en 2 casos de 40, se observó neuronofagia y nódulo de Babes ( 40 ). Otra opinión considera que la neuronofagia y la degeneración neuronal son más bien raras ( 46 ).

La inclusión intracitoplasmática en la rabia o corpúsculo de Negri, es la lesión histológica característica de la enfermedad y por lo tanto con valor diagnóstico, sin embargo, no en todos los casos pueden observarse ( 5, 8, 61, 62, 86, 89 ). El corpúsculo de Negri es una estructura oval de 2 a 8  $\mu$ m de diámetro, en las dendritas de las células de Purkinje son ovales mientras que en el cuerpo celular son redondeadas, pudiendo haber más de una por célula ( 62 ). Las neuronas de cualquier distribución pueden tener cuerpos de inclusión, pero éstos tienden a ser escasos donde la reacción inflamatoria es más marcada ( 62 ). Asimismo la neuronofagia y la degeneración neuronal se presentan usualmente en ausencia del cuerpo de in-

clusión ( 89 ). Los sitios de preferencia para la localización de las inclusiones son células de Purkinje en cerebelo en bovinos y en hipocampo en carnívoros ( 62, 86 ). Esta apreciación se basa en que las neuronas más grandes tienen inclusiones mayores ( 89 ).

Desde las primeras observaciones sobre la patología de la rabia se apreció que los cambios más precoces sucedían en el ganglio de Gasser, siendo inclusive mucho más severos que los observados en encéfalo ( 61 ). A esta lesión, Van Gehuchten y Nelis le atribuyeron valor diagnóstico ( 5, 8, 86, 89 ). Se ha sugerido que en la severidad de esta ganglioneuritis pudieran intervenir los componentes inmunológicos porque en esta parte no existe el fenómeno de BHE ( 29 ).

Otro de los cambios discretos observados en la rabia es la meningitis; sin embargo se considera inconstante ( 89 ). En humanos ha sido informada una severa meningitis cuando la rabia ocurre en niños ( 89 ). Los informes de desmielinización, en esta enfermedad son también escasos ( 58 ). Se han descrito recientemente dos cambios histológicos que con anterioridad no habían sido referidos: vasculitis y coagulación intravascular diseminada, ambos atribuidos al virus rábico ( 40 ).

Además, el virus rábico puede provocar cambios en otros órganos ajenos a SNC como: inflamación y necrosis focal en glándulas salivales ( 33, 97 ), otros menos constantes son: necrosis focal en médula adrenal, epitelio tubular de riñón y epitelio acinar de páncreas ( 33 ). También se informa necrosis focal en grasa café de murciélago y hamsters ( 106 ).



#### 2.4.9. Respuesta inmunológica en la infección

Los modelos in vitro para conocer la participación de los componentes inmunológicos en la infección rábica, habían demostrado el papel de los anticuerpos y la inmunidad mediada por células ( 103, 125, 127 ). Estos hechos sugerían que durante la infección, la participación de los mecanismos inmunológicos de defensa, podrían ser perjudiciales ( 31 ). Por otra parte, había sido observado el papel de los mecanismos inmunológicos en la patogenia de Rhabdovirus relacionados serológicamente con el virus de la rabia ( 103 ). La experimentación ha puesto de manifiesto que los animales de laboratorio son susceptibles a la inoculación intracerebral con el virus Lagos bat y con el virus Mokola, pudiéndose reanclar los agentes del cerebro y las glándulas salivales, en cambio la inoculación por otras vías, raramente provoca la muerte de los animales ( 3, 31 ). En un estudio donde se utilizó el virus Lagos bat, se observó que la inmunosupresión prolongó la supervivencia y también disminuyó la parálisis de los animales inoculados intracerebralmente, sin embargo, la muerte se aceleró cuando se administró suero inmune en estos animales inmunosuprimidos ( 110 ).

La rabia ofrece características únicas que la hacen interesante para la investigación de las interacciones virus-huésped, puesto que es una infección ampliamente confinada en neuronas, sin haber viremia que permita la participación de anticuerpos que prevengan la infección de los órganos blanco por neutralización viral ( 80 ).

Para conocer la importancia de la respuesta inmune humoral en la rabia, se emplearon en un estudio ratones inmunosuprimidos mediante la administración de suero hiperinmune contra el isotipo de cadena pesada ( anti- $\mu$  ) e infectados intracerebralmente con una cepa rábica avirulenta ( HEP ), aumentándose la mortalidad en 60% y elevándose los títulos virales en encéfalo, lo que indicaría que las células B y/o sus productos realizan un importante papel en la eliminación del virus rábico del neuroparenquima ( 80 ).

En casos de rabia en animales ( 19 ) y en humanos ( 43 ) donde se ha demostrado la recuperación, se aprecia una fuerte reacción de inmunidad humoral. En estos casos de rabia abortiva natural y otros en modelos experimentales, el hecho de que no pueda recuperarse el virus rábico ( 19, 43 ) reforza la teoría del papel benéfico de la respuesta inmune ( 103 ).

En un caso de rabia abortiva en humano, se apreciaron títulos de inmunoglobulinas séricas hasta 100 veces mayores ( 1: 63,000 ) que los esperados en una vacunación ( 43 ). Los títulos en SNC en estos casos llegan a ser tan altos como los séricos pero éstos últimos aparecen antes; asimismo cuando los títulos séricos declinan, también lo hacen en el SNC ( 19 ). De esta forma, aunque la producción de inmunoglobulinas en el neuroparenquima es factible ( 19 ) y constituye una respuesta a la replicación viral en SNC ( 102 ), la presencia de grandes cantidades de anticuerpos y de bajos títulos virales en este tejido podría ser meramente el reflejo de los altos títulos de inmunoglobulinas séricas ( 102 ). La explicación podría

estar dada porque la BHE que normalmente limita el paso de inmunoglobulinas desde la sangre ( 80 ), quizá durante los eventos tardíos en la infección rábica se altera, provocando aumento de los anticuerpos en SNC ( 102 ). Esta teoría se ve avalada por el hecho de que la perfusión con solución salina fisiológica en animales infectados experimentalmente reduce la actividad neutralizante hasta en un 90% ( 102 ). No obstante, la respuesta por anticuerpos puede ser solo una parte de los mecanismos de defensa del huésped durante una infección rábica, existiendo interrelaciones entre macrófagos y células B y T ( 113, 114, 115 ).

Ha sido observado que los macrófagos del ratón fagocitan el virus rábico y que ésto es esencial para la formación de anticuerpos ( 113, 115 ). También se refiere que durante la infección con cepas atenuadas ( ERA, HEP ), se genera una fuerte respuesta inmune mediada por células, con citotoxicidad específica sobre células blanco infectadas; mientras que con cepas de calle el desarrollo de una rabia fatal podría deberse a la supresión de este tipo de respuesta inmune ( 126 ).

La inoculación en ratones desnudos con una cepa atenuada ( ERA ), utilizando la ruta del cojinete plantar ( lo que sería de mayor valor experimental puesto que así ocurre la infección generalmente ), presenta 100% de mortalidad; si bien, la producción de bajos niveles de anticuerpos en estos animales deja sin resolver el papel de interacciones entre las inmunoglobulinas y algunas poblaciones de células T ( 102 ).

En otro estudio empleando ratones a los que se les ino

culó en la almohadilla plantar virus calle, pero que habían sido previamente ( 24 horas ) inmunosuprimidos con ciclofosfamida, se observó aumento en la mortalidad de 50 a 100%, sin embargo, la presentación de signos clínicos y muerte se retrasaron hasta dos semanas, aún demostrando mediante improntas corneales por inmunofluorescencia la presencia del virus. La aparición de la parálisis en estos animales coincidió con el retorno a la normalidad en la respuesta inmune; asimismo, la transferencia de un estado inmunitario mediante suero hiperinmune provocó la presentación de parálisis y muerte ( 103 ). Puesto que la ciclofosfamida provoca supresión de ambas poblaciones celulares B y T ( 113 ), puede suponerse que tanto la respuesta humoral como la celular participan en la patogénesis de la rabia, favoreciendo la supervivencia o acrecentando la enfermedad ( 103 ).

Se ha sugerido que el daño en SNC ocurrido durante la infección rábica puede deberse a la respuesta inmune más que a la replicación viral ( 19 ). De esta forma, las lesiones y los signos clínicos serían el resultado de respuestas inflamatorias e inmunológicas por parte del huésped hacia una infección viral inocua ( 103 ), como sucede con el virus de la coriomeningitis linfocitaria en el ratón ( 19 ).

La presencia de grandes cantidades de linfocitos y células plasmáticas en los manguitos perivasculares en el SNC de animales que han sobrevivido a la infección rábica ( 46 ), sugieren la producción local de anticuerpos ( 19 ). Esta infiltración perivascular no se presenta en ratones infectados con rabia e inmunosuprimidos con suero anti- $\mu$ , y si en cambio en

aquellos inmunocompetentes ( 80 ). De igual forma, los cambios inflamatorios son menos marcados o casi nulos en ratones desnudos, a pesar de las grandes cantidades de virus rábico en el SNC ( 103 ). Otra evidencia histológica de la respuesta inmune puede observarse en los casos de rabia abortiva y sus modelos experimentales, donde la reacción inflamatoria es muy severa y bastante semejante a la observada durante las encefalitis alérgicas ( 46, 96 ).

### 3. MATERIAL Y METODOS

#### 3.1. Recolección de la muestra

Se colectaron encéfalos de bovinos con signos clínicos de rabia paralítica, sacrificados por desangramiento en el período agónico, procedentes del área de influencia de los laboratorios regionales de Acayucan, Ver. y Tizimín, Yuc., de la Dirección General de Sanidad Animal, pertenecientes a la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos; estas zonas son consideradas enzooticas para la enfermedad. De las muestras recolectadas se tomaron secciones de trigono olfatorio, corteza, hipocampo y cerebelo, para realizar la prueba de inmunofluorescencia directa con anticuerpos marcados (IF), según la técnica descrita por Coons y Kaplan (26), fijándose el resto de la muestra en solución amortiguada de formalina al 10% (7). Se incluyeron en el estudio diez encéfalos que resultaron positivos a la prueba de IF, correspondiendo seis a la zona de Acayucan y cuatro a la de Tizimín.

No fue posible obtener con exactitud la historia clínica de estos casos porque los animales no fueron remitidos por las personas que los observaron, sin embargo, en todos ellos se sospechaba de rabia paralítica y en seis pudo establecerse el curso de la enfermedad. De esta forma las muestras se separaron por su procedencia (Acayucan y Tizimín) y de las que fue posible también por el curso (mayor de tres días y menor de tres días).

### 3.2. Secciones transversas

De cada encéfalo se realizaron secciones coronales siguiendo la técnica de Yoshikawa ( 131 ), quien ilustra la topografía total del encéfalo bovino en 25 láminas. Debido a que las secciones se realizaron manualmente, algunos de los cortes que no correspondían con las áreas descritas en el Atlas se descartaron; asimismo, se eliminaron aquellas secciones que no estaban completas por haber sido el lugar de donde se tomó el material para el diagnóstico de IP. Las secciones 6, 8 y 12 del Atlas tampoco se incluyeron por considerar que las áreas anatómicas descritas eran más fáciles de identificar en las secciones contiguas.

### 3.3. Areas anatomo-funcionales y sistemas

Tomando como base la localización de las áreas anatómicas ilustradas en el Atlas mencionado ( 131 ), y las áreas funcionales señaladas por de la Hunka ( 53 ) y Skinner ( 1961 ), se establecieron los componentes anatomo-funcionales ( AF ) para cada sección del encéfalo bovino. Estos componentes AF se incluyen para cada uno de los 13 sistemas que a continuación se mencionan: Aferente Somático General ( ASG ), Aferente Somático Especial ( ASE ), Aferente Visceral General ( AVG ), Aferente Visceral Especial ( AVE ), Aferente Propioceptivo General ( APG ), Aferente Propioceptivo Especial ( APE ), Eferente Somático General ( ESG ), Eferente Visceral General ( EVG ), Eferente Visceral Especial ( EVE ), Neurona Motora Superior ( NMS ), Límbico ( L ), Reticular ( R ) e Hipotalámico Efecto ( HE ). En el Cuadro 4 se enlistan los componentes AF para cada sección y se indica cual

o cuales son los sistemas que participan en esa área.

#### 3.4. Procedimiento histológico

Cada sección del encéfalo se identificó con el número que le correspondía según el Atlas guía ( 131 ); en el caso de secciones a nivel de los hemisferios, se anotó además si eran derechas o izquierdas. Las secciones fueron procesadas por la técnica de inclusión en parafina, cortadas a cinco  $\mu$ m de espesor, montadas en laminillas de 75 x 38 mm y 75 x 50 mm y coloreadas con la tinción de hematoxilina-eosina ( 7 ).

#### 3.5. Procedimiento para señalar las lesiones observadas

Durante la observación de cada una de las secciones, se buscaron los siguientes cambios microscópicos: infiltración perivascular, congestión, hemorragia, edema, meningitis, gliosis focal y difusa, neuronofagia, cuerpos de inclusión y degeneración neuronal. Las lesiones reconocidas se señalaron, tratando de apegarse a lo observado, en un diagrama copiado del Atlas guía que fué asignado a cada sección ( 131 ). Posteriormente se estableció un diagrama patrón con la localización y distribución topográfica de todas las lesiones observadas en las secciones del total de encéfalos. Lo anterior se realizó de la siguiente manera:

- a) Se colocó por debajo del diagrama que correspondía a una sección una hoja con cuadrícula milimétrica, después con la ayuda de una aguja de coser se perforaron las lesiones señaladas en el diagrama. Esta operación se realizó para una lesión en particular.



- b) La operación se repitió utilizando la misma hoja milimétrica, para los otros diagramas de la misma sección en los restantes encéfalos.
- c) Posteriormente, sobre la hoja milimétrica que contenía las perforaciones de todos los diagramas de una misma sección, se señaló arbitrariamente un centro de gravedad.
- d) Este punto fue señalado sobre un acetato también cuadrículado y después trasladado al diagrama patrón. Se siguió el mismo procedimiento para las otras lesiones y así se estableció el diagrama patrón.

### 3.6. Asignación de valores para la infiltración perivascular por área anatómico-funcional y por sección

Primero se identificó el área AF de cada sección con un aumento de  $\times 25$ , donde se localizaron cinco vasos sanguíneos sin importar si se trataba de arterias o venas, ni tampoco el calibre de éstos. Posteriormente con aumento de  $\times 400$ , se registró con la ayuda de un contador manual, el número de células mononucleares infiltrantes en el espacio perivascular. Para calcular el promedio se utilizó la siguiente ecuación ( 30, 105 ):

#### a) Área anatómico-funcional

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Donde:  $\bar{x}$  es la media aritmética de las células infiltrantes por área AF

$\sum_{i=1}^n x_i$  es el número total de células infiltrantes en  $n$  vasos sanguíneos

$n$  es el número de vasos sanguíneos, en este caso 5.

## b) Sección Coronal

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n}$$

Donde:  $\bar{X}$  es el valor promedio de las células infiltrantes por sección, obtenido como media de medias.

$\sum_{i=1}^n \bar{X}_i$  es la suma de valores  $\bar{X}$  de las  $n$  áreas AP por cada sección.

$n$  es el número de áreas AP en la sección, en este caso van desde 2 hasta 6.

**CUADRO 4**

**AREAS, COMPONENTES ANATOMICOS Y SISTEMAS EN SECCIONES TRANSVERSAS DEL ENCEFALO BOVINO UTILIZADOS EN ESTE ESTUDIO.**

<b>SECCION</b>	<b>No. AREA</b>	<b>COMPONENTES ANATOMICOS</b>	<b>SISTEMA INVOLUCRADO</b>
1	1	Bulbus Olfactorius Fissura Rhinalis Anterior Stria Olfactoria Lateralis Stria Olfactoria Intermedia Stria Olfactoria Medialis	Aferente Visceral Especial
	2	Cortex	Aferente Propioceptivo General Neurona Motora Superior
2	3	Bulbus Olfactorius Fissura Rhinalis Anterior Stria Olfactoria Lateralis Stria Olfactoria Intermedia Stria Olfactoria Medialis	Aferente Visceral Especial
	4	Cortex	Aferente Propioceptivo General Neurona Motora Superior
3	5	Fissura Rhinalis Anterior Stria Olfactoria Lateralis Stria Olfactoria Intermedia Stria Olfactoria Medialis	Aferente Visceral Especial
	6	Cortex	Aferente Propioceptivo General Neurona Motora Superior

Quadro 4 (continuación)

SECCION	No.AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO
4	7	Nucleus Caudatus Caput	Neurona Motora Superior Reticular
	8	Cápsula Interna	Aferente Somático General Aferente Propioceptivo General
	9	Putamen Cápsula Externa Fissura Rhinalis Anterior	Aferente Visceral Especial Neurona Motora Superior
	10	Cortex	Aferente Somático General Aferente Visceral General Aferente Propioceptivo General Neurona Motora Superior Reticular
5	11	Nucleus Caudatus Caput	Neurona Motora Superior Reticular
	12	Cápsula Interna	Hipotálamo Efector Aferente Somático General Aferente Propioceptivo General
	13	Cápsula Externa Clastrum Putamen Cápsula Externa Fissura Rhinalis Anterior Tractus Olfactorius	Aferente Visceral Especial Neurona Motora Superior Hipotalámico Efector

**Quadro 4 (continuación)**

<b>SECCION</b>	<b>No. AREA</b>	<b>COMPONENTES ANATOMICOS</b>	<b>SISTEMA INVOLUCRADO</b>
	14	Corpus Callosum Genu Corpus Callosum Rostrum	Límbico
	15	Cortex	Aferente Somático General Aferente Visceral General Aferente Propioceptivo General Neurona Motora Superior Reticular
7	16	Nucleus Caudatus Caput	Aferente Visceral Especial Neurona Motora Superior Reticular Hipotalámico Efeotor
	17	Cápsula Interna	Aferente Somático General Aferente Propioceptivo General
	18	Cápsula Externa Clastrum Putamen Cápsula Externa Globus Pallidus Tractus Olfactorius	Aferente Visceral Especial Neurona Motora Superior Hipotalámico Efeotor
	19	Columna Fornicis Comissura Anterior	Límbico
	20	Corpus Callosum Truncus Septum Pellucidum	Límbico

