

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias Médicas  
República de Guatemala, C. A.

"COMPLICACIONES NEUROLOGICAS CONSECUTIVAS AL TRATAMIENTO

ANTIRRABICO EN GUATEMALA."

"CASOS OBSERVADOS."

T E S I S

Presentada a la Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de  
San Carlos de Guatemala.

P O R

JULIO ALFREDO FIGUEROA URREA

Ex-Interno del Hospital General en los siguientes Servicios:  
Cuarta Medicina de Hombres; Segunda Cirugía de Mujeres; Ter-  
cera Sala Cuna del Departamento de Pediatría; Traumatología  
de Mujeres. Ex-Interno del Servicio-Maternidad Hospital Roo-  
sevelt. Asistente de Residente en el Departamento de Medici-  
na del Hospital Roosevelt.

EN EL ACTO DE INVESTIDURA DE  
MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Julio de 1966

# PLAN DE TESIS

## PRIMERA PARTE

- I. INTRODUCCION
- II. SITUACION DE LA RABIA EN EL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA
- III. COMPLICACIONES NEUROLOGICAS:
  1. CLASIFICACION
  2. ETIOLOGIA
  3. CARACTERISTICAS CLINICO-PATOLOGICAS
- IV. VACUNAS ANTIRRABICAS: Evolución Histórica.

## SEGUNDA PARTE

- VI. MATERIAL Y METODO
- VII. PRESENTACION DE LOS CASOS
- VIII. RESULTADOS
- IX. DISCUSION
- X. RESUMEN

## TERCERA PARTE

- XI. CONCLUSIONES
- XII. BIBLIOGRAFIA

## CAPITULO I

### INTRODUCCION

Desde que Pasteur comenzó a desarrollar un método de protección contra la rabia en el humano (102), innumerables esfuerzos se han efectuado para mejorar no sólo el método, sino el producto fundamental. Sin embargo el riesgo que implica vacunar es aún mayor, siendo de especial interés los accidentes neuro-paralíticos, que si bien ha disminuido, en relación a épocas pasadas, no deja de intranquilizar al médico que la aplica, como al enfermo el cual la recibe.

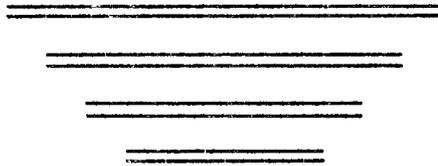
El problema de las complicaciones neurológicas post-vacunales, cobra en ciertos períodos de la historia importancia mundial; pues al revisar la incidencia y magnitud de los accidentes, se estudian las técnicas y el material empleado para la elaboración de tales vacunas. En los últimos diez años la incidencia ha bajado, sin embargo las personas expuestas a contraer la rabia son cada día más elevada, sobre todo en nuestro medio. Y aunque la recuperación es casi siempre ad integrum, deja a veces secuelas imperdurables.

Buscar las soluciones a este problema y aplicarlo a este país no es difícil o imposible. Entre ellas tenemos la búsqueda de vacunas que estén exentas de factores encefalitogénicos causantes de tales accidentes. Seguir las indicaciones del comité de expertos en rabia de la Organización Mundial de la Salud; levantar campañas de exterminio y vacunación canina en toda la república, sobre todo en el Departamento de Guatemala y por último educar al pueblo del peligro que con lleva el evitar la vacunación que lo proteja contra la rabia.

Hasta la fecha no se había elaborado un trabajo que sacara a luz el riesgo y la magnitud de las complicaciones neurológicas consecutivas al tratamiento antirrábico en Guatemala. No pretendo dar la clave para solucionar tal problema, sino estimular las inquietudes de personas más enteradas de esta situación y así crear los medios más eficaces para

clinico-patológicos características, vacunas más ampliamente usadas y que pueden ofrecer mayor protección al género humano. Los casos observados e incidencia de las complicaciones para nuestro medio y sus posibles soluciones.

Deseo hacer público mi agradecimiento a todas las personas y entidades que me ayudaron a realizar este trabajo, especialmente al Doctor Julio Paredes Scheaib, por su valiosa asesoría; al Doctor Julio Roberto Herrera; Doctor Víctor Moya, por su inapreciable orientación; Doctor Agustin Ubieta Otal y Doctor Luis Humberto Diaz. Sin tal ayuda me hubiera sido difícil la elaboración de este trabajo de tesis.



CAPITULO II

SITUACION DE LA RABIA EN EL DEPARTAMENTO DE  
GUATEMALA.

Antes de iniciar con la descripción de fondo de este trabajo, quiero hacer una consideración sobre el problema de la rabia en el departamento de Guatemala, pues es aquí donde dicho problema es más agudo y cobra cada día más interés y preocupación por las autoridades sanitarias. Desdichadamente, por ser un país tropical, se padece de esta enfermedad, cuando en otras regiones del globo la rabia dejó de existir. En nuestro medio se ha comprobado que hay rabia humana y canina, viniendo a agravarlo la enorme cantidad de población canina, la cual, para dar idea, en 1962 era de 6,000,000 de perros en todo el país. Teniendo el departamento un porcentaje elevado de esa cantidad.

Este serio problema que han confrontado las autoridades sanitarias fué la razón por la cual el 21 de Noviembre de 1907 se inauguró el Instituto Nacional de vacuna. En 1915 se creó el Instituto Antirrábico y hasta en 1929, se comienza a elaborar la vacuna antirrábica tipo Pasteur (30), la cual se utilizó hasta 1959, fecha en que cambió por la vacuna irradiada por luz ultravioleta, esta es la que se usa actualmente en nuestro medio (105).

Con respecto al departamento de Guatemala, no se tiene un dato completo sobre el mínimo de perros existentes, pero se cree que hay por lo menos 1 perro por cada habitante de la capital, lo que daría más o menos 500,000 canes; siendo esto un riesgo constante de contraer la rabia en cualquier sitio. En los últimos cuatro años se ha notado un fenómeno raro, pero lógico: en tiempos atrás el gran núcleo de perros eran vagabundos y periféricos a la capital, ahora este núcleo es central y de tipo doméstico.

Para dar una idea más precisa del problema de la rabia en el departamento de Guatemala reproduzco el Cuadro N° 1, y en donde se aprecia que el número de personas mordidas se ha elevado progresivamente desde 1958 permaneciendo casi constante a partir de 1962. Las campañas tanto de eliminación como vacunación han sufrido notables alteraciones. Debido a

CUADRO I

SITUACION DE LA RABIA EN EL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA  
DESDE 1958 AL 31 DE MAYO DE 1966. (49)

Año	Personas Mordidas	Perros Posit. Rabia	Perros Eliminados	Perros Vacunados
1958	1,501	38	13,746	10,803
1959	2,236	81	14,723	976
1960	2,649	124	4,198	13,493
1961	2,756	52	5,401	9,098
1962	4,401	127	26,658	11,463
1963	4,282	141	8,538	7,128
1964	4,417	241	4,109	3,471
1965	4,378	172	9,248	1,650
1966	1,523	82	1,408	1,773

factores de tipo económico y humano, los cuales en algunas ocasiones, son determinantes para el buen éxito, se ha descuidado dichas campañas. Otro hecho sobresaliente es que no se guarda relación entre perros eliminados y perros vacunados. Tal fenómeno se explicará más adelante.

En 1962 fué el año en que se llevó a cabo la mayor campaña antirrábica en el departamento de Guatemala, en ese entonces eliminarón 26,538 perros vacunándose 11,463, cifra que sin embargo no sobrepasa a la de 1960, en la cual se vacunó 13,493, pero se eliminaron tan sólo 4,198. Varios factores contribuyeron a tal realización en 1962, el más importante fué el económico y las facilidades que las autoridades sanitarias proporcionaron al departamento de Zoonosis de Sanidad Pública, consistente en elemento humano extra incorporado a ese departamento, elemento motorizado y plan de organización mejor ajustado.

Sin embargo esta iniciativa no se ha mantenido constante, pues a partir de ese año las campañas de eliminación y vacunación canina ha disminuido paulatinamente. Innumerables factores se han sumado entre ellos:

- a) La dosis de estriquina para eliminar canes, enviadas a la capital desde los Estados Unidos, se tiene que distribuir entre otros países de Centro América y Belice.
- b) La carne de cerdo que sirve para preparar los bocados no es enviada a Sanidad por la Municipalidad con regularidad.
- c) El elemento humano y motorizado es escaso y no está de acuerdo a las necesidades de la capital, por lo que se hace lo humanamente posible para cumplir con dicha campaña.