**Quadro 4 (continuación)**

<b>SECCION</b>	<b>No.AREA</b>	<b>COMPONENTES ANATOMICOS</b>	<b>SISTEMA INVOLUCRADO</b>
	21	Cortex	Aferente Visceral General Neurona Motora Superior Reticular
8	22	Nucleus Caudatus Caput	Aferente Visceral Especial Neurona Motora Superior Hipotalámico Efector
	23	Thalamus Globus Pallidus Corpus Amygdaloideum Columna Fornicis Tractus Opticus	Aferente Somático General Aferente Somático Especial Aferente Visceral General Aferente Visceral Especial Aferente Propioceptivo General Límbico Neurona Motora Superior Reticular Hipotalámico Efector
	24	Corpus Fornicis Ventriculus Lateralis Septum Pellucidum Corpus Callosum Truncus	Límbico
	25	Cortex	Aferente Somático Especial Aferente Visceral General Neurona Motora Superior Reticular

Cuadro 4 (continuación)

<b>SECCION</b>	<b>No.AREA</b>	<b>COMPONENTES ANATOMICOS</b>	<b>SISTEMA INVOLUCRADO</b>
9	26	Nucleus Anterior Dorsalis Nucleus Anterior Ventralis	Neurona Motora Superior Límbico Reticular Hipotalámico Efector
	27	Nucleus Medialis Dorsalis	Aferente Somático General Límbico Reticular Hipotalámico Efector
	28	Nucleus Ventralis	Aferente Somático General Aferente Visceral General Aferente Propioceptivo General Neurona Motora Superior Reticular Hipotalámico Efector
	29	Corpus Fornicis Septum Pellucidum Corpus Callosum Truncus	Límbico
10	30	Nucleus Medialis Dorsalis	Aferente Somático General Neurona Motora Superior Reticular Hipotalámico Efector

Cuadro A (continuación)

SECCION	No.AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO
	31	Nucleus Lateralis Dorsalis Adhesio Interthalamica	Neurona Motora Superior Límbico Hipotalámico Efector
	32	Nucleus Lateralis Ventralis	Aferente Somático General Reticular Hipotalámico Efector
	33	Nucleus Ventralis	Aferente Visceral General Aferente Propioceptivo General Neurona Motora Superior Límbico Reticular Hipotalámico Efector
	34	Corpus Callosum Truncus Hippocampus Fimbria Hippocampi	Límbico
	35	Fimbria Hippocampi Hippocampus Lobus Piriformis Tractus Opticus	Aferente Somático Especial Límbico
11	36	Pulvinar	Aferente Somático General Neurona Motora Superior Reticular Hipotalámico Efector



Quadro 4 (continuación)

SECCION	No. AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO
	37	Corpus Geniculatum Laterale	Aferente Somático Especial
	38	Fasciculus Tegmenti	Aferente Somático General Aferente Visceral General Neurona Motora Superior Límbico Reticular Hipotalámico Efector
	39	Corpus Callosum Truncus Septum Pellucidum Hippocampus Fimbria Hippocampi	Límbico
	40	Fimbria Hippocampi Tractus Opticus Hippocampus Gyrus Parahippocampalis	Límbico
12	41	Corpus Geniculatum Laterale Pulvinar	Aferente Somático Especial
	42	Corpus Geniculatum Mediale	Aferente Somático General Aferente Somático Especial Neurona Motora Superior Reticular Hipotalámico Efector

**Cuadro 4 (continuación)**

<b>SECCION</b>	<b>No. AREA</b>	<b>COMPONENTES ANATOMICOS</b>	<b>SISTEMA INVOLUCRADO</b>
	43	Corpus Callosum Splenium Crus Fornicis Hippocampus	Reticular Límbico
	44	Hippocampus Lobus Piriformis	Aferente Somático General Límbico
	45	Cortex	Aferente Somático Especial
13	46	Comissura Colliculi Superioris	Neurona Motora Superior
	47	Corpus Geniculatum Mediale Lemniscus Medialis Brachium Colliculi Inferioris	Aferente Somático Especial Neurona Motora Superior Reticular Hipotalámico Efector
	48	Corpus Callosum Splenium Ventriculus Lateralis Hippocampus	Límbico
	49	Fasciculus Subcallosus Hippocampus Lobus Piriformis	Límbico
	50	Cortex	Aferente Somático Especial Reticular

Cuadro A (continuación)

SECCION	No. AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO	
14	51	Substantia Grisea Centralis	Eferente Visceral Especial	
		Tractus Mesencephalicus	Aferente Propioceptivo General	
		Nucleus Tractus Mesencephalicus		
		Nervi Trigemini	Reticular	
			Aqueductus Cerebri	
	52	Fasciculus Longitudinalis Medialis	Aferente Propioceptivo General	
		Nucleus Nervi Trochlearis	Aferente Propioceptivo Especial	
			Eferente Somático General	
	53	Colliculus Superior	Neurona Motora Superior	
		Stratum Griseum Superficiale	Aferente Somático Especial	
Stratum Opticum		Neurona Motora Superior		
Stratum Griseum Intermediale				
Stratum Griseum Profundum				
54	Brachium Colliculi Inferioris	Aferente Somático Especial		
55	Lemniscus Medialis	Aferente Somático General		
	Crus Cerebri	Aferente Visceral General		
	Substantia Nigra			
15	56	Fasciculus Longitudinalis Medialis	Aferente Propioceptivo Especial	
			Eferente Somático General	
			Reticular	

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 4 (continuación)

SECCION	No. AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO
	57	Radix Nervi Trochlearis	Aferente Somático General
		Tractus Mesencephalicus Nervi Trigemini	Aferente Somático Especial
		Pedunculus Cerebellaris Superior	Aferente Propioceptivo General
		Fasciculus Tegmenti	Aferente Propioceptivo Especial
		Lemniscus Lateralis	Eferente Somático General
			Eferente Visceral Especial
			Reticular
	58	Brachium Colliculi Inferioris	Aferente Somático Especial
			Aferente Propioceptivo General
	59	Lemniscus Medialis	Aferente Somático General
		Tractus Corticobulbaris	Aferente Visceral General
		Tractus Corticospinalis	Neurona Motora Superior
16	60	Fasciculus Longitudinalis Medialis	Aferente Propioceptivo Especial
			Reticular
	61	Tractus Spinocerebellaris Ventralis	Aferente Somático General
		Pedunculus Cerebellaris Superior	Aferente Somático Especial
		Pedunculus Cerebellaris Superior	Aferente Propioceptivo General
		Tractus Mesencephalicus Nervi Trigemini	Aferente Propioceptivo Especial
		Fasciculus Tegmenti	Eferente Somático General
			Eferente Visceral Especial
			Reticular

## Cuadro 4 (continuación)

SECCION	No.AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO
	62	Pedunculus Cerebellaris Medius  Lemniscus Lateralis Lemniscus Medialis	Aferente Somático General Aferente Visceral General Aferente Propioceptivo General Neurona Motora Superior
17	63	Fasciculus Longitudinalis Medialis	Eferente Somático General Reticular
	64	Tractus Spinocerebellaris Ventralis Pedunculus Cerebellaris Superior Tractus Mesencephalicus Nervi Trigemini	Aferente Somático General Aferente Somático Especial Aferente Propioceptivo General Eferente Visceral Especial Reticular
	65	Pedunculus Cerebellaris Medius	Aferente Propioceptivo General Neurona Motora Superior Reticular
	66	Radix Motoria Nervi Trigemini Nucleus Motorius Nervi Trigemini Nucleus Sensorius Superior Nervi Trigemini	Aferente Somático General Eferente Somático General Neurona Motora Superior Aferente Visceral Especial
	67	Lingula	Aferente Somático Especial

Cuadro 4 (continuación)

SECCION	No. AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO
			Aferente Propioceptivo General
			Eferente Somático General
			Eferente Visceral Especial
			Neurona Motora Superior
			Reticular
	68	Cerebellum	Aferente Somático Especial
			Aferente Propioceptivo General
			Eferente Somático General
			Eferente Visceral Especial
			Neurona Motora Superior
			Reticular
19	69	Fasciculus Longitudinalis Medialis	Aferente Visceral General
			Aferente Visceral Especial
			Eferente Visceral General
			Eferente Visceral Especial
	70	Nucleus Interpositus	Aferente Somático General
		Nucleus Dentatus	Aferente Propioceptivo Especial
			Eferente Somático General
			Eferente Visceral Especial
			Neurona Motora Superior
			Reticular

Cuadro 4 (continuación)

SECCION	No. AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO
	71	Pedunculus Cerebellaris Inferior Nervus Cochlearis Nervus Vestibularis Tractus Spinalis Nervi Trigemini Tractus Spinocerebellaris Ventralis	Aferente Somático General Aferente Somático Especial Aferente Propioceptivo General Aferente Propioceptivo Especial Eferente Somático General Eferente Visceral Especial Neurona Motora Superior Reticular
	72	Radix Nervi Facialis Nucleus Nervi Facialis Nucleus Tractus Spinalis Nervi Trigemini	Aferente Somático General Aferente Visceral General Aferente Visceral Especial Eferente Visceral General Eferente Visceral Especial Neurona Motora Superior
20	73	Fasciculus Longitudinalis Medialis Nucleus Vestibularis Medialis	Reticular
	74	Stria Acústica Pedunculus Cerebellaris Inferior Tractus Spinalis Vestibularis Tractus Spinalis Nervi Trigemini Nucleus Tractus Spinalis Nervi Trigemini	Aferente Somático General Aferente Somático Especial Aferente Propioceptivo General Aferente Propioceptivo Especial Eferente Somático General Eferente Visceral Especial Neurona Motora Superior Reticular

**Cuadro 4 (continuación)**

<b>SECCION</b>	<b>No. AREAS</b>	<b>COMPONENTES ANATOMICOS</b>	<b>SISTEMA INVOLUCRADO</b>
	75	Radix Nervi Facialis Nucleus Nervi Facialis	Aferente Somático General Aferente Visceral Especial Aferente Propioceptivo General Eferente Visceral General Eferente Visceral Especial Neurona Motora Superior
22	76	Fasciculus Longitudinalis Medialis Nucleus Dorsalis Nervi Vagi Nucleus Nervi Hypoglossi Nucleus Tractus Solitarii	Aferente Visceral General Aferente Visceral Especial Eferente Somático General Eferente Visceral General Eferente Visceral Especial
	77	Pedunculus Cerebellaris Inferior Tractus Spinalis Vestibularis Tractus Spinalis Nervi Trigemini	Aferente Somático General Aferente Visceral General Aferente Propioceptivo General Aferente Propioceptivo Especial Eferente Visceral Especial Reticular
	78	Radix Nervi Hypoglossi Nucleus Olivaris	Eferente Somático General Neurona Motora Superior
23	79	Fasciculus Longitudinalis Medialis Fasciculus Longitudinalis Dorsalis Nucleus Tractus Solitarii Nucleus Dorsalis Nervi Vagi	Aferente Somático General Aferente Visceral General Aferente Visceral Especial Eferente Somático General



Cuadro 4 (continuación)

SECCION	No. AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO
		Nucleus Gracilis	Eferente Visceral General
		Nucleus Cuneatus	Eferente Visceral Especial
	80	Tractus Spinalis Nervi Trigemini	Aferente Somático General
		Pedunculus Cerebellaris Inferior	Aferente Visceral General
		Tractus Solitarius	Aferente Propioceptivo General
			Aferente Propioceptivo Especial
			Eferente Visceral Especial
			Reticular
	81	Radix Nervi Hypoglossi	Aferente Visceral General
		Nucleus Olivaris	Aferente Visceral Especial
		Nucleus Fasciculi Lateralis	Eferente Somático General
		Nucleus Ambiguus	Eferente Visceral Especial
			Neurona Motora Superior
	82	Cerebellum	Aferente Somático Especial
			Aferente Propioceptivo General
			Eferente Somático General
			Eferente Visceral Especial
			Neurona Motora Superior
			Reticular
24	93	Fasciculus Longitudinalis Medialis	Aferente Somático General
		Fasciculus Longitudinalis Dorsalis	Aferente Visceral General
		Nucleus Nervi Hypoglossi	Aferente Visceral Especial
		Nucleus Gracilis	Eferente Visceral General

Cuadro 4 (continuación)

SECCION	No. AREA	COMPONENTES ANATOMICOS	SISTEMA INVOLUCRADO
		Nucleus Dorsalis Nervi Vagi	Eferente Visceral Especial
		Nucleus Cuneatus	
	84	Tractus Spinalis Nervi Trigemini	Aferente Propioceptivo General
		Pedunculus Cerebellaris Inferior	Eferente Visceral Especial
	85	Radix Nervi Hypoglossi	Aferente Visceral General
		Nucleus Ambiguus	Aferente Visceral Especial
		Nucleus Fasciculi Lateralis	Eferente Somático General
		Nucleus Olivaris	Eferente Visceral Especial
	86	Cerebellum	Neurona Motora Superior
			Aferente Somático Especial
			Aferente Propioceptivo General
			Eferente Somático General
			Eferente Visceral Especial
			Neurona Motora Superior
			Reticular
25	87	Fasciculus Longitudinalis Medialis	Aferente Somático General
		Nucleus Gracilis	Aferente Visceral General
		Nucleus Nervi Hypoglossi	
		Nucleus Cuneatus	
	88	Tractus Spinalis Nervi Trigemini	Aferente Somático General
		Nucleus Tractus Spinalis Nervi Trigemini	Eferente Visceral Especial

**Cuadro 4 (continuación)**

<b>SECCION</b>	<b>No. AREA</b>	<b>COMPONENTES ANATOMICOS</b>	<b>SISTEMA INVOLUCRADO</b>
	89	Nucleus Ambiguus Nucleus Fasciculi Lateralis	Aferente Visceral General Eferente Somático General Eferente Visceral Especial Neurona Motora Superior

#### 4. ANALISIS ESTADISTICO

##### 4.1. Valores totales promedio de la Infiltración Perivascular (IP)

A partir de los valores promedio para cada área anatómica funcional ( $\bar{X}$ ) y sección ( $\bar{X}$ ), se obtuvieron los valores siguientes: a) para las áreas AF en todos los encéfalos, b) para las secciones en todos los encéfalos y c) para los encéfalos en todas las secciones. El procedimiento se realizó utilizando la ecuación de la media aritmética ( 30, 105 ).

###### a) Areas anatomo-funcionales

Donde:  $\bar{Y}_A$  es el valor promedio de la IP para cada área AF en todos los encéfalos.

$$\bar{Y}_A = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}}{n}$$

$\sum_{i=1}^n \bar{X}$  es la suma de los valores  $\bar{X}$  promedios de cada área AF en los n encéfalos.

n es el número de áreas AF semejantes en todos los encéfalos, en este caso desde 2 a 9.

###### b) Secciones

Donde:  $\bar{Y}_B$  es el valor promedio de la IP para cada sección en todos los encéfalos.

$$\bar{Y}_B = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n}$$

$\sum_{i=1}^n \bar{X}_i$  es la suma de los valores  $\bar{X}_i$  promedios de cada sección en los n encéfalos.

n es el número de secciones semejantes en todos los encéfalos, en este caso desde 2 a 9.

###### c) Cerebro

Donde:  $\bar{Y}_C$  es el valor promedio de la IP para todas las secciones en cada uno de los encéfalos.

$$Y.C = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n}$$

$\sum_{i=1}^n \bar{X}_i$  es la suma de los valores  $\bar{X}$  promedios de las  $n$  secciones por cada encéfalo.

$n$  es el número de secciones en un mismo encéfalo, en este caso 6 a 17.

Lo anterior se ejemplifica en el Cuadro 5 .

Para cada valor  $Y.A$ ,  $Y.B$ ,  $Y.C$ ; se obtuvieron la desviación estándar y el error estándar, utilizando las siguientes ecuaciones ( 30, 105 ):

$$s^2 = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$EE = \sqrt{s^2/n}$$

#### 4.2. Simetría en la intensidad de la IP

Posteriormente se trabajaron con los valores  $\bar{X}$  para cada hemisferio, comparándose los del lado izquierdo con los del lado derecho para establecer si constituyen poblaciones diferentes. En este procedimiento se supuso que las varianzas de las poblaciones son iguales, calculándose la varianza común mediante la fórmula de la estimación mancomunada ( 30, 105 ):

$$sp^2 = \frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

CUADRO 5

DIAGRAMA DE LOS VALORES PROMEDIO

Secciones Coronales	Areas A-F	Encéfalos										Y.A	Y.B
		1	2	3	4	5	6	.	.	10			
1	1	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>	Y.A	Y.B	
	2	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			Y.A
2	3	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	4	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
3	5	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	6	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
4	7	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	8	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
5	9	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	10	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
7	11	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	12	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
.	13	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	14	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
.	15	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	16	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
25	17	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	18	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
.	19	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	20	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
.	21	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	87	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
.	88	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			
	89	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	.	.	X <sup>10</sup>			

Y.C

Posteriormente se utilizó una prueba t de Student, utilizándose la fórmula siguiente ( 30, 105 ):

$$t' = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\frac{sp^2}{n_1} + \frac{sp^2}{n_2}}}$$

Las hipótesis a probar fueron:

$H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$  la IP en ambos hemisferios es igual.

$H_a : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$  la IP en ambos hemisferios es diferente.

#### 4.3. La IP en los encéfalos

Después se analizaron los datos de acuerdo a la prueba de F utilizando un diseño completamente al azar, donde los tratamientos fueron los 10 cerebros, las unidades experimentales cada una de las secciones ( valores Y.C ) y las repeticiones el número de secciones en cada cerebro. El modelo utilizado fué ( 23 ):

$$y_{ij} = \mu + \tau_i + \epsilon_{ij}$$

Donde:  $y_{ij}$  Variable respuesta, en este caso el valor de la IP en el i-ésimo cerebro de la j-ésima sección.

$i$  1,2,... 10 cerebro.

$j$  1,2,... 22 sección.

$\mu$  media general.

$\tau_i$  efecto del i-ésimo cerebro.

$\epsilon_{ij}$  error aleatorio, tal que  $N(0, \sigma^2)$ .

Las hipótesis a probar fueron:

Ho  $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 \dots = \tau_t$  La IP es igual en todos los cerebros.

Ha La IP no es igual en todos los cerebros.

Para averiguar si existían diferencias significativas entre los encéfalos procedentes de Acayucan y Tizimin, y también para conocer si la intensidad de la IP era diferente en los animales que murieron con un curso mayor de 3 días de aquellos con un curso menor, se realizaron contrastes. La ecuación utilizada fue ( 23, 105 ):

$$MS = \frac{Q^2}{\sum r_i c_i^2}$$

#### 4.4. Asociación entre la IP y el nivel de sección

suponiendo que existía una asociación entre el número de sección y la intensidad de la IP, se desarrolló un modelo de regresión lineal simple donde X la variable independiente fueron las secciones y Y la variable dependiente fueron los valores  $\bar{Y}_B$  ( la IP en las diferentes secciones ). El modelo desarrollado fue ( 30, 105 ):

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i + \epsilon_i$$

Donde:  $Y_i$  es el valor de IP para un número de sección dado.

$\beta_0$  ordenada origen

$\beta_1$  coeficiente de regresión

$x_i$  sección

El error aleatorio NI ( 0,  $\sigma^2$  )



Las hipótesis a probar fueron:

$H_0 \beta_1 = 0$

No existe asociación entre el número de sección y la IP.

$H_a \beta_1 \neq 0$

Existe asociación entre el número de la sección y la IP.

A continuación se calcularon los valores  $Y$ , asimismo se establecieron intervalos de confianza para  $\beta_1$  ( 30, 105 ):

$$b \pm t ( n - 2, 1 - \alpha / 2 ) \sqrt{\frac{CME}{\sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

Se establecieron también intervalos de confianza para  $Y$  con la fórmula ( 105 ):

$$\hat{y}_c \pm t ( n - 2, 1 - \alpha / 2 ) \left\{ 1/n + \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2} \right\}^{1/2} S$$

y por último se obtuvo el coeficiente de determinación y correlación ( 30, 105 ):

$$R^2 = b^2 \left( \frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2 / n}{\sum y_i^2 - (\sum y_i)^2 / n} \right)$$

$$R = \sqrt{R^2}$$

#### 4.5. La IP en los sistemas involucrados

Con interés en conocer cuales eran los sistemas más involucrados en el daño, a raíz de la intensidad de la IP en las áreas AF, se desarrolló un diseño completamente al azar donde los tratamientos fueron los 13 sistemas, la unidad experimental fue cada área AF ( valores  $\bar{Y}.A$  ) y las repeticiones el número de áreas AF en cada sistema. El modelo fué ( 23 ):

$\mu_{ij} = \mu + \tau_i + \epsilon_{ij}$  Donde:  $\mu_{ij}$  variable respuesta, en este caso el valor de la IP en el  $i$ -ésimo sistema de la  $j$ -ésima área A-F

$i = 1, 2, \dots, 13$  sistema  
 $j = 1, 2, \dots, 89$  área A-F

$\mu$  media constante

$\tau_i$  efecto del  $i$ -ésimo sistema

$\epsilon_{ij}$  error aleatorio tal que  
 $N I ( 0, \sigma^2 )$

Las hipótesis a probar fueron las siguientes:

$H_0 \quad \tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \dots = \tau_t$

La IP es igual en todos los sistemas

$H_a \quad \tau_1 = \tau_2 = \tau_3 \neq \dots = \tau_t$

La IP no es igual en todos los sistemas

Para conocer si existía diferencia en la intensidad de la IP entre los sistemas Aferentes y Eferentes se realizó un contraste, la ecuación utilizada fue ( 23, 105 ):

$$MS = \frac{q^2}{\sum r_i c_i^2}$$

Posteriormente mediante la prueba Tukey ( 102 ) se compararon las medias de la IP en los diferentes tratamientos para conocer en cuales sistemas se encontraba una mayor severidad en la lesión. En este procedimiento la ecuación fue:

$$W = q \alpha ( p, fe ) S \sqrt{1/2 \left( \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_j} \right)}$$

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Distribución topográfica

Uno de los objetivos del presente trabajo, la distribución topográfica de las lesiones, se muestra en el apéndice con el diagrama patrón basado en el Atlas guía. En los diagramas el hemisferio derecho o la parte derecha de éstos, muestra la localización de las lesiones, mientras que en el lado izquierdo basándose en el cuadro 4 , se señalan algunas de las áreas AF más importantes, así como también los sistemas involucrados.

### 5.2. Cuerpos de inclusión (CI)

Los CI se identificaron fácilmente en hipocampo y en cerebelo donde inclusive algunas neuronas tenían más de 3 inclusiones ( Figuras 3,4,5 y 6). Empero, los más notorios se observaron en tallo cerebral a nivel de metencéfalo y fue en estas secciones donde se reconoció el mayor número, probablemente por su tamaño ( Figura 7 ). Resulta interesante comentar que en las células en las que se observaron inclusiones, generalmente no había cambios degenerativos ni reacción glial. No fue posible identificar CI en dos casos procedentes de Acayucan, ambos con curso menor de 3 días.

### 5.3. Congestión

Este fué el cambio histológico más constante en todos los encéfalos y todas las secciones sin apreciarse diferencia entre ellas. Este cambio puede ser considerado el único generalizado y constante ( Figuras 8,9,y 11 ).

#### 5.4. Hemorragia

La hemorragia se apreció con mayor frecuencia a nivel de las secciones: 11, 12 y 13 en área periventricular así como también en las secciones 20, 22, 23, 24 y 25 en folias cerebrales, base de tallo cerebral y área periventricular ( Figuras 8, 10 y 12). En un caso se observó una hemorragia masiva en la base del cráneo, si bien este cambio pudo no ser debido a la infección viral.

#### 5.5. Edema

Esta lesión fué más obvia en los cortes: 10, 11, 12 y 13 en hipocampo y área periventricular ( Figura 9 ). No se apreciaron diferencias entre los cerebros procedentes de las dos zonas geográficas ni en cuanto al curso de la enfermedad en lo que respecta a hemorragias y edema.

#### 5.6. Meningitis

Este cambio se apreció con intensidad severa en un cerebro procedente de Tizimín, recolectado de un animal con un curso mayor de 3 días. Las secciones donde se apreció este cambio fueron: 17, 19, 20, 22, 23, 24 y 25 sobre folias cerebrales. Las características de la inflamación sugieren que este cambio fue de origen viral dado que las células infiltrantes eran mononucleares ( Figuras 10, 11 y 12).

#### 5.7. Gliosis difusa y focal

La reacción glial difusa se observó en los casos con curso mayor de 3 días y en otros dos casos en donde este dato no pudo establecerse; la lesión apareció sobre el piso del cuarto ventrículo en las secciones: 20, 22, 23 y 24, siendo eminentemente

astrocítica ( Figuras 13 y 14), Asimismo la reacción focal también se observó en aquellos animales con un curso mayor de 3 días y en otros donde este dato no se estableció. Las secciones afectadas fueron: 8 y 9 en el fornix, y núcleos neuronales de tallo cerebral en las secciones: 22, 23, 24 y 25 ( Figura 15 ).

#### 5.8. Neuronofagia

Se observó como un cambio discreto y asociado a gliosis focal. Las neuronas afectadas se localizaban principalmente en núcleos celulares en el piso del 4o. ventrículo ( Figura 16 ). Este cambio no se apreció en células de Purkinje en cerebelo ni en corteza hipocampal. Esta lesión también se observó en dos casos con curso mayor de 3 días y en otro donde no se estableció la duración. Asimismo las poblaciones neuronales más afectadas eran las adyacentes a vasos sanguíneos y en menor grado aquellas que presentaban inclusiones ( Figura 17 ).

#### 5.9. Degeneración neuronal

Este cambio fue de difícil apreciación porque existían cambios autolíticos en algunas poblaciones neuronales, sin embargo, la impresión general fue de que aquellas células con CI no mostraron cambios degenerativos. ( Figuras 5,6,7,15,16 y 17 ).

#### 5.10. Simetría en la intensidad de la Infiltración Perivascular

A partir de las observaciones realizadas en los 3 primeros encéfalos se tomaron los valores IP de las secciones a nivel hemisferios, para compararse con una prueba t Student. Lo anterior se realizó porque el conteo de las células infiltrantes en el espacio Virchow Robin resultaba laborioso y no se justifi-

caría hacerlos en los encéfalos restantes tanto del lado derecho como del izquierdo si las poblaciones celulares fuesen estadísticamente semejantes. Además, de existir diferencia entre estas poblaciones ésta debía ser más manifiesta en telencéfalo, porque aquí los niveles de corte ( secciones ) variaban más que en tallo cerebral.

Como los resultados mostraron que no existió diferencia significativa (  $P > .05$  ) entre los valores de la IP del hemisferio izquierdo en comparación con los del derecho, se decidió continuar el estudio tomando exclusivamente los valores del lado derecho. Los valores y el procedimiento se muestran en el Cuadro 6 .

#### 5.11. La Infiltración Perivascular en los Encéfalos

Posteriormente se demostró que la IP no es constante en su intensidad en los encéfalos, observándose una diferencia significativa en éstos (  $P < .05$  ). Con base en lo anterior, resultó interesante establecer si existía diferencia entre los cerebros procedentes de las diferentes zonas ( Acayucan y Tizimín ) lo cual fue demostrado en el primer contraste, sin embargo, en el segundo contraste que compara el curso de la enfermedad, la F calculada resultó altamente significativa. La tabla del análisis de varianza se presenta en el Cuadro 7 . La comparación se realizó solamente en 6 encéfalos recolectados de animales en los que pudo establecerse el curso con seguridad. Los valores  $\bar{Y}.C$  ( IP cerebros ) junto con sus desviaciones estandar y el error estandar son presentados en el Cuadro 8 .

### 5.12. Asociación entre la IP y el nivel de sección

Ante la evidencia de una asociación entre el número de sección y la intensidad de la IP, se desarrolló un modelo de regresión lineal simple, que explicó con bastante aceptación el fenómeno ( $R^2 = .73$ ) y demostró que ambas variables están correlacionadas ( $R = .85$ ). Así conforme se realizan las secciones desde la parte anterior de telencéfalo hacia la posterior de metencéfalo y mielencéfalo, la IP aumenta en intensidad ( $P < .05$ ). La tabla del análisis de varianza, el cálculo de  $Y$  e intervalos de confianza para  $\beta$  y  $Y$  se muestran en el Cuadro 9. Además en la Figura 1 se presenta la línea ajustada y en el Cuadro 10 los valores  $\bar{Y}_B$  (IP secciones) junto con sus desviaciones estandar y el error estandar.

### 5.13. La IP en los sistemas involucrados

Para esta última parte del trabajo, se emplearon los valores  $\bar{Y}_A$  de las áreas AF agrupándolos por sistemas. Los valores promedio de IP para estos sistemas así como la desviación estandar y el error estandar se presentan en el Cuadro 11. Posteriormente con el fin de conocer cual sistema contenía las áreas AF más afectadas y por ende resultaba más comprometido, se realizó un diseño completamente al azar donde los tratamientos fueron los 13 sistemas, basándose en el Cuadro 4. El análisis de varianza mostró una diferencia significativa ( $P < .05$ ), sin embargo al comparar la intensidad de la IP entre los sistemas Aferentes y Eferentes no se apreció significancia. Los datos anteriores se muestran en el Cuadro 12. Posteriormente utilizando la prueba de Tukey ( $\alpha .05$ ) se demostró que los sistemas más afecta

dos fueron: EVG y EVE, mientras que los menos dañados fueron: L, HE y NMS. Lo anterior se presenta en la Figura 2.



## CUADRO 6

VALORES PROMEDIOS (X) DE LA INFILTRACION PERIVASCULAR EN  
TELENCEFALO DE TRES CEREBROS Y PROCEDIMIENTO PARA SU  
COMPARACION EN AMBOS HEMISFERIOS

No. Encéfalo	Hemisferio Derecho	Hemisferio Izquierdo	No. Sección
1	18.50	17.80	1
	22.70	22.60	2
	17.50	11.60	4
	31.86	20.80	7
	40.26	13.60	10
	30.28	47.80	11
	30.20	19.00	12
	38.80	35.00	13
2	9.30	11.20	1
	13.80	9.40	2
	13.90	11.40	3
	8.28	11.20	5
	17.80	7.20	7
	23.45	S/D	8
	10.95	S/D	9
	20.83	17.80	10
15.86	12.00	13	
3	8.20	6.00	2
	3.60	4.80	5
	2.60	S/D	7
	6.20	S/D	8
	5.60	4.20	12
	16.52	14.00	13
$\Sigma \bar{X}_1$	<u>406.99</u>	<u>297.40</u>	

## Cuadro 6 (continuación)

Media	17.69	15.65
S <sup>2</sup>	116.94	113.89
S	10.81	10.67

$$s_p^2 = \frac{(22)(116.94) + (18)(113.89)}{23 + 19 - 2} = 115.56$$

$$t' = \frac{\frac{17.69}{23} - \frac{15.65}{19}}{\sqrt{\frac{115.56}{23} + \frac{115.56}{19}}} = \frac{2.04}{\sqrt{11.10}} = 0.61$$

$$\alpha .05 ; 40 \text{ g.l.} = 2.0211$$

$$0.61 < 2.0211$$

Se rechaza la  $H_0$ , es decir la infiltración perivascular es igual en ambos hemisferios.

CUADRO 7

ANÁLISIS DE VARIANZA DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR

F.V.	gl.	SC	CM	Fc	Ft	$\alpha .05$
Tratamientos ( encéfalos )	9	8078.39	897.59	8.23 *		1.96
C1	1	1658.98	1658.98	15.21 **		3.84
C2	1	7948.67	7948.67	72.91 ***		3.84
Error	105	11447.09	109.01			
Total	114	19525.48				

C O N T R A S T E S

Cerebros	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Procedencia	T	A	A	T	A	A	A	A	T	T
Curso	C	ND	ND	c	ND	c	c	C	c	ND

											q	$\sum rici^2$	$q^2 / \sum rici^2$
C1	-6	+4	+4	-6	+4	+4	+4	+4	-6	-6	2223.46	2980	1658.98
C2	-4	+0	+0	+2	+0	+2	+2	-4	+2	+0	2227.1	624	7948.67

Procedencia

T = Tizimin, Yuc., A = Acayucan, Ver.

Curso

C = curso mayor de 3 días, c = curso menor, ND = curso no determinado.

## CUADRO 8

VALORES DE IP, DESVIACIONES ESTANDAR Y ERROR ESTANDAR PARA ENCEFALOS.

Encéfalo	$\bar{Y}.C$	DESVIACIÓN ESTANDAR	ERROR ESTANDAR
1	29.04	6.68	1.62
2	16.89	7.69	2.31
3	21.01	17.06	4.73
4	5.51	1.69	0.41
5	14.35	7.37	3.00
6	6.44	8.20	2.59
7	7.34	5.02	1.77
8	25.94	16.04	5.07
9	13.52	5.39	1.49
10	22.60	18.90	5.97

## CUADRO 9

ANALISIS DE VARIANZA MODELO REGRESION LINEAL SIMPLE, VALORES DE Y  
E INTERVALOS DE CONFIANZA PARA  $\beta$  y Y

F.V.	gl.	SC.	CM.	Fc	Ft $\alpha$ .05	R <sup>2</sup>
Regresión	1	762.16	762.16	56.24**	4.35	0.73
Error	20	271.03	13.55			
Total	21	1033.19				

$$Y = b_0 + b_1 x_i$$

$$6.02 + .81 ( 1 ) = 6.83$$

$$( 2 ) = 7.64$$

$$( 3 ) = 8.45$$

$$( 4 ) = 9.26$$

$$( 5 ) = 10.07$$

$$( 7 ) = 11.69$$

$$( 8 ) = 12.50$$

$$( 9 ) = 13.31$$

$$(10) = 14.12$$

$$(11) = 14.93$$

$$(12) = 15.74$$

$$(13) = 16.55$$

$$(14) = 17.36$$

$$(15) = 18.17$$

$$(16) = 18.98$$

$$(17) = 19.79$$

$$(19) = 21.41$$

$$(20) = 22.22$$

$$(22) = 23.84$$

$$(23) = 24.65$$

$$(24) = 25.41$$

$$(25) = 26.27$$

## Cuadro 9 (continuación)

Intervalo de confianza para  $\beta$ .810  $\pm$  1.00 límite superior .910, límite inferior .710

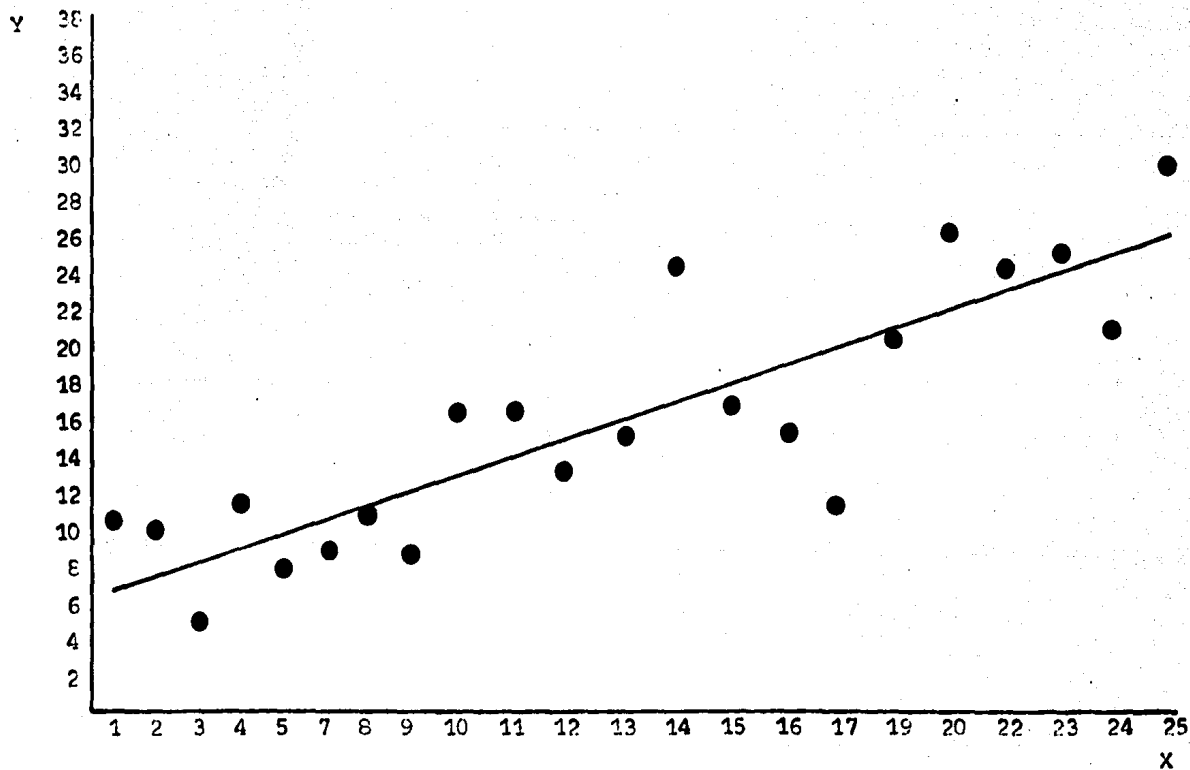
## Intervalos de confianza por secciones

Número de sección	Límite superior	Límite inferior
1	9.93	3.73
2	10.55	4.73
3	11.18	5.72
4	11.81	6.71
5	12.45	7.69
7	13.77	9.61
8	14.45	10.55
9	15.14	11.48
10	15.86	12.38
11	16.61	13.25
12	17.38	14.10
13	18.18	14.92
14	19.02	15.70
15	19.88	16.46
16	20.77	17.19
17	21.68	17.90
19	23.57	19.25
20	24.53	19.91
22	26.49	21.19
23	27.48	21.82
24	28.43	22.39
25	29.48	23.06

FIGURA 1

VALORES IP ORIGINALES Y RECTA AJUSTADA

INTENSIDAD DE LA 1ª FILTRACION PRIVASCULAR



SECCIONES

## CUADRO 10

VALORES DE IP, DESVIACIONES ESTANDAR Y ERROR ESTANDAR PARA SECCIONES.