\*En 1963 la creación de la Sociedad Protectora de Animales obstaculizó equivocadamente la campaña de eliminación de perros.

Todo esto ha contribuido a que la campaña antirrábica haya disminuido su ritmo de trabajo y efectividad, repercutiendo, indirectamente, en la seguridad del pueblo. Llama la atención que a partir de 1960, el número de personas mordidas ha aumentado considerablemente. Se atribuye tal fenómeno a tres factores:

- a) Mayor crecimiento de la población canina y humana.
- b) Mejor educación sanitaria del pueblo, que acude a los Centros de Salud y a la misma Sanidad Pública.
- c) Y los enumerados anteriormente.

El aumento de perros positivos de rabia es ostensible, en 1960, fúe de 124 y el mayor número en 1964 con 241 positivos. Ratifico lo antes expuesto, es decir una mayor educación sanitaria del pueblo que se preocupa por no desaparecer al perro rabioso, sino remitirlo a los centros correspondientes para su observación y estudio.

El número de personas que reciben tratamiento antirrábico, en el Centro de Salud N°. 1, también ha aumentado, así podemos ver que a partir de 1960 a 1965, se ha duplicado (cuadro N° 2). Los niños siguen siendo el núcleo más afectado por mordidas de perros, en un estudio que llevaron a cabo los Doctores Agustin Ubieta Otal y Luis Humberto Diaz, hasta 1962, y completado con motivo de este trabajo de tesis hasta 1966, se aprecia tal hecho, siendo las mordidas más peligrosas por la localización alta: cuello y cabeza. (Cuadro N°. 3).

Este agudo problema ha impulsado a las Autoridades Sanitarias a buscar los medios para proteger a las personas expuestas de una manera más eficaz. Y entre una de ellas fué la elaboración de otro tipo de vacuna que ofreciera mejor protección y la cual se elabora desde 1960. Sin embargo ha surgido otro problema y son las complicaciones ocurridas por el tratamiento, el cual, de significativa frecuencia, alarma y ha puesto en alerta a aquellas personas que la han aplicado. Este trabajo no constituye una crítica al actual método y vacuna empleada, sino hacer ver que las vacunas de tejido nervioso en general causan trastornos neurológicos, por lo que se debe elaborar otra clase de vacuna que ofrezca mayor seguridad y esté exenta de los factores o sustancias culpables de estos accidentes.

CUADRO 2

DEPARTAMENTO DE GUATEMALA (48)

MOVIMIENTO DE LAS PERSONAS VACUNADAS DESDE 1958 A 1966.  
SANIDAD PUBLICA Y CENTRO DE SALUD N° 1.

AÑO	VACUNADOS
1958 . . . . .	847
1959 . . . . .	994
1960 . . . . .	1,531
1961 . . . . .	1,336
1962 . . . . .	2,206
1963 . . . . .	2,487
1964 . . . . .	2,859
1965 . . . . .	2,547
1966 . . . . .	1,179

CUADRO 3

DEPARTAMENTO DE GUATEMALA (48-30)

ADULTOS Y NIÑOS MORDIDOS, EN LA CIUDAD DE GUATEMALA  
DURANTE LOS AÑOS DE 1958 A 1965.

AÑO	HOMBRES	MUJERES	NIÑOS	NIÑAS
1958	248	170	289	140
1959	248	158	371	217
1960	432	220	588	291
1961	324	218	508	286
1962+	807	585	1,374	780
1963	1,002	722	1,604	937
1964	1,172	868	1,591	1,153
1965	1,049	806	1,415	919

+ = Datos sujetos a revisión.

## CLASIFICACION:

Las complicaciones neurológicas consecutivas al tratamiento antirrábico asumen diferentes formas dependiendo el sitio del sistema nervioso central afectado, así vemos que Van Rooyen (102), las clasifica como:

- a) Parálisis ascendente tipo Landry. +
- b) Tipo paralítico dorso-lumbar.
- c) Tipo Neurítico.
- d) Meningo-encefalomielitis.

Appelbaum y Greenberg (9), describen los tipos característicos de las complicaciones:

- a) Tipo encefalítico.
- b) Tipo Mielitis dorso-lumbar
- c) Tipo neurítico.