Sección	Y.B	DESVIACION ESTANDAR	ERROR ESTANDAR
1	10.93	6.89	3.98
2	10.43	7.37	3.00
3	5.20	4.51	1.84
4	12.00	4.95	2.84
5	8.17	7.54	3.37
7	8.96	9.88	3.29
8	11.06	7.90	3.53
9	8.77	3.07	2.17
10	16.58	14.58	6.52
11	16.54	9.23	4.13
12	14.08	10.51	4.70
13	15.82	11.84	4.47
14	24.89	10.20	3.40
15	16.95	11.55	4.71
16	16.15	9.12	6.44
17	12.28	9.89	4.03
19	20.56	13.15	5.37
20	26.95	18.55	8.29
22	25.13	15.26	6.23
23	25.79	16.87	8.43
24	21.54	12.99	6.49
25	30.49	22.98	9.38



## CUADRO 11

VALORES PROMEDIO DE IP, DESVIACION ESTANDAR Y ERROR ESTANDAR  
POR SISTEMAS.

Número	Sistema	$\bar{Y}_A$	DESVIACION ESTANDAR	ERROR ESTANDAR
1	ASG	18.41	8.11	1.45
2	ASE	16.24	7.09	1.58
3	AVG	19.54	8.21	13.74
4	AVE	16.33	9.36	2.20
5	APG	17.69	10.36	1.99
6	APE	22.03	7.31	2.31
7	ESG	19.79	9.10	2.20
8	EVG	26.75	6.40	2.61
9	EVE	23.00	9.60	2.04
10	NMS	14.78	8.54	1.33
11	L	12.08	3.36	0.77
12	R	16.87	9.45	1.57
13	HE	13.55	6.07	1.47

CUADRO 12

ANALISIS DE VARIANZA, DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR Y Q PARA COMPARAR SISTEMAS.

F.V.	gl.	SC.	CM.	Fc	Ft $\alpha$ .05
Tratamientos ( sistemas )	12	2675.1	222.92	3.27*	1.75
C1	1	39.06	39.06	0.57	3.84
Error	274	18631.42	67.99		
Total	286	21306.52			

SISTEMAS	ASG	ASE	AVG	AVE	APG	APE	ESG	EVG	EVE	NMS	L	R	HE	q	$\sum rici^2$	$q^2/\sum rici^2$
C1	-4	-4	-4	-4	-4	-4	+6	+6	+6	+6	0	0	0	448.96	5160	39.06

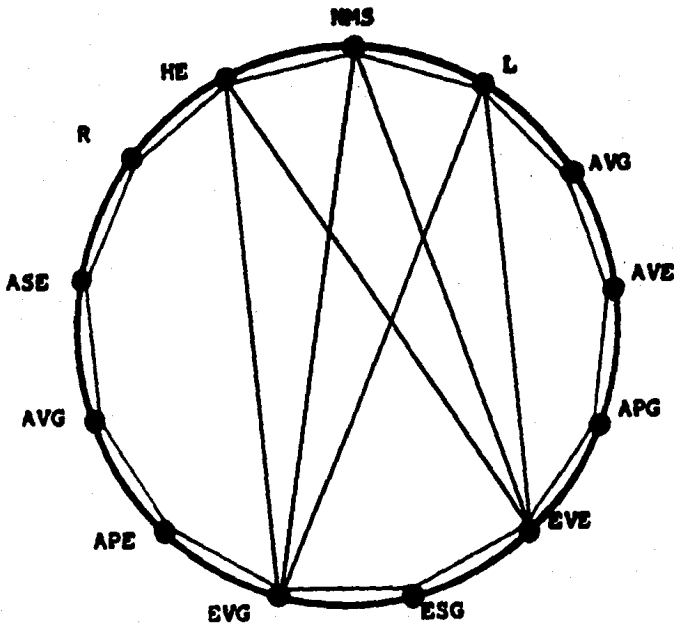
Comparación entre las medias utilizando la prueba de Tukey

$$q = \alpha .05 ( p=13, gl. E=274 ) 8.24 \sqrt{1/2 ( \frac{1}{r_i} + \frac{1}{r_j} )}$$

EVG	L	26.75 - 12.08 = 14.67 > q = 12.76
EVG	HE	26.75 - 13.55 = 13.2 > q = 12.94
EVG	NMS	26.75 - 14.78 = 11.97 > q = 11.91
EVE	L	23 - 12.08 = 10.92 > q = 8.54
EVE	HE	23 - 13.55 = 9.45 > q = 8.80
EVE	NMS	23 - 14.78 = 8.22 > q = 7.20

FIGURA 2

PRESENTACION DE LAS COMPARACIONES ENTRE  
LOS DIFERENTES SISTEMAS \*



LOS SEGMENTOS DE RECTA QUE UNEN CUALQUIER  
PAREJA DE SISTEMAS DENOTAN QUE ESTOS SON  
DIFERENTES.

\* Procedimiento recomendado por Sampson (94)

## 6. DISCUSION

La distribución topográfica de las lesiones es verdaderamente extensa y variable como puede apreciarse en los diagramas en el apéndice. Estos hechos ya habían sido reconocidos con anterioridad por Jubb y Kennedy, quienes no consideraban posible establecer la distribución ( 62 ). La IP fue la única lesión estudiada ampliamente y que fue sometida a un análisis estadístico merced de los valores promedio que le fueron asignados. Este cambio histológico es considerado el más constante en las infecciones virales y representa la inflamación en SNC ( 61, 62 ). La idea de contar las células surgió de la necesidad de tener un valor que indicara la intensidad de la lesión en este sistema. Además los linfocitos y células plasmáticas infiltrantes en el manquito perivascular representan una parte de los mecanismos inmunológicos durante la infección ( 62, 69 ), ( Figuras 18, 19 y 20 ).

El haber demostrado simetría en la intensidad de la IP, (  $P > .05$  ) concuerda con lo señalado por Perl, quien considera que en los animales que mueren por la enfermedad las lesiones son simétricas ( 89 ).

Diferencias en la virulencia de cepas rábicas han sido señaladas con anterioridad ( 13, 19, 47 ), asimismo se ha sugerido que la severidad de las lesiones puede deberse precisamente a estas diferencias ( 5 ). Sin embargo, aunque en este trabajo la IP fue diferente (  $P < .05$  ) en los encéfalos procedentes de las dos zonas geográficas, no puede asumirse que las cepas vira

les que provocan rabia parálitica en Tisimín sean diferentes en lo que respecta a virulencia a aquellas que provocan la misma enfermedad en los bovinos de Acayucan. En cambio la notable diferencia en la intensidad de la IP (  $P < .005$  ) encontrada en la comparación de los encéfalos con un curso mayor contra los del curso menor, sugiere que el factor tiempo es determinante para que la inflamación en SNC se agrave. Este hecho había sido sugerido con anterioridad por Aluja y Gómez Estrella, quienes consideraron que en el SNC la intensidad de la respuesta inflamatoria en la rabia, depende de la duración de la enfermedad ( 5 ).

Se ha comentado previamente que en la rabia resulta con frecuencia sorprendente la escasez de cambios histológicos ( 46, 89, 96 ). En un estudio reciente llevado a cabo en humanos, se apreció en varios casos ausencia de reacción inflamatoria aún en presencia de CI ( 118 ), de igual manera en el presente estudio la IP fué prácticamente nula en varios casos, correspondiendo algunos de éstos a animales que habían muerto tras un curso corto de la enfermedad. Lo anterior también concuerda con la opinión de Aluja y Gómez-Estralla ( 5 ). Hernández propone que en estos casos la inflamación aunque mínima puede ocasionar las severas alteraciones clínicas ( 46 ).

La mayoría de las descripciones histopatológicas de los casos de rabia enfatizan la participación de las partes posteriores de tallo cerebral en la inflamación ( 29, 56, 86, 89 ). En un estudio de rabia en humanos, el cerebro medio fue la parte más frecuentemente afectada, pero en bulbo la inflamación era más severa ( 118 ). De igual forma en el perro la lesión

aparece con más frecuencia en mesencéfalo ( 40 ) mientras que en bovinos la IP se vuelve más notoria hacia metencéfalo y mielencéfalo ( 72 ). En el presente estudio también se demostró que las partes posteriores del encéfalo muestran los cambios más severos intensificándose inclusive en relación con el nivel progresivo de la sección; así conforme se realizan las secciones hacia la parte posterior del encéfalo la severidad de la IP aumenta (  $R^2 = .73$  ). Por otra parte Martell et. al. demostraron por medio de IF que las áreas del encéfalo bovino con reacción más intensa se encontraban en las partes anteriores del telencéfalo ( 73 ). Este contraste entre la presencia del antígeno y la intensidad en la lesión, podría explicarse porque el primero se disemina rápidamente en SNC, con la consiguiente distribución caudorostral típica, mientras que las lesiones se desarrollan tarde durante la infección ( 96 ). Luego entonces los linfocitos y células plasmáticas infiltrantes podrían reflejar el papel de una respuesta inmune tardía, inducida por el antígeno rábico que ya no está presente en el sitio de la lesión, pues como se recordará la diseminación de la infección probablemente ocurra de manera transneuronal con mínima exposición del antígeno hacia los componentes inmunológicos ( 29 ).

Para algunos autores la rabia ofrece una relación clínico patológica muy interesante, porque provoca alteraciones en la conducta del animal afectado, a raíz de lesionar selectivamente poblaciones neuronales del sistema límbico en hipocampo ( 60 ). Sin embargo en el presente estudio se demostró que este sistema es el menos afectado siendo los más gravemente involucrados

el EVG y EVR. La participación de estos sistemas en el daño inflamatorio explica en gran medida los signos clínicos y la causa de la muerte de los bovinos con rabia parálitica. Partiendo desde la respuesta neuronal hacia neurotransmisores in vitro, se informa que se ve afectada para una catecolamina sintética ( Isoproterenol ) y no para la acetilcolina ( 65 ). Se recordará también que la norepinefrina es el principal neurotransmisor posganglionar para la parte simpática del EVG, mientras que la acetilcolina lo es para el parasimpático. La parte simpática actúa como excitador y sus efectos son amplios, involucrando inclusive glándulas adrenales; la parasimpática es inhibitoria y sus efectos son limitados. Los signos clínicos y hallazgos en la necropsia que sugieren la participación excitatoria de este sistema son: dilatación de bronquios con el consiguiente enfisema; glucogenólisis y por ende glucosuria; inhibición de la motilidad gastrointestinal y por lo tanto atonía e inhibición de la vejiga urinaria y vesícula biliar ocasionando plétora. La acción inhibitoria sería responsable a su vez de la secreción salival. La causa de la muerte también puede explicarse porque el sistema EVG es responsable de la homeostasis, la regulación cardíaca y la presión arterial, lo que puede alterarse al fallar el equilibrio existente entre la parte excitatoria e inhibitoria de este sistema. La afección de los centros autónomos como la causa de muerte en rabia, ya había sido sugerido por Hernández ( 46 ). De igual forma el sistema EVE relacionado con el control de los músculos faríngeos y laríngeos, de la expresión facial y del cuello, puede ser responsable de la anormalidad en los movimientos de las orejas y quizá también del rechinar de dientes que se observa.

en los bovinos con rabia; asimismo puede ser la causa de las dificultades de deglución e inspiración. Otro sistema dañado, aunque con menor severidad y que no demostró diferencia estadística cuando se comparó con los restantes es el APE. Este sistema es responsable de la posición del cuerpo en relación con los cambios de orientación y podría ser la causa de la incoordinación observada en la rabia paralítica.

Resulta conveniente señalar que no existen espacios virtuales en SNC y que el astrocito es el elemento relacionado con el transporte metabólico entre el capilar y la neurona ( 9, 25, 42, 62, 95 ). Asimismo esta célula glial contiene el volumen de líquido considerado extracelular ( 9, 95 ). De existir un daño en este nivel puede suponerse que la BHE está alterada y por consiguiente las neuronas son afectadas en su metabolismo. Podría ser también que las necesidades metabólicas de la neurona se encuentran exacerbadas para soportar la replicación y la diseminación viral, saturando la capacidad de transporte del astrocito y sobreviniendo el daño. Luego entonces, debe considerarse la opinión de Perl quien sugiere que la degeneración neuronal es un daño isquémico en la rabia ( 89 ). Esta teoría es avalada por el hecho de que los astrocitos reaccionan precozmente hipertrofiándose ante la infección ( 132 ) incluso antes que aparezcan los cambios inflamatorios y de que se hayan observado con microscopio electrónico hinchamiento edematoso en los pies astrocíticos sobre los capilares de animales y humanos muertos de rabia (5). En el presente estudio la gliosis astrogliar apareció notoriamente en aquellos casos con curso mayor, localizándose en el piso del 4o. ventrículo ( figuras 13 y 14 ).



La degeneración neuronal fue un cambio de difícil evaluación en este trabajo, sin embargo, dado que la reacción glial y la neuronofagia fueron más notorias en zonas adyacentes a vasos sanguíneos infiltrados, puede asumirse que las neuronas de estas zonas estaban alteradas ( Figuras 15, 16 y 17 ). Recientemente González y Stephano describen en perros con rabia que la reacción glial también fue generalmente observada adyacente a vasos sanguíneos infiltrados ( 40 ).

Sobre los CI se comenta que no provocan cambios significativos en las neuronas infectadas ( 46, 83 ). González y Stephano informan que los CI pueden estar presentes en neuronas sin reacción inflamatoria ( 40 ). En el presente trabajo las células con CI rara vez se observaron en presencia de reacción inflamatoria intensa y las neuronas infectadas rara vez mostraron cambios degenerativos ( Figuras 3, 4, 5, 6 y 7 ). Lo anterior concuerda con lo informado en otros trabajos ( 62, 89 ). Asimismo, el hecho de no haber apreciado CI en dos casos concuerda con los hallazgos de otros autores ( 5, 8, 61, 86, 89 ). Sin embargo debe comentarse que únicamente la observación ultraestructural puede establecer la ausencia de matrices virales y cambios degenerativos en la neurona.

Para algunos autores la reacción glial, la degeneración neuronal y la neuronofagia son cambios que se consideran raros en la rabia ( 46 ). Además, la presentación de éstos es más frecuente en carnívoros que en herbívoros ( 62 ). González y Stephano observan neuronofagia en dos de cuarenta perros estudiados ( 40 ). En cambio en el presente estudio se apreció esta lesión en tres de diez bovinos ( Figuras 15, 16 y 17 ) y en dos de éstos el curso fue

mayor de 3 días, lo que corresponde con la opinión de que estas lesiones forman parte de los fenómenos inflamatorios cuando el curso se prolonga ( 5 ).

La meningitis es un cambio que se supone raro en la rabia ( 5, 89 ), pero que ha sido observado en niños ( 89 ). En el presente estudio se observó un caso con una severa meningitis en folias cerebelares aunque no pudo establecerse la edad del animal con exactitud, el curso de la enfermedad fué mayor de 3 días.

Se ha sugerido que las lesiones vasculares como la congestión, edema y diapedesis, suceden en animales muertos súbitamente o con cursos cortos de la enfermedad ( 5 ). Sin embargo, en este trabajo no pudo demostrarse lo anterior porque estos cambios se observaron tanto en los animales muertos con cursos mayores y menores de 3 días. La congestión fué la lesión más generalizada y más constante en el presente trabajo ( Figuras 8 y 9 ).

En el presente estudio puede concluirse, con base al análisis estadístico desarrollado con valores obtenidos del número de células mononucleares infiltrantes en el espacio perivascular, que la inflamación en el SNC de bovinos infectados naturalmente por rabia paralítica es simétrica, ya que la intensidad de la IP es semejante en ambos hemisferios. En cambio se demuestra que la IP no es igual en los cerebros de los animales incluidos en este estudio, siendo más severa en aquellos con un curso mayor. Por otra parte, la asociación entre el nivel de la sección coronal en el encéfalo bovino y la gravedad de la inflamación queda comprobada, ocurriendo la mayor severidad de ésta en las secciones poste-

riores. Por último aunque la respuesta inflamatoria durante la infección por rabia paralítica involucra a todos los sistemas aferentes y eferentes en el encéfalo bovino, la mayor intensidad de la IP se registra principalmente en el sistema nervioso autónomo.

Las apreciaciones anteriores permiten sugerir estudios a nivel experimental en los que también se evalúe mediante los procedimientos descritos en este trabajo y utilizando diseños estadísticos adecuados, la respuesta inflamatoria en el SNC.

## 7. LITERATURA CITADA

- 1.- Aaslestad, H.G. : Antigenic composition of rabies virus. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 3. Academic Press. New York, 1975.
- 2.- Acha, P., N. : De conceptos a programas: Tres decenios de progreso en la salud pública veterinaria y salud animal en América Latina y el Caribe. Bol. Of. Sanit. Panam. 90 : 506-552 ( 1981 ).
- 3.- Acha, P., N. y Szyfress, B. : Zoonosis y Enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Publicación Científica No. 354. OPS/OMS. Buenos Aires, Argentina, 1977.
- 4.- Afshar, A. : A review of non-bite transmission of rabies virus infection. Br. Vet. J. 135: 142-148 ( 1979 ).
- 5.- Aluja, S., A. y Gómez Estrella, S. : Diagnóstico Histopatológico de la rabia en mamíferos. Infectología, IV: 44-47 ( 1984 ).
- 6.- Archivos de la Dirección General de Sanidad Animal. Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos.
- 7.- Armed Forces Institute of Pathology: Manual of Histology Staining Methods. Edited by Luna, L.G. 3rd. ed. Mc Graw-Hill. New York, 1968.
- 8.- Atanasiu, P. : Animal inoculation and the Negri body. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 19. Academic Press. New York, 1975.
- 9.- Bachelard, H., S. : Bioquímica del Encéfalo. El Manual Moderno. México, 1976.
- 10.- Baer, G., M. : Pathogenesis to the central nervous system. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 10 Academic Press. New York, 1975 .
- 11.- Baer, G., M. : Rabies in nonhematophagus bats. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. II, Ch. 5. Academic Press. New York, 1975.

- 12.- Baer, G., M. : Bovine paralytic rabies and rabies in the vampire bat. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. II, Ch. 10. Academic Press, New York, 1975.
- 13.- Baer, G., M. and Cleary, W., F. : A model mice for the pathogenesis and treatment of rabies. J. Infect. Dis. 125 : 520-527 ( 1972 ).
- 14.- Baer, G., M. ; Shaddock J., H. ; Moore, S.; Yager, P., A.; Baron, J., S. and Levy, H., B. : Successful prophylaxis against rabies in mice and rhesus monkeys: The interferon system and vaccine. J. Infect. Dis. 136: 286-291 ( 1977 ).
- 15.- Baer, G., M. ; Shanthaveerappa, T., R. and Bourne, G., H. : Studies on the pathogenesis of fixed rabies virus in rats. Bull. Wld. Hlth. Org., 33 : 783-794 ( 1965 ).
- 16.- Baer, G., M.; Shantha, T., R. and Bourne, G., H. : The pathogenesis of street rabies virus in rats. Bull. Wld. Hlth. Org., 38 : 119-125 ( 1968 ).
- 17.- Batalla, C., D.; Arellano, S., C. y Sureau , P. : Evaluación serológica de las vacunas antirrábicas para bovinos que existen actualmente en México. Téc. Pec. Méx. , 18 : 22-26 ( 1971 ).
- 18.- Bedford, P., G., C.: Diagnosis of rabies in animals. Vet. Rec. 99: 159-161 ( 1976 ).
- 19.- Bell, J., F. : Latency and abortive rabies. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 17. Academic Press. New York, 1975.
- 20.- Blendon, D., C. : Diagnosis of rabies in various species by immunofluorescent staining of skin. J. Am. Vet. Med. Ass., 165 : 735-739 ( 1974 ).
- 21.- Blumberg, B. S. ; Londond, T. and Stunick, A., I. : Genes, viruses and the immune response. Am. J. Clin. Path., 56 : 265-269 ( 1971 ).
- 22.- Burwood, W., O. : Rapid bidirectional particle movements in neurons. J. Cell. Biol., 27 ; 115 ( 1965 ). Citado por Johnson, R., T. : The pathogenesis of experimental rabies. Rabies. Edited by Yasuiti Nagano and Fred M. Davenport. University of Tokyo Press. Tokyo, 1971.

- 23.- Cochran, W., G. and Cox, G., M. : Experimental Designs . Wiley. New York, 1957.
- 24.- Coles, E., H. : Cerebrospinal fluid. Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 3rd. ed. Edited by K.J. Kaneko. Academic Press. London, 1980.
- 25.- Constantinides, P. : Functional Electronic Histology. Elsevier Scientific Publishing. Amsterdam, 1974.
- 26.- Coons, A., H. y Kaplan, M., M.: Técnicas de Laboratorio. 3a. ed. Editado por Kaplan, M.M. y Koprowsky, H. OMS. Ginebra, 1976.
- 27.- Correa Girón, P. : La rabia, manifestaciones clínicas, transmisión y tratamiento. Ciencia Veterinaria México. Editado por Ricardo Moreno Chan. Vol. 3. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 1981.
- 28.- Cruz de la, I., H. : Análisis comparativo de mil historias clínicas de animales afectados de rabia y animales sospechosos ( bovinos y perros ). Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. Zoot. UNAM. México, 1983.
- 29.- Charlton, K., M. and Casey, G., A. : Experimental rabies in Skunks. Immunofluorescence, light and electron microscopic studies. Lab. Invest. , 41: 36-44 ( 1979 ).
- 30.- Daniel, W., W. : Bioestadística. Limusa, México, D.F., 1977.
- 31.- Davies, B., D.; Dulbecco, R.; Eisen, H., N. and Ginsberg, H. S. : Microbiology, 3rd. ed. Harper International. Maryland, 1980.
- 32.- Díaz, A., M.; Díaz, F., J.; Yager, P. and Baer, G., M.: Activation of lysosomal enzymes in rabies infected tissue culture cells without accompanying cytopathic effect. Infect. Immun. 4: 546-549 ( 1971 ).
- 33.- Dierks, R., E. ; Electron microscopy of extraneural rabies infection. The Natural History of Rabies, Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 15. Academic Press. New York, 1975.
- 34.- Dmochowski, L., L.: Review of the clinical implication of the virus autoimmune response. Am. J. Clin. Path., 56 : 261-264 ( 1971 ).

- 35.- Fenner, F.; Mc Auslan, B., R.; Mims, C., A.; Sambrook, J. and White, D., O. : The Biology of Animal Viruses. 2nd. ed. Academic Press. New York, 1974.
- 36.- Feria Velasco, A.: La barrera hematoencefálica. Anatomía Funcional del Sistema Nervioso. Editado por López Antúnez, L. Editorial Limusa. México, 1979.
- 37.- Feria Velasco, A.; Camacho García, R. y Tapia Airzmeñdi, G.: Estudios ulteriores sobre la permeabilidad de la barrera hema- tocerebral a las substancias de peso molecular bajo. Estudio citoquímico ultraestructural. Arch. Invest. Méd. 11: 95-105
- 38.- Gallo, P. e Iturbe, J. : Primeros estudios sobre la rabia pa- ralítica del ganado en Venezuela. Rev. Med. Vet. y Parag., I : 92-167 ( 1939 ).
- 39.- Gillespie, J., H. and Timoney, J., F. : Hagan and Bruner's Infectious Diseases of Domestic Animals. 7th. ed. Cornell University Press. London, 1981.
- 40.- González, S., C. y Stephano, H., A. : Estudio histopatológico del sistema nervioso central de caninos positivos a rabia. Veterinaria Méx., 15: 39-52 ( 1984 ).
- 41.- Haire, M. : Significance of virus antibodies in multiple sclerosis. Clinical Neuroimmunology. Edited by F. Clifford Rose. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979.
- 42.- Ham, A., W. : Tratado de Histología. 7a. ed. Interamericana. México, 1975.
- 43.- Hattwick, M., A., W.; Weis, T., T.; Stechsculte, J.; Baer G., M. and Gregg, M., B. : Recovery from rabies. A case report. Ann. Intern. Med. 76: 931-942 ( 1972 ).
- 44.- Heaney, T.; Bijlenga, T. et. Joubert, L. : Traitement Préventif et curatif local de l'infection à virus rabique fixe (cvs) chez la souris par des alcaloides ( colchicine et vinblastine ) inhi biteur du flux axoplasmique : Blocage apparent de la neuropro- basie virale. Med. Mal. Infect. 6: 39 ( 1976 ). Citado por Charlton, K., M. and Casey, G., A. : Experimental rabies in skunks. Immunofluorescence light and electron microscopic stu- dies. Lab. Invest., 41 : 36-44 ( 1979 ).

- 45.- Hernández Baugarten, E. : El virus rábico: Morfología, morfo génesis y crecimiento en cultivos celulares. Ciencia Veterinaria México. Editado por Ricardo Moreno Chan. Tomo 2 Universidad Nacional Autónoma de México. México, 1978.
- 46.- Hernández Baugarten, E. : Patogenia de la rabia. Ciencia Veterinaria México. Editado por Ricardo Moreno Chan. Tomo 2 Universidad Nacional Autónoma de México. México, 1978.
- 47.- Hernández, A., G. : Características de una cepa de virus rábico aislada de un brote de rabia equina en el hipódromo de las américas en 1981. Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. Zoot. UNAM. México, 1983.
- 48.- Hernández, Z., G. e Iturbe, R., R. : Aislamiento de virus rábico a partir de glándula mamaria de ovinos infectados naturalmente. Veterinaria Méx., 15 : 183-186 ( 1984 ).
- 49.- Hoffman, P., M. : Enfermedades del sistema nervioso. Inmunología Clínica. Editado por H.H. Fundenberg; D.P. Stites; J.L. Caldwell y J.V. Wells. El Manual Moderno. México. 1980.
- 50.- Horne, R., W. Estructura y Función de los Virus. Cuadernos de Biología. Ediciones Omega. Barcelona, 1979.
- 51.- Hotchin, J. : Virus, cell surface, and self : Lymphocytic chorimeningitis of mice. Am. J. Clin. Path., 56 : 339-349 ( 1971 ).
- 52.- House, E., L.; Pansky, B. y Siegel, A. : Neurociencias, Enfo que Sistemático. 1a. ed. Mc Graw-Hill, México, 1982.
- 53.- Hunta de la, A.: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1977.
- 54.- Hurst, E., W. and Pawan, J., L. : A further account of the Trinidad outbreak of acute rabic myelitis. Jour. Path. Bact., 35 : 301 ( 1932 ). Citado por Innes, J., R., M. and Saunders, L. Z. : Comparative Neuropathology Academic Press. New York, 1962.
- 55.- Iggo, A. : Actividad de los nervios periféricos y de las regiones de unión. Fisiología de los Animales Domésticos. Tomo II, 4a. ed. Editado por H.H. Dukes y M.J. Swenson. Aguilar. Madrid, 1978.



- 56.- Innes, J., R., M. and Saunders, L. Z. : Comparative Neuro-pathology. Academic Press, New York, 1962.
- 57.- Iwasaki, Y. and Clarck, H., F. : Cell to cell transmission of virus in the central nervous system. II, experimental rabies in mouse. Lab. Invest. 33 : 391-397 ( 1975 ).
- 58.- Joest, E. : Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie der Haustiere. Band III. ed. Paul Perey. Berlin, 1968. Citado por Aluja, S., A. y Gómez Estrella, S. : Diagnóstico histopatológico de la rabia en mamíferos. Infectología, IV: 44-47 ( 1984 ).
- 59.- Johnson, H., N. : Rabies virus Diagnostic Procedures for viral, Rickettsial and Chlamydial Infections. 5th. ed. Editors: E.H. Lennette and N.J. Schmidt. American Public Health Association. Washington, D.C. 1979.
- 60.- Johnson, R., T. : The Pathogenesis of experimental rabies. Rabies. Edited by Yasuiti Nagano and Fred. M. Davenport. University of Tokyo Press. Tokyo, 1971.
- 61.- Jones, T., C. and Hunt, R., D. : Veterinary Pathology. 5th. ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1983.
- 62.- Jubb, K., V. F. and Kennedy, P., C. : Pathology of Domestic Animals. Vol. II, 2nd. ed. Academic Press. New York, 1970.
- 63.- Kaufman, D., B. and Miller, H., C.: Ataxia telangiectasia: an autoimmune disease associated with a cytotoxic antibody brain and thymus. Clin. Immunol. Immunopath., 7: 288-299 ( 1977 ).
- 64.- Klemm, E., R. : Diseño del sistema nervioso. Fisiología de los Animales Domésticos. Tomo II. 4a. ed. Editado por H.H. Dukes y M.J. Swenson. Aquilar, Madrid, 1978.
- 65.- Koschel, K. and Halbach, M. : Rabies virus infection selectively impairs membrane receptor functions in neuronal model cells. J. Gen. Virol., 42: 627-632 ( 1979 ).
- 66.- Lampert, P., W. Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. A. review. Am. J. Path., 91: 176-179 ( 1978 ).
- 67.- Lessof, M., H. Immunosuppression in neurological diseases. Clinical Neuroimmunology. Edited by F. Clifford Rose. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1979

- 68.- Linhart, S., B. : The biology and control of vampire bats. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer Vol.II, Ch. 14. Academic Press, New York, 1975 .
- 69.- Link, H. : Some aspects of immune reactions of the brain. Clinical Neuroimmunology. Edited by F. Clifford Rose. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1979.
- 70.- Lipton, H., L. and Dalcanto, M., C. : Theiler's virus-induced demyelination prevention by immunosuppression. Science, 192 : 62-64 ( 1976 ).
- 71.- Lord, R., D. : Guía sobre estrategia ecológica para controlar la rabia bovina. Ciencia Veterinaria México. Editado por Ricardo Moreno Chan. Vol. 3. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 1981.
- 72.- Macruz, R.; Nilsson, M., R. e Cortes J., A. : Raiva experimental em bovinos. Histopatologia do sistema nervoso central. Rev. Fac. Med. Vet. Zootc. Univ. S. Paulo., 14: 123-127 ( 1977 ).
- 73.- Martell, D., M., A. ; Batalla, C., D. y Baer, G., M.: Estudio de inmunofluorescencia de diferentes segmentos de encéfalos de bovinos muertos de rabia paralítica o derriengue en forma natural e inoculados experimentalmente Téc. Pec. Méx. 12-13: 24-27 ( 1969 ).
- 74.- Mateos, P., A.; Ruiz, S., H. y Suárez, B. : Rabia en ovinos, comunicación de un brote. Veterinaria Méx. 8: 26-27 ( 1977 ).
- 75.- Matsumoto, S. : Electron microscopy of central nervous system infection. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 12 Academic Press. New York, 1975 .
- 76.- Matsumoto, S. and Kawai, A. : Comparative studies on development of rabies virus in different host cells. Virology, 39: 449-459 ( 1969 ).
- 77.- Matsumoto, S.; Schneider, L., G.; Kawai, A. and Yonezawa, T.: Further studies on the replication of rabies and rabies-like-viruses in organized cultures of mammalian neural tissues. J. Virol., 14: 981-996 ( 1974 ).
- 78.- Mc Connell, S. : Rabies encephalomyelitis, and the vampire bat. Southern. Vet., 28 : 114-119 ( 1975 ).

- 79.- Mc Keever, P., E. and Balentine, D. : Macrophage migration through the brain parenchyma to the perivascular space following particle ingestion. Am. J. Path., 93: 153-160 ( 1978 ).
- 80.- Miller, A.; Morse III, H., C.; Winkelstein, J. and Nathanson, N. : The role of antibody in recovery from experimental rabies. I Effect of depletion of B and T cells. J. Immunol., 121: 321-325 ( 1978 ).
- 81.- Minor, R. : Rabies in dog. Vet. Rec. 101: 516-520 ( 1977 ).
- 82.- Moreira, E., C. e Reis, R. : Pesquisa do virus da raiva no humor aquoso, saliva, glandula salivar submandibular e cornea de becerros inoculados experimentalmente. Arq. Esc. Vet. U.F.M.G., 27: 335-349 ( 1975 ).
- 83.- Murphy, F., A. : Morphology and morphogenesis. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 2. Academic Press. New York, 1975.
- 84.- Murphy, F., A.; Harrison, A., K.; Winn, W., C. and Bayer, S., P. Comparative pathogenesis of rabies like-viruses: Infection of the central nervous system and centrifugal spread of virus to peripheral tissues. Lab. Invest., 29: 1-14 ( 1973 ).
- 85.- Nieberg, K., C. and Blumberg, J., M. : Viral Encephalitis. Pathology of the nervous system. Vol. III. Edited by J. Minckler. Mc Graw-Hill. New York, 1972.
- 86.- Nieberle and Cohrs : Textbook of The special Pathological Anatomy of Domestic Animals. Pergamon Press Ltd., 1966, Oxford.
- 87.- Osorno, E., M. : Babesiosis en México. Veterinaria Méx., 9 : 203-218 ( 1978 ).
- 88.- Pennington, T., H. y Ritchie, D., A. : Virologia molecular Cuadernos de Biología Ediciones Omega. Barcelona, 1979.
- 89.- Perl, D., L. : The pathology of rabies in the central nervous system. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 13 Academic Press. New York, 1975.
- 90.- Prieto, J., F. and Baer, G., M : An outbreak of bovine paralytic rabies in tuxtepec, Oaxaca, México. Am. J. Trop. Med. Hyg. 21 : 219-225 ( 1972 ).

- 91.- Prineas, J., W. and Wright, R., G. : The fine structure of peripheral nerve lesions in a virus-induced demyelinating disease in fowl ( Marek's disease ). Lab. Invest., 26: 548-557 ( 1972 ).
- 92.- Ramirez R., R. : La rabia paralítica bovina en el oriente de Yucatán, CEPT Informa, 4: 1-10 ( 1982 ).
- 93.- Rueff, C.; Blancou, J. et Andral, L.: La salive des bovins enrages est-elle virulente? . Etude bibliographique et expérimentale. Revue. Med. Vét., 129: 895-909 ( 1978 ).
- 94.- Sampson, A. : Handbook of statistics, Vol. I. Edited by Krishnaiah, P., R. North Holland Publishing Company. Oxford, 1980.
- 95.- Schade, J., P. y Ford, D., H. : Neurología Básica. El Manual Moderno. México, 1976.
- 96.- Schneider, L., G.: Spread of virus within the central nervous system. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch.11 Academic Press. New York, 1975.
- 97.- Schneider, L., G. : Spread of virus from the central nervous system. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 14. Academic Press. New York, 1975.
- 98.- Shope, R. : Rabies virus antigenic relationships. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 8 Academic Press. New York, 1975 .
- 99.- Sikes, R., H.: Rabies Bovine Medicine & Surgery. Vol. I. Edited by H.E. Amstutz. American Veterinary Publications Inc. California, 1980.
- 100.-Singer, M. and Bryant, S., V. : Movements in the myelin Schwann sheath of the vertebrate axon. Nature, 221 : 1148 (1969) Citado por Johnson, R., T. : The pathogenesis of experimental rabies. Rabies. Edited by Yasuiti Nagano and Fred M. Davenport. University of Tokyo Press. Tokyo, 1971 .
- 101.-Skinner, J., E. : Neurociencia. Manual de Laboratorio. Trillas. México, 1975.
- 102.-Smith, J.,S.: Mouse model for abortive rabies infection of the central nervous system. Infect. Immun., 31: 297-308 ( 1981 ).