Horack (57), a su vez las clasifica como:

- a) Neuritis periférica simple.
- b) Mielitis dorso-lumbar
- c) Parálisis tipo Landry.

Como se observa, casi todos coinciden en la descripción de los tipos característicos. Es de hacer notar que só lo Van Rooyen menciona el tipo Meningo-encefalomielitis, el cual he encontrado con frecuencia descrito por otros autores años más tarde.

Además de los tipos antes descritos, existen otros más complejos como meningo-encefalopolineuritis etc.

+ = Cuando se acompaña el tipo Landry de aumento de proteínas sin pleocitosis se suele denominar síndrome de Guillen-Barreé. (Walshe, Francis, 1959 Enfermedades del sistema Nervioso).

## ETIOLOGIA:

Innumerables teorías se han formulado para explicar porque se producen los accidentes neurológicos consecutivos al tratamiento antirrábico. En este capítulo haré un resumen histórico de tales teorías hasta llegar a los últimos descubrimientos que quizá lleguen a dar una explicación satisfactoria de tal fenómeno.

Pasteur, fué como es de suponer el primero que tuvo conocimiento de tales complicaciones. Sin embargo no se tienen noticias sobre si formuló alguna hipótesis al respecto.

### CAPITULO III

#### COMPLICACIONES NEUROLOGICAS

##### CLASIFICACION:

Las complicaciones neurológicas consecutivas al tratamiento antirrábico asumen diferentes formas dependiendo el sitio del sistema nervioso central afectado, así vemos que Van Rooyen (102), las clasifica como:

- a) Parálisis ascendente tipo Landry. +
- b) Tipo paralítico dorso-lumbar.
- c) Tipo Neurítico.
- d) Meningo-encefalomielitis.

Appelbaum y Greenberg (9), describen los tipos característicos de las complicaciones:

- a) Tipo encefalítico.
- b) Tipo Mielitis dorso-lumbar
- c) Tipo neurítico.

Horack (57), a su vez las clasifica como:

- a) Neuritis periférica simple.
- b) Mielitis dorso-lumbar
- c) Parálisis tipo Landry.

Como se observa, casi todos coinciden en la descripción de los tipos característicos. Es de hacer notar que sólo Van Rooyen menciona el tipo Meningo-encefalomielitis, el cual he encontrado con frecuencia descrito por otros autores años más tarde.

Además de los tipos antes descritos, existen otros más complejos como meningo-encefalopolineuritis etc.

+ = Cuando se acompaña el tipo Landry de aumento de proteínas sin pleocitosis se suele denominar síndrome de Guillen-Barréé. (Walshe, Francis, 1959 Enfermedades del sistema Nervioso).

##### ETIOLOGIA:

Innumerables teorías se han formulado para explicar porque se producen los accidentes neurológicos consecutivos al tratamiento antirrábico. En este capítulo haré un resumen histórico de tales teorías hasta llegar a los últimos descubrimientos que quizá lleguen a dar una explicación satisfactoria de tal fenómeno.

Pasteur, fué como es de suponer el primero que tuvo conocimiento de tales complicaciones. Sin embargo no se tienen noticias sobre si formuló alguna hipótesis al respecto.

El primer intento de explicar este fenómeno lo hizo Calmette (102) en 1891, cree que se deba al virus neuropro-pico contenido en la médula del conejo e inoculado con la vacuna.

Laveran (57-102) en 1891, cree que los accidentes se deben al virus de la calle el cual ha sido modificado. En la primera conferencia Internacional sobre rabia sólo un Ins-tituto habla en su favor apoyada por Kock.

Harvey y Mc Kendrick (1907) (57), lanzan su teoría a nafiláctica, piensan que es debido a una reacción anafilácti-ca que ocurre en el tejido nervioso y es consecuencia del material nervioso, contenido en la vacuna. Estas mismas ide-as fueron compartidas años más tarde por otros investigado-res.

Babes y Pitulesco (57) en 1914, primero y luego Ro-chaix y Durand en 1916 y 1919 respectivamente; dicen que la inyección de tejido nervioso estimula la producción de fer-mentos depresivos, y que los accidentes son provocados por acción de estas sustancias. A esta teoría se le conoce como teoría del fermento.

En 1916, Fielder (57) supone que es por el virus fi-jo que se provocan los accidentes, pues tienen gran patogeni-cidad.

En 1929, Busson y Franca, piensan como lo hizo Fiel-der, que las complicaciones neurológicas eran causadas por el virus fijo.

Nuevamente Babes en compañía de Jonesco en 1924, y luego Teodorasco en 1928, sugieren que los accidentes son provocados por el virus rábico de la calle, y que no hay razón para creer que el antígeno del virus fijo modificado confie-ra inmunidad contra el virus de la calle.

Cornwall en 1925 (102), sugiere que se trata de una reacción alérgica como resultado de la inyección de protei-na nerviosa extraña.

En 1930, Schweinburg luego Loeffler y Schweinburg nuevamente consideran, como lo hizo Mc Kendrick (75) que algu-nos constituyentes normales del tejido nervioso podrian ser la causa de los accidentes neuroparalíticos.

Jonesco en 1935 (102), propone que la reacción anti-geno-anticuerpo provocada por el tejido nervioso que va en la vacuna es el causante del problema, otra vez se saca a luz la teoría anafiláctica.

Remlinger, Stuart y Krikorian (57-102), dan su teoría citilógica que dice que la introducción de una excesiva cantidad de tejido nervioso en forma de proteínas durante el curso del tratamiento provoca una sensibilización.

River y Schwentker en 1935 (102), también creen que el tejido nervioso actúa como un antígeno completo y es capaz de producir anticuerpos fijados al complemento los cuales son órganos, más bien que especies específicas.

Muchos y variados experimentos se han realizado en animales inyectándoles sustancias cerebrales con el fin de determinar que sustancia es la más responsable de los accidentes neurológicos. Entre ellos se encuentra uno, que por su importancia lo mencionaré, y son las observaciones de Kabat, Wolf y Bezer en 1947-48 (13-102), cuando inocularon a monos jóvenes rhesus, embriones de conejo adulto en el cerebro y al cabo de 3-4 semanas desarrollaron síntomas neurológicos. No se produjeron estas reacciones cuando inyectaron embriones de cerebro de conejos fetales, que no contienen mielina, y no se provocó ninguna reacción. Esto puede considerarse como el inicio de lo que hoy es la teoría más aceptada. Pero antes de llegar a este punto, interesantes teorías, que se acercan más a la realidad, se han propuesto.

Van Roayan y asociados en 1948 (102), piensan que cualquier virus fijo o tejido cerebral normal puede ser el agente etiológico.

Ya en 1949, Bell (12) menciona considerar que en el tejido cerebral existe un factor encefalitogénico presente en la vacuna, y que es un lípido. Trata de eliminarlo empleando acetato de Calcio y luego con benceno o eter, de esa forma no se altera su antigenicidad y se separa así el factor encefalitogénico.

Olitsky y Tal (13) en 1952, demostraron que el proteo lípido A. y P. de Folch y Lees (constituyentes normales del tejido cerebral de los bovinos) más el coadyuvante de Rreun son capaces de producir encefalomiелitis aguda diseminada en

ratones indistinguibles de la inducida por inoculación de tejido cerebral. Estos protcolipidos contienen, practicamente todos los agentes encefalitogénicos presentes en el cerebro.

En los trabajos publicados por Jervis en 1954 (60), a parece por primera vez una nueva esperanza para desifrar el e nigma que causa los trastornos neurológicos post vacunal contra la rabia. Y se señala a la mielina como el factor princi pal o el único factor causante de la parálisis en el tratami- ento antirrábico. En ese mismo año. Mc Farlane y Culbertson (74), demostraron que los embriones de pato carecen o están casá excentos del factor paralítico presente en el tejido ner vioso y a partir de esos trabajos la Eli Lilly & Co. comenzó a elaborar su vacuna, de lo cual hablaré en lo futuro.

Otro avance significativo fueron las investigaciones y trabajos realizados por Svet-Moldavskij en Rusia 1955 (115) y Fuenzalida, (40-41) en Chile en el mismo año, quienes toman do en cuenta las observaciones de Kabat, Wolf y Bezer (13), realizadas en 1947 a 1948. Afirmaron aún más que la sustan- cia responsable de los accidentes neurológicos era la Mielina contenida en el cerebro de los conejos, de allí partió la i- dea de hacer vacunas que no contenían ese "factor encefalito génico". Los rusos consideran que la iniciación de los acci- dentes neuroparalíticos son debidos a los siguientes 3 facto res:

- a) A una proteína encefalitogénica como colágeno (an tígeno) presente en el cerebro adulto.
- b) A factores adicionales coadyuvantes.
- c) A la reactividad inmunológica de los individuos vacunados.