- 103.- Smith, J., S. ; Mc Clelland, C., L.; Reid F., L. and Baer, G. M. ; Dual role of immune response in street rabies virus infection of mice. Infect. Immun., 35: 213-221 ( 1982 ).
- 104.- Sokol, F. : Chemical composition and structure of rabies virus, The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 4. Academic Press. New York, 1975.
- 105.- Steel, R., G., D. and Torrie, J., H. : Principles and Procedures of Statistics. 2nd. ed. Mc Graw-Hill, Tokyo, 1981.
- 106.- Sulkin, S., E. and Allen, R. : Lipotropism in rabies virus infection. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. I, Ch. 16 Academic Press. New York, 1975.
- 107.- Sulkin, S., E. and Allen, R. : Experimental rabies virus infection in bats. The Natural History of Rabies. Edited by G.M. Baer. Vol. II, Ch. 6 Academic Press. New York, 1975
- 108.- Taylor, D. : Rabies, epizootic aspects. Vet. Rec. 99: 157-160 ( 1976 ).
- 109.- Tietz, W., J. : Sistema nervioso autónomo. Fisiología de los Animales Domésticos. Tomo II, 4a. ed. Editado por H.H. Dukas y M.J. Swenson. Aguilar, Madrid, 1978.
- 110.- Tignor, G., H.; Shope, R., E.; Gershon, R., K. and Waksman, B., H. : Immunopathologic aspects of infection with Lagos bat virus of the rabies serogroup. J. Immunol., 112: 260-265 ( 1974 ).
- 111.- Tizard, I., R. : Inmunología Veterinaria. Interamericana, México, 1979.
- 112.- Tsiang, H.; Atanasiu, P.; Chermann, J., C. and Jasmin, C.: Inhibition of rabies virus in vitro by the ammonium - 5 tungsto - 2 - antimoniate. J. Gen. Virol., 40: 665-668 ( 1978 ).
- 113.- Turner, G., S. : Thymus dependence of rabies vaccine. J. Gen. Virol., 33: 535-538 ( 1976 ).
- 114.- Turner, G., S.: Immunoglobulin (IgG ) and (IgM) antibody responses to rabies vaccine. J. Gen. Virol., 40: 595-604 ( 1978 ).
- 115.- Turner, G., S. and Ballard, R. : Interaction of mouse peritoneal macrophagos with fixed rabies virus in vivo and in vitro. J. Gen. Virol., 30: 223-231 ( 1976 ).

- 116.- Valdés Ornelas, O. and Atristain Aranalde, G. : Bat rabies in México. Southern. Vet., 1 : 13-16 ( 1964 ).
- 117.- Valdimirsson, H.; Agnarsdottir, G. and Lachmann, P., J. : Subacute sclerosing panencephalitis. Clinical Neuroimmunology. Edited by F. Clifford Rose. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1979).
- 118.- Violante Campos de Asis, R. : Neuropatologia da encefalite rabica. Dissertacao de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo. Sao Paulo. 1982 .
- 119.- Wachendörfer, G. : Zur epidemiologie und klinik der tollwut des schafes. Vet. Med. Nachr., 4 : 275-294 ( 1966 ).
- 120.- Weiner, H., L. and Hauser, S., L.: Neuroimmunology II: antigenic specificity of nervous system. Ann. Neurol., 12: 499-509 ( 1982 ).
- 121.- Weiner, L., P. and Stohman, S., A.: Immunodeficiency and CNS disease. Clinical Neuroimmunology. Edited by F. Clifford Rose. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1979 .
- 122.- Welsh, R., M. and Haspel, M., V.: Membrane viruses and immune-response. Cell. Immunol. Immunopath., 8: 150-155 ( 1977 ).
- 123.- Westall, P., C.; Robinson, A., B.; Caccam, J.; Jackson, J. and Eylar, E., H. : Essential chemical requirements for induction of allergic encephalomyelitis. Nature, 229: 22-24 ( 1971 ).
- 124.- Wiktor, T., J. and Clark, H., F. : Chronic rabies virus infection of cell cultures. Infect. Immun., 6: 995-998 ( 1972 ).
- 125.- Wiktor, T., J.; Doherty, P., C. and Koprowski, H.: In vitro evidence of T cell-mediated immunity after exposure of mice to both live/inactivated rabies virus. Proc. Natl. Acad. Sci., 74: 334-338 ( 1977 ).
- 126.- Wiktor, T., J.; Doherty, P., C. and Koprowski, H.: Suppression of cell-mediated immunity by street rabies virus. J. Exp. Med. 145 : 1617-1622 ( 1977 ).
- 127.- Wiktor, T., J.; Kuwert, E. and Koprowski, H.: Immunolysis of rabies-infected cells. J. Immunol., 101: 1271-1275 ( 1968 ).

- 128.- Winkler, W., G.: Airborne rabies. The Natural History of Rabies Edited by G.M. Baer. Vol. II, Ch. 7 Academic Press. New York, 1975.
- 129.- Wisniewski, H., M. : Immunopathology of Demyelination in autoimmune and virus infections. Brit. Med. J., 33: 54-59 ( 1977 ).
- 130.- Wisniewski, H., M.; Raine, C., S. and Kay, W., J. : Observations on viral demyelinating encephalomyelitis. Canine distemper. Lab. Invest. , 26 : 589-599 ( 1972 ).
- 131.- Yoshikawa, T.: Atlas of the Brains of Domestic Animals. University Tokyo Press. Tokyo, 1968.
- 132.- Zlotnik, I. The reaction of astrocytes to acute virus infections of central nervous system. Brit. J. Exp. Path., 49: 555-564 ( 1968 ).

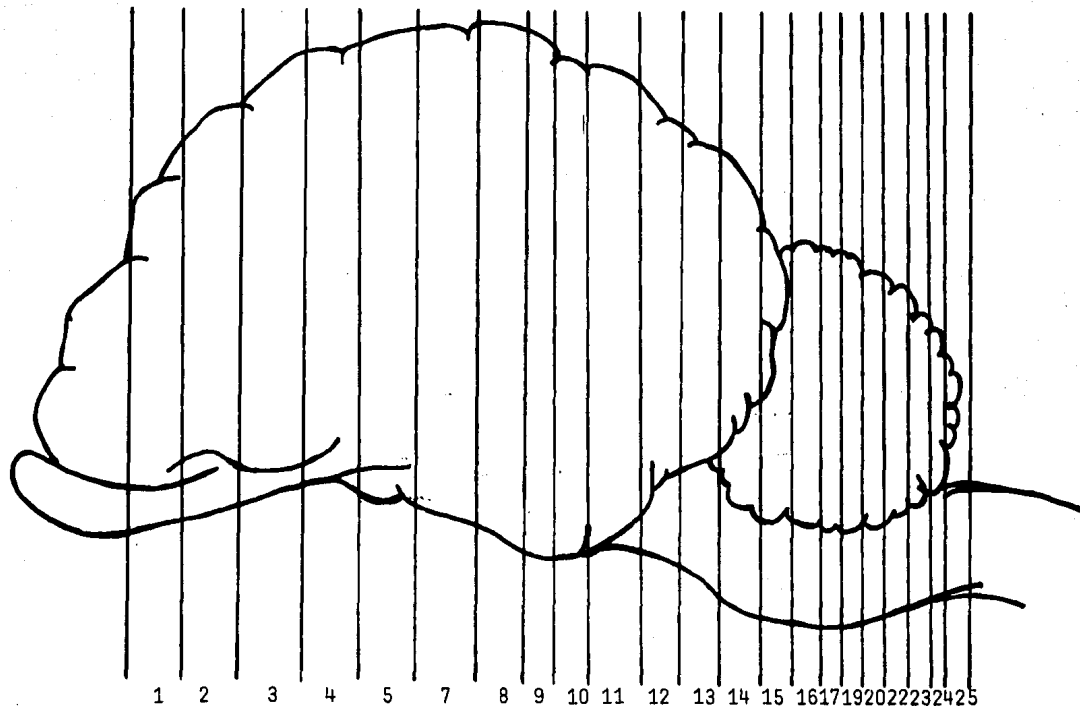
**A P E N D I C E**



## LISTA DE ABREVIATURAS

SNC	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
SNP	SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO
BHE	BARRERA HEMATO-ENCEFALICA
LCR	LIQUIDO CEFALO RAQUIDEO
EAE	ENCEFALITIS ALERGICA EXPERIMENTAL
NAE	NEURITIS ALERGICA EXPERIMENTAL
IP	INFILTRACION PERIVASCULAR
AF	ANATOMO FUNCIONAL
IF	IMMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA
ASG	AFERENTE SOMATICO GENERAL
ASE	AFERENTE SOMATICO ESPECIAL
AVG	AFERENTE VISCERAL GENERAL
AVE	AFERENTE VISCERAL ESPECIAL
APG	AFERENTE PROPIOCEPTIVO GENERAL
APE	AFERENTE PROPIOCEPTIVO ESPECIAL
ESG	EFERENTE SOMATICO GENERAL
EVG	EFERENTE VISCERAL GENERAL
EVE	EFERENTE VISCERAL ESPECIAL
NMS	NEURONA MOTORA SUPERIOR
L	LIMBICO
R	RETICULAR
HE	HIPOTALAMICO EFECTOR

NIVEL APROXIMADO DE LAS SECCIONES CORONALES EN EL ENCEFALO BOVINO.\*



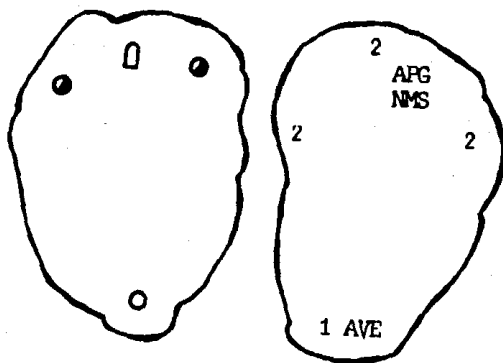
\* Basado en los diagramas presentados por Yoshikawa (131)

**CLAVES PARA SEÑALAR LAS LESIONES CORRESPONDIENTES  
EN LOS DIAGRAMAS.**

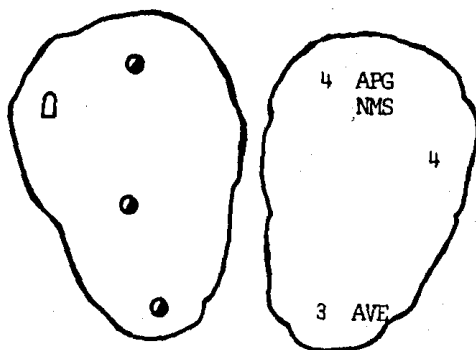
Infiltración perivascular	○
Congestión	●
Congestión e infiltración perivascular	◐
Edema	⊙
Hemorragia	∧
Meningitis	∏
Cuerpos de inclusión	◻
Gliosis difusa	⋯
Gliosis focal	▲
Neuronofagia	⤿

Los números se refieren a el área A-F correspondiente por cada sección y las iniciales indican los sistemas.

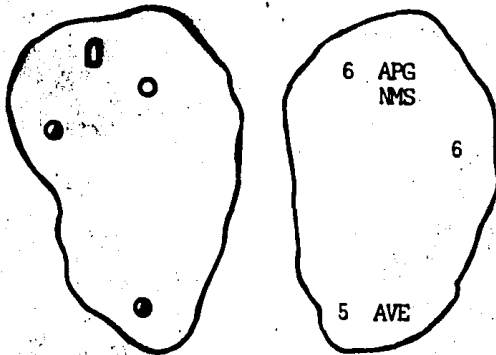
Lo anterior se realizó con base en el Cuadro 4



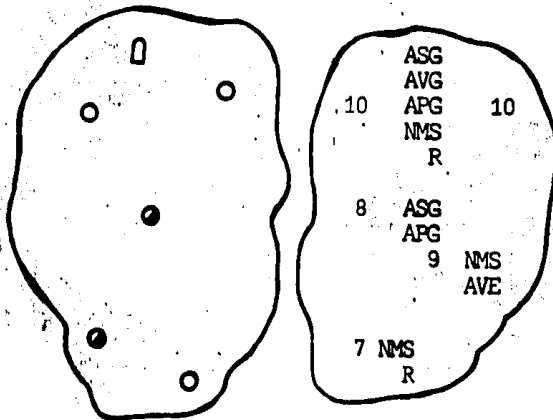
SECCION 1 NIVEL TELENCEFALO



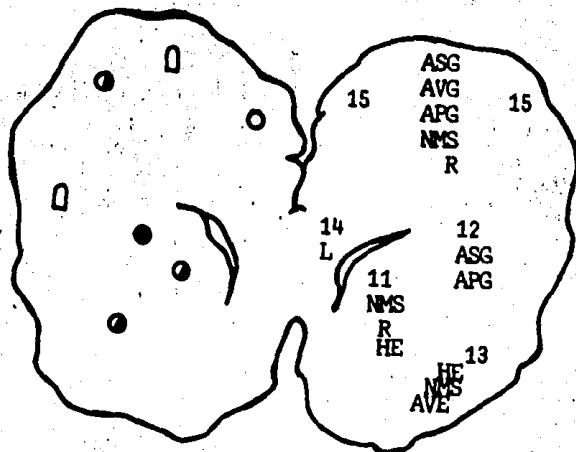
SECCION 2 NIVEL TELENCEFALO



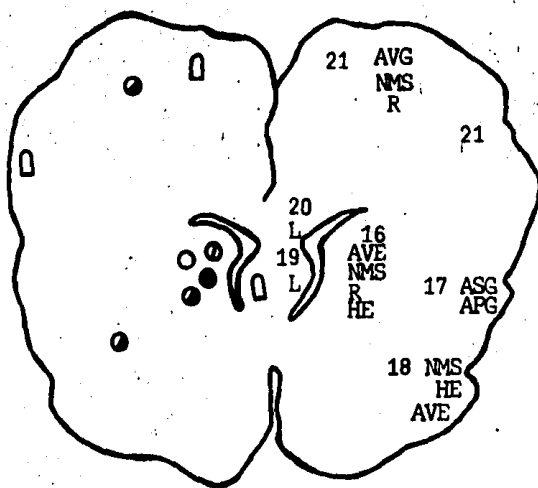
**SECCION 3 NIVEL TELENCEFALO**



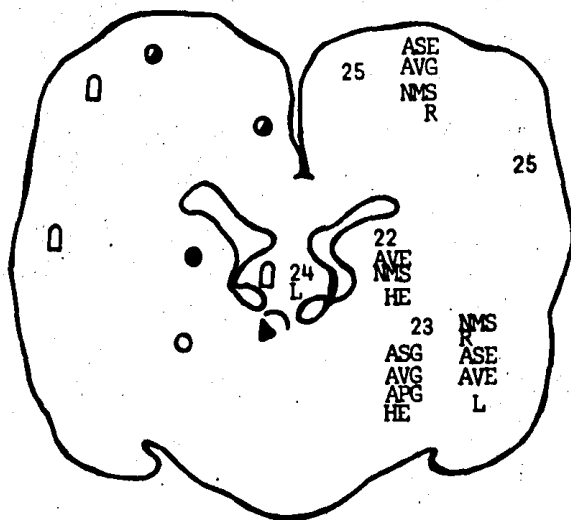
**SECCION 4 NIVEL TELENCEFALO**



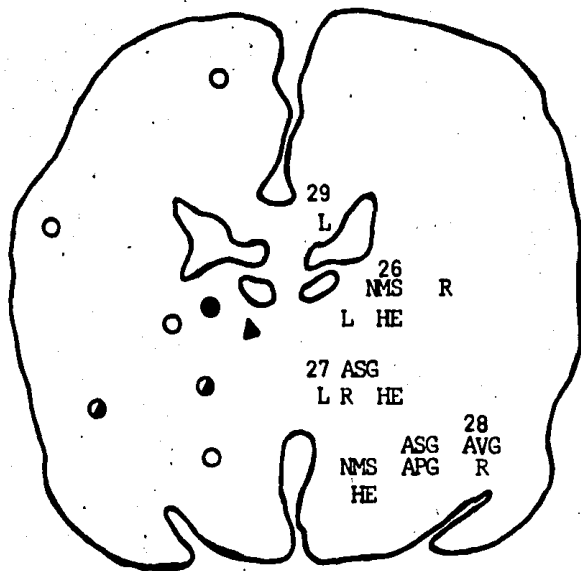
SECCION 5 NIVEL TELECEFALO



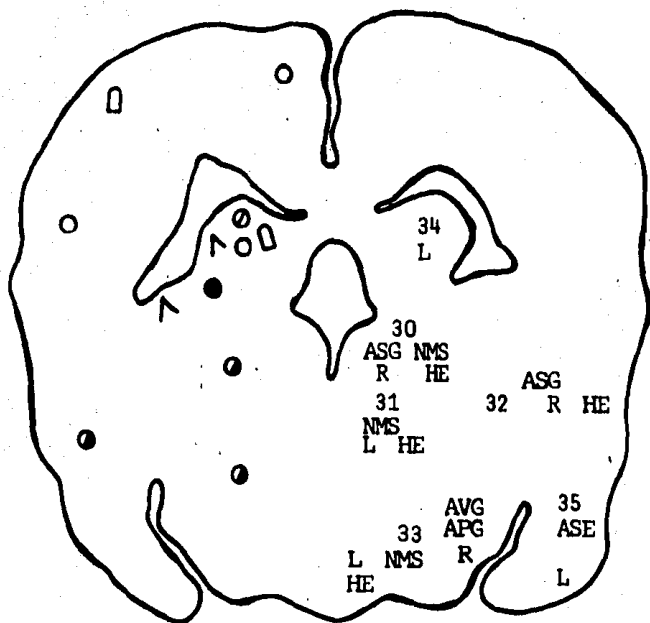
SECCION 7 NIVEL TELECEFALO



SECCION 8 NIVEL TELENCEFALO Y DIENCEFALO

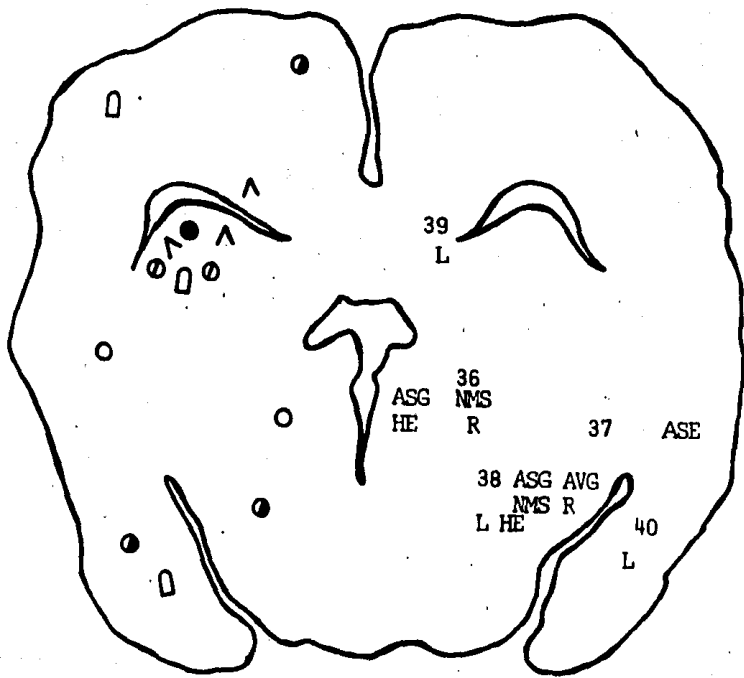


SECCION 9 NIVEL TELENCEFALO Y DIENCEFALO

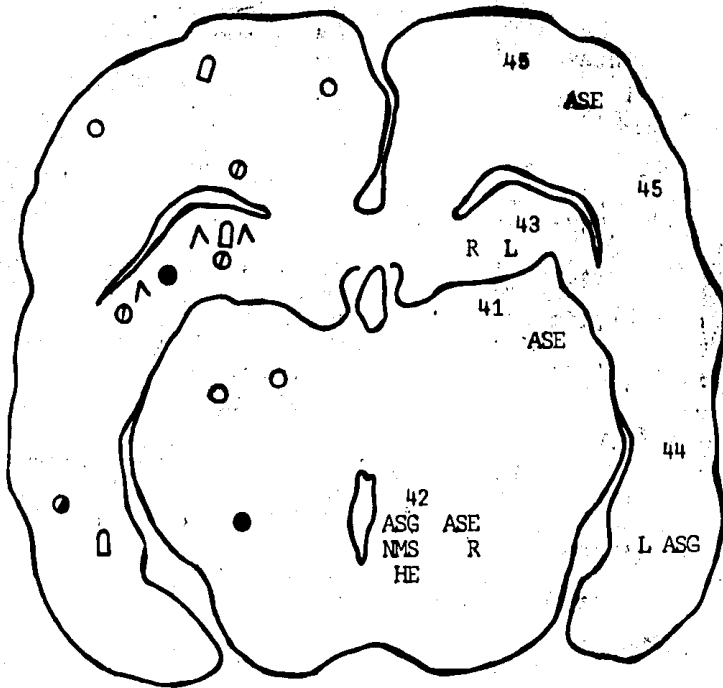


SECCION 10 NIVEL TELENCEFALO Y DIENCEFALO

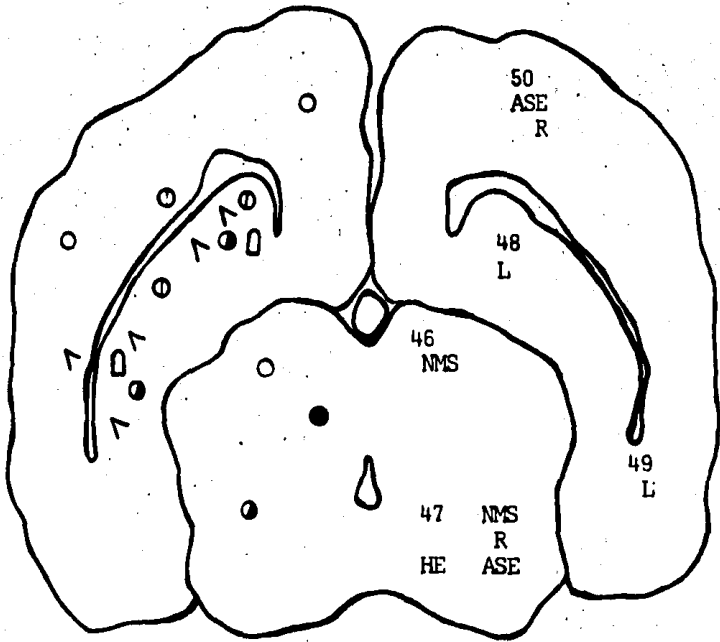




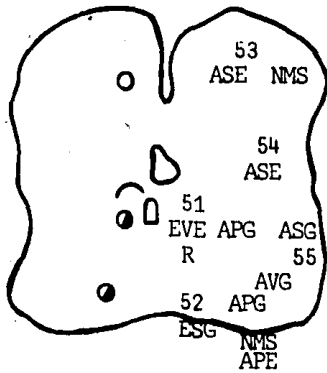
SECCION 11 NIVEL TELENCEFALO Y DIENCEFALO



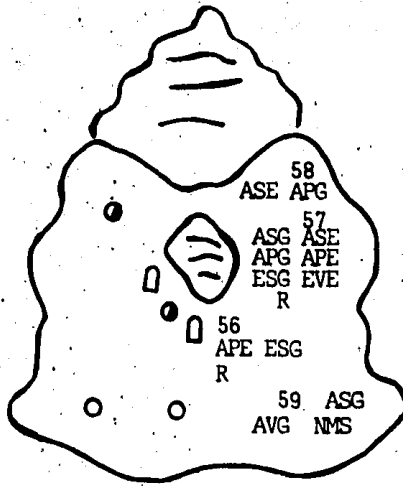
SECCION 12 NIVEL TELENCEFALO Y DIENCEFALO



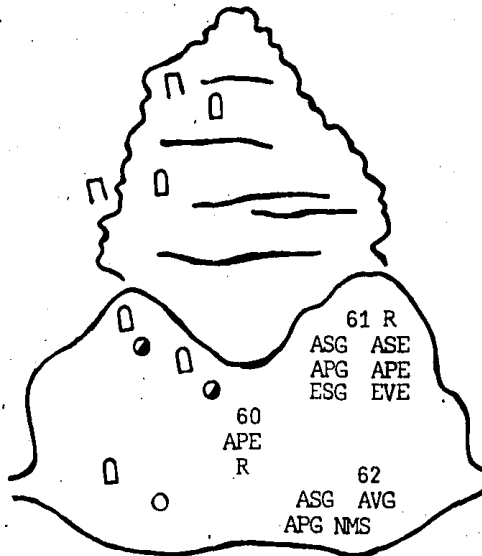
SECCION 13 NIVEL TELECEFALO Y MESENCEFALO



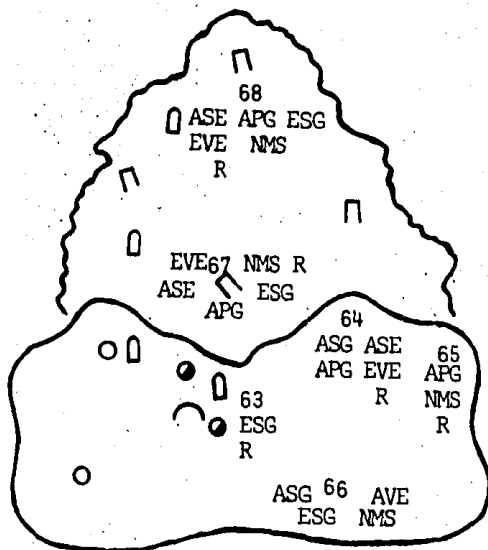
SECCION 14 NIVEL MESENCEFALO



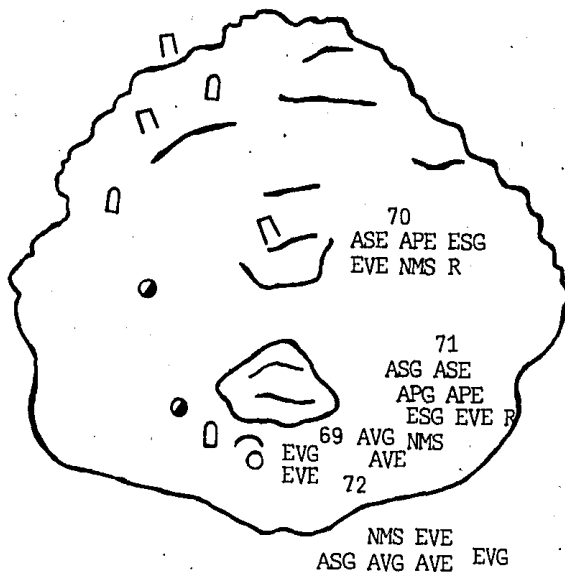
SECCION 15 NIVEL MESENCEFALO Y METENCEFALO



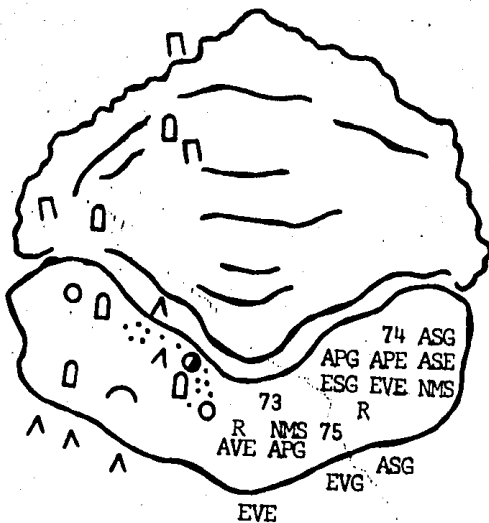
SECCION 16 NIVEL METENCEFALO



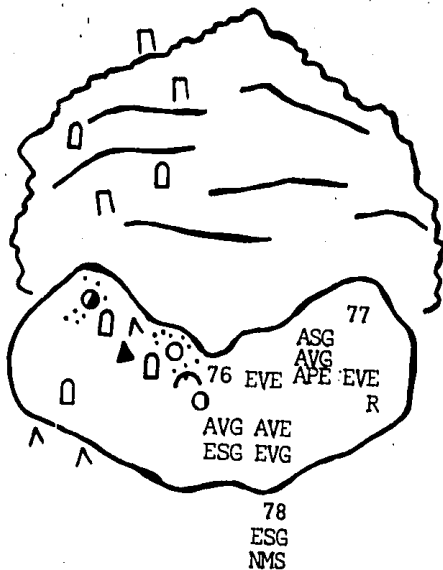
SECCION 17 NIVEL METENCEFALO



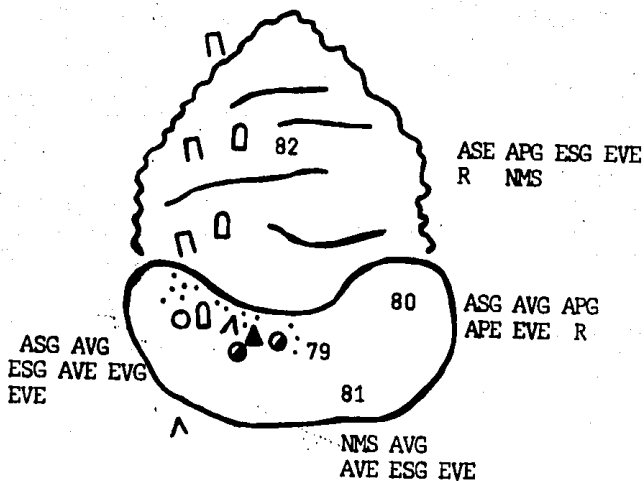
SECCION 19 NIVEL METENCEFALO



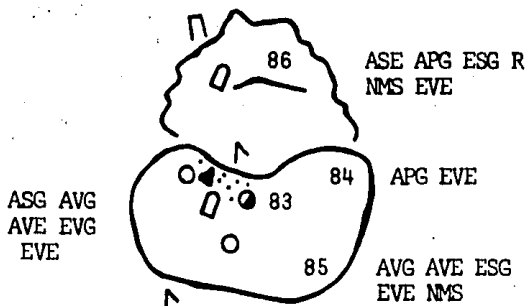
SECCION 20 NIVEL METENCEFALO



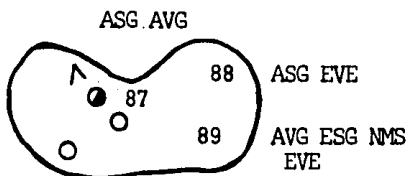
SECCION 22 NIVEL METENCEFALO



SECCION 23 NIVEL METENCEFALO Y MIELENCEFALO



SECCION 24 NIVEL MIELENCEFALO



SECCION 25 NIVEL MIELENCEFALO



Figura 3 Cuerpo de inclusión en neurona de hipocampo, telencéfalo . H & E ( 400 x ).

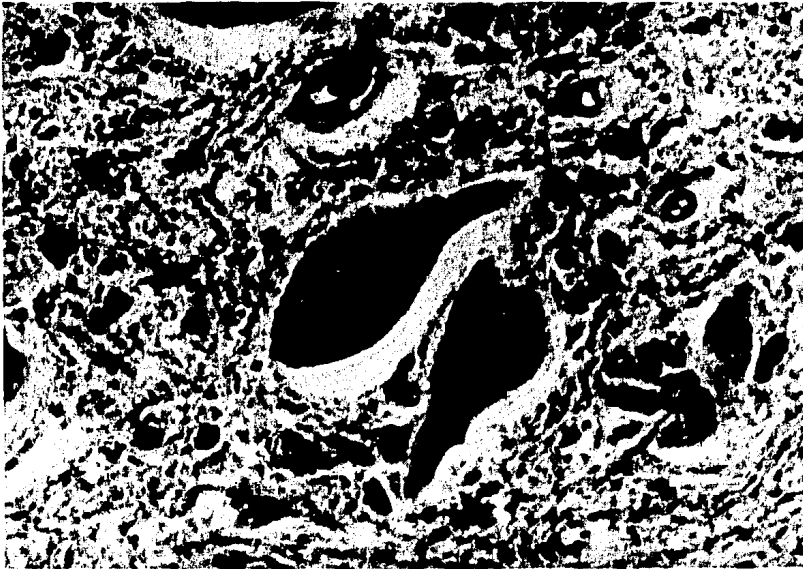


Figura 4 Varios cuerpos de inclusión en neuronas de hipocampo, telencéfalo. H & E (400 x ).



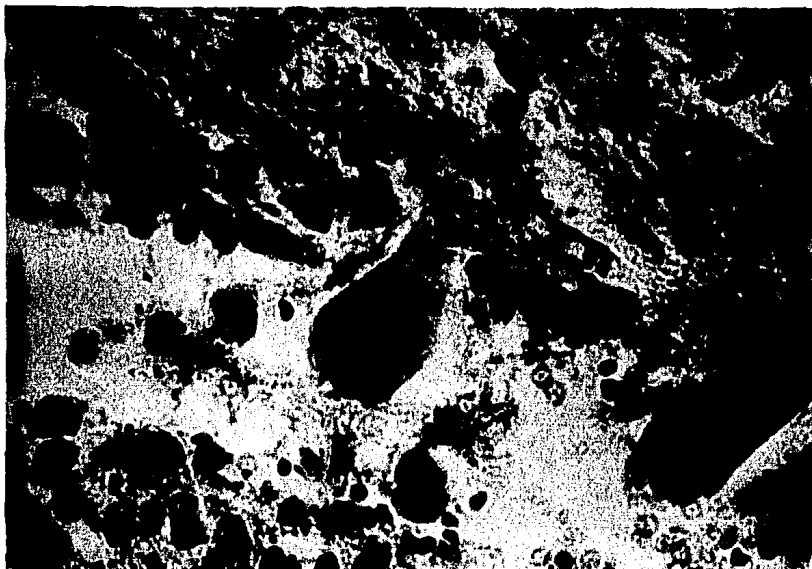


Figura 5 Cuerpo de inclusión en célula de Purkinje, metencéfalo. H & E (400 x).

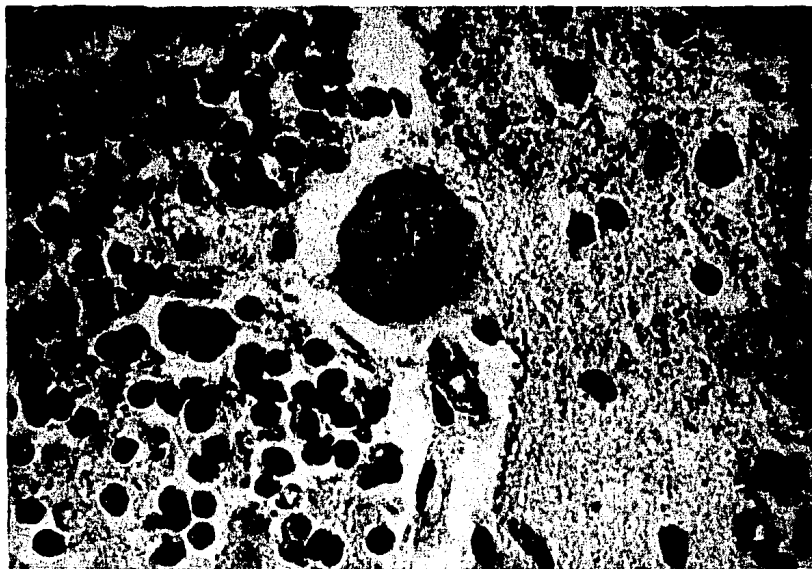


Figura 6 Cuerpo de inclusión en célula de Purkinje, metencéfalo. H & E (400 x)

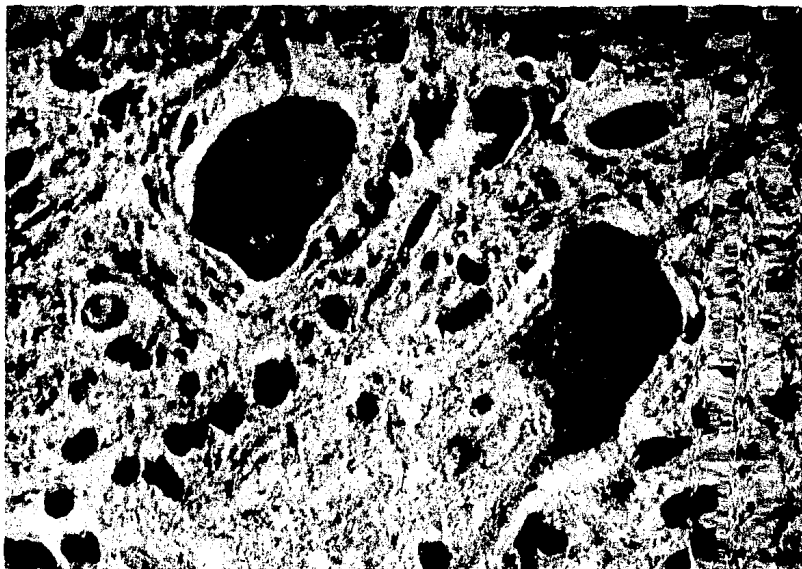


Figura 7 Cuerpos de inclusión en células de núcleo neuronal, metencéfalo. H & E ( 400 x ).