Desde entonces todos los científicos han estado de a cuerdo, que efectivamente es la Mielina (32-66-89-90-91-95- 98-106), la proteína causante de las complicaciones neuroló- gicas y que la reacción que se desarrolla en el ser humano es, como bien dice Karl Habel (52), un proceso de hipersensi- bilidad al tejido nervioso; o como lo explica Burrows (17), que los accidentes son una consecuencia en gran parte de una respuesta de isoimmunización contra antígeno específico de órgano.

MANIFESTACIONES CLINICO - PATOLOGICAS

Características Clínicas: Las manifestaciones clínicas se presentan a partir de la 7a. inyección o al terminar el tratamiento. Otros consideran que los primeros síntomas aparecían del 6° al 12° día (10-43-44-89-76), siendo más frecuente y corto el período en aquellas personas que han recibido vacunaciones privadas (20-52-125).

El cuadro clínico corresponde a la encefalomiелitis, que según Walton se observa entre los 7 a 11 días (11-88-119) durante el tratamiento. El inicio es brusco, cefalea, fiebre, vómitos y letargo, progresivamente aparece rigidez de la nuca, signos de irritación meníngea, a veces convulsiones por lo que el cuadro se puede considerar, como lo describe Gordon en 1935 (102), de una meningoencefalomiелitis. Posteriormente se notan signos de lesión medular con parálisis flácida, hemiplegia o cuadriplegia, ataxia. Cuando hay participación del tallo cerebral se manifiesta por nistagmos, parálisis oculares, estupor y coma (88), a veces las manifestaciones clínicas son de letargia, somnolencia, confusión, excitación y en un grado más avanzado estupor y coma (20-89-99-119-122).

En el lactante los síntomas se presentan como ataques convulsivos; pero por lo general en los niños menores de 15 años las reacciones post vacunales son menos intensas que el adulto en donde son verdaderamente dramáticas y tardan más tiempo en recuperarse.

Van Rooyen, describe los tipos característicos, haciendo referencia sobre el tiempo en que aparecen las complicaciones neurológicas y que es del 13 al 15 día del tratamiento antirrábico. Para seguir describiendo la clasificación antes mencionada; creo conveniente separar los distintos cuadros, pues es así como se presentan comúnmente estos accidentes.

El tiempo más raro pero a su vez el más severo es la parálisis ascendente tipo Landry que se presenta al final o

gresivamente va ascendiendo la parálisis hasta llegar a involucrar músculos gobernados por el bulbo. La mortalidad es aproximadamente del 30%. (102).

El tipo Dorsolumbar (99-102), es más frecuente y menos severo que el anterior y la lesión es una mielitis dorsolumbar. El cuadro comienza con fiebre de 38° C a 38.5° C., debilidad, parálisis de los miembros inferiores, las sensaciones táctiles se encuentran usualmente disminuido. La parálisis a veces progresa a los miembros superiores sin comprometer al bulbo (89-102). La mortalidad es baja 5%, con una recuperación casi total de los síntomas.

Con frecuencia se nota retención urinaria (122). La parálisis puede ser ascendente o transversa.

Tipo Neurítico: El nervio más afectado es el facial, luego oculomotor, glosa faringeo, o el vago. Comienza con fiebre.

La complicación más dramática, después del tipo de Landry es el tipo meningo-encefalomielítico, cuadro descrito por primera vez, por Gordon en 1935. El inicio es brusco con fiebre, cefalea, dolor de espalda, síntomas de irritación meníngea como rigidez de la nuca, signo de Kernig, Babinsky y reflejos aumentados, parálisis facial, trismo, nistagmos y estrabismo, abolición de reflejos profundos (87).

La recuperación también es ad integrum.

El L.C.R., se presenta hipertensa o normal, pleocitosis con predominio de linfocitos los cuales están aumentados y glucosa normal, (89) proteínas elevadas. (15-106).