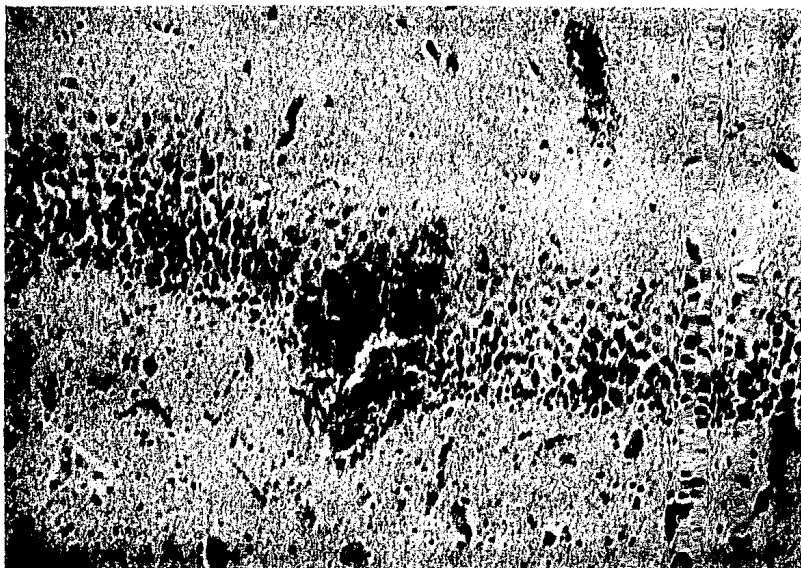


Figura 8 Hemorragia y congestión en vasos pequeños en hipocampo, telencéfalo. H & E ( 400 x ).

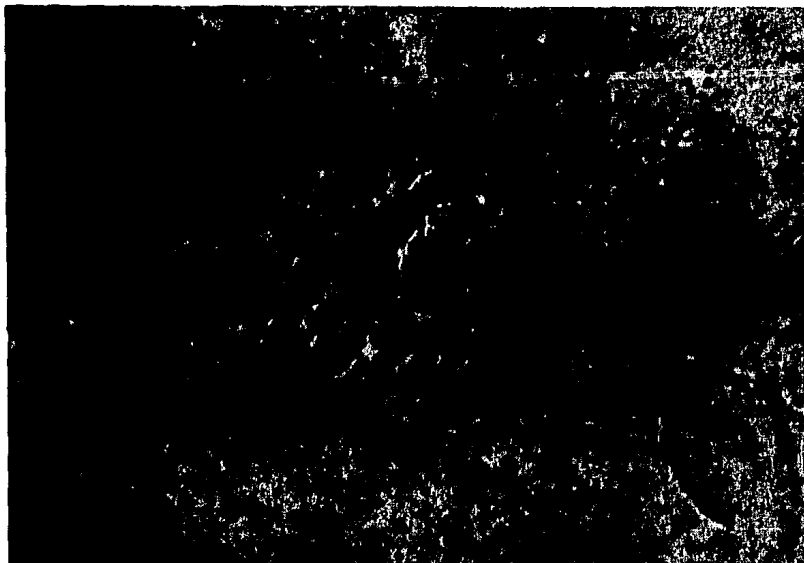


Figura 9 Congestión y edema, telencéfalo  
H & E ( 100 x ).

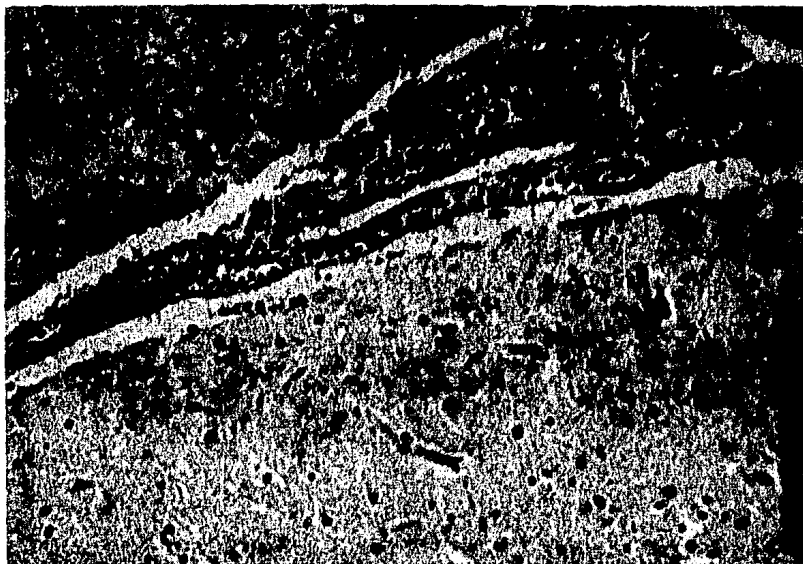


Figura 10 Meningitis y hemorragias cerebelares,  
metencéfalo. H & E ( 100 x ).

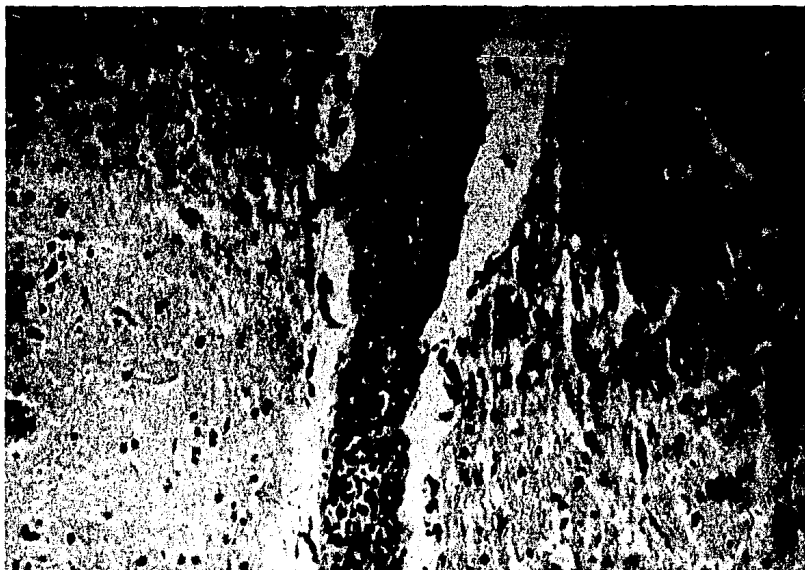


Figura 11 Meningitis y congestión en folias cerebelares, metencéfalo. H & E ( 100 x ).

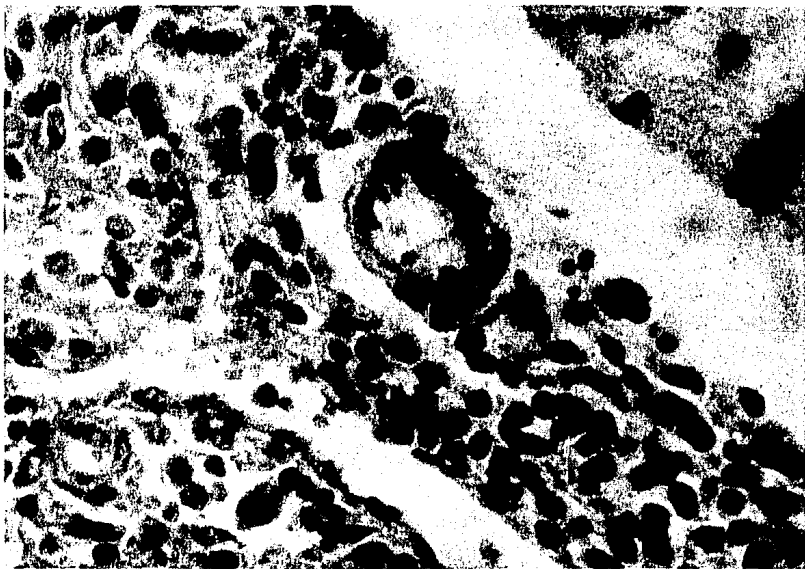


Figura 12 Características de las células infiltrantes en folias cerebelares, metencéfalo. Nótese la presencia de linfocitos, células plasmáticas y algunos eritrocitos extravasados. H & E ( 400 x ).

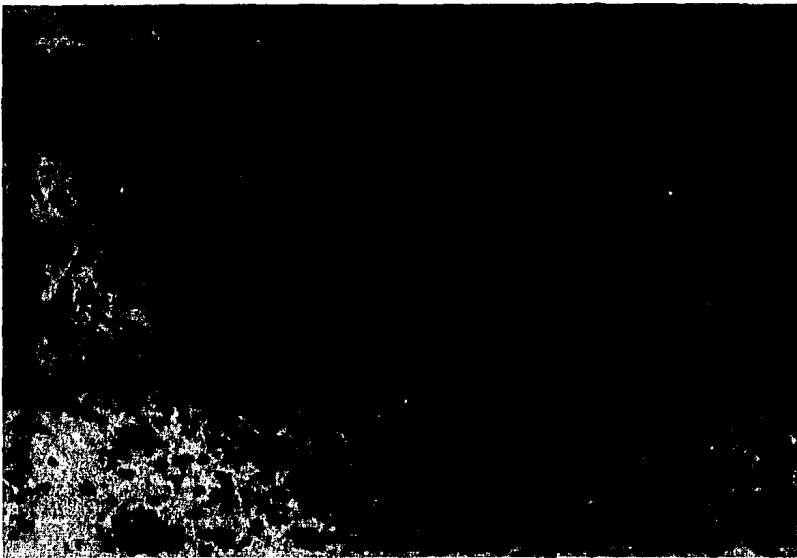
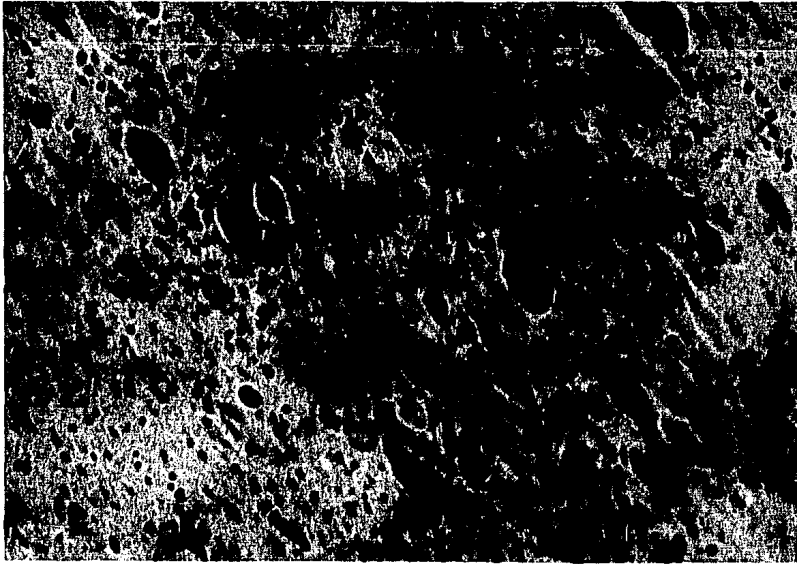


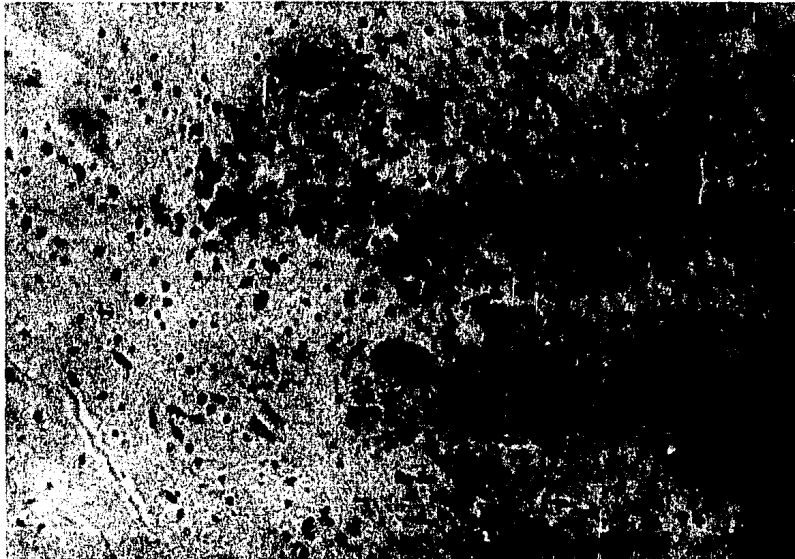
Figura 13 Gliosis difusa con hipertrofia astrocítica (gemastocitos) sobre el piso del cuarto ventrículo, mielencéfalo. H & E ( 100 x ).



Figura 14 Características de la gliosis astrocítica a mayor aumento. H & E ( 400 x ).



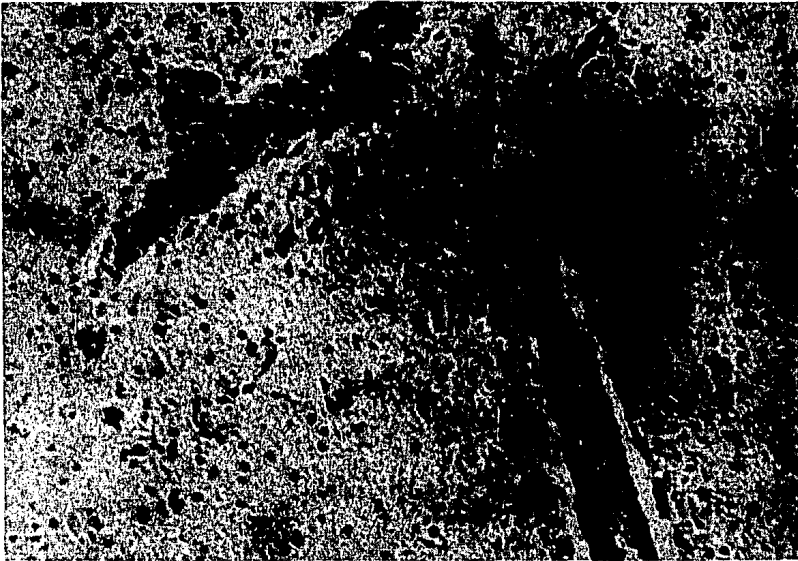
**Figura 15** Gliosis focal y satellitosis sobre un núcleo neuroglial en el que se aprecian varias células con cambios degenerativos, metencéfalo. H & E ( 100 x ).



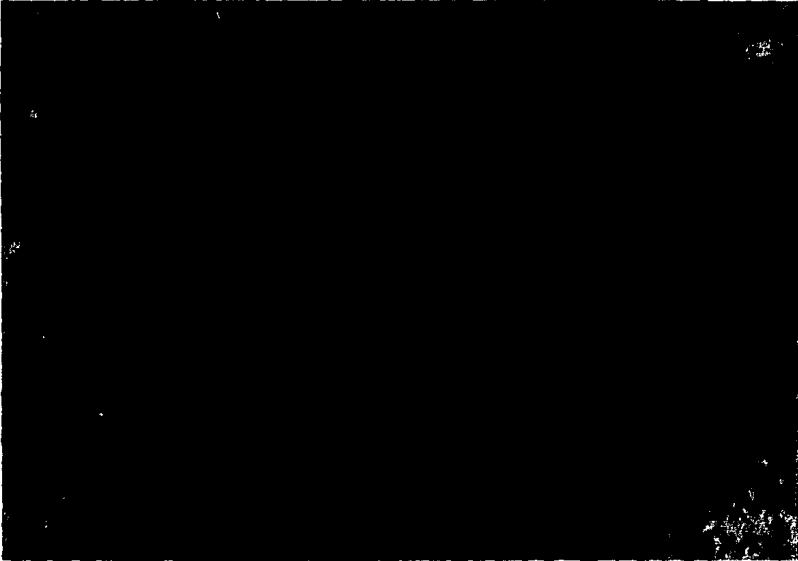
**Figura 16** Neuronofagia sobre células degeneradas en las que no se reconocen inclusiones, metencéfalo. H & E ( 100 x ).



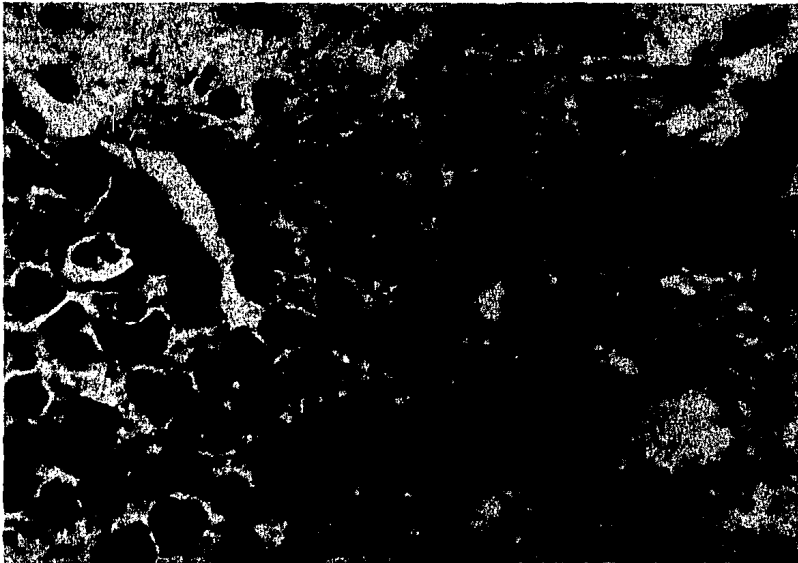
**Figura 17** Infiltración perivascular, hemorragia y neuronofagia adyacente (señalada por la flecha), metencéfalo. H & E ( 100 x ).



**Figura 18** Infiltración perivascular en telencéfalo H & E (100 x ).



**Figura 19** Infiltración perivascular en mesencéfalo  
H & E ( 100 x ).



**Figura 20** Infiltración de linfocitos y células plasmáticas  
en espacio perivascular y parénquima adyacente,  
metencéfalo. H & E ( 400 x ).