En el E.E.G., se aprecian ondas difusas lentas de alto voltaje (44-20-29). En un estudio realizado por Gibbs (1961), comprobó, que el E.E.G., era un medio sensible de detectar grados variables subclínicos de encefalitis. En la fase aguda, los niños examinados, tuvieron ondas de 2 a 6 segundos y en los adultos ondas de 4 a 6 segundos.

El período de incapacidad de estas complicaciones es de 5 a 20 días, pero en ciertos casos puede prolongarse hasta 6 meses, como se verá más adelante en uno de nuestros casos.

Cuadro Patológico: El cuadro anatomopatológico que se causa con el tratamiento antirrábico, corresponde a la de una enfermedad desmielinizante y que se caracteriza por trastornos des

tructivos que afectan las vainas de mielina de las fibras nerviosas.

El proceso básico es la destrucción de las vainas de mielina que relativamente no afecta las células nerviosas, los cilindros ejes, ni las estructuras de sosten.

Se distingue de la encefalitis viral, aquí el ataque se dirige directamente hacia la célula en la post-vacunal existen focos diseminados de desmielinización, tanto en la sustancia gris como en la blanca, con presominio sobre la última.

Este cuadro anatomopatológico es el de una encefalomyelitis post-infecciosa, Ya en 1928, Perdrav, observó que los mismos cambios patológicos ocurren en las encefalitis post-vacinal, y en los accidentes neuroparalíticos de la rabia; (102) además se sabe que también aparece en la convalecencia del sarampión, rubeola, viruela, varicela, paroliditis cambiosa, (119).

Macroscópicos: Existe congestión vascular, tanto del cerebro como médula espinal, así como edema (14-101-119). En el tipo Landry, la médula es blanda, especialmente la parte dorsal baja y áreas lumbares y en donde la sustancia gris y blanca son indistinguibles.

Cuadro Microscópico: a) sustancia blanca:

a) Sustancia Blanca: La lesión fundamental es un infiltrado, centrado generalmente por una arteriola. Este infiltrado perivenoso está constituido por células neuroglíicas. Su tamaño es generalmente suficiente para ser visible a simple vista. Sus límites con el parenquima sano son bastante imprecisos. Alrededor de la vena que centra el infiltrado existe una pequeña zona de desmielinización (0.1 a 1 mm), donde los cilindros ejes están más o menos alterados (119). Por el contrario, la propia vena está poco modificada, presentando a veces una hinchazón de las células endoteliales.

Las lesiones predominan en la sustancia blanca hemisférica, siendo por lo general menos importantes a nivel del tronco cerebral, del cerebelo y de la médula (94). Ante todo el proceso está extendido a toda la red venosa; un manguito de infiltrado glial acompaña a esta vena y esta topografía especial de las lesiones explica realmente su predominio en la sustancia blanca (7-8). En efecto esta lesión no se debe a u

na afinidad por la sustancia blanca, sino simplemente a la disposición de la red venosa cerebral (10-19-20-101-106-119-122)

Van Bogaert en 1932 consideró como lesiones histopatológicas más frecuentes la gliosis (principalmente microgliosis) rápidamente desmielinizantes; perivasculitis (sobre todo perivenosa en la sustancia blanca y marginal).

b) Sustancia gris: Las formaciones grises también pueden ser afectadas por el proceso inflamatorio, pero tal lesión es la prolongación de los infiltrados perivenosos de la sustancia blanca, particularmente en los núcleos grises centrales.

Rasgos importantes, descrito por Pascualini (89), es que puede sobre agregarse a este cuadro patológico, trombosis y hemorragia, también perivasculares. Esto es interesante, cuando veamos las experiencias realizadas por Svet-Moldavskij, con respecto a los efectos que provocaba su vacuna antirrábica en el sistema nervioso central.

Las meninges muestran una desigual o difusa infiltración mononuclear, (14-10D).

#### TASES DE LA ENCEFALOMIEELITIS: (34)

1. Fasé inicial: Hay hiperemia del cerebro y meninges, con edema de la vaina de los vasos. La infiltración perivascular es extremadamente discreta y la mielina es normal.
2. Fase inflamatoria: Alrededor de las venas de la sustancia blanca existen manguitos linfoplasmocitarios (a veces con polinucleares) acompañados de una reacción micróglica en el parénquima vecino. No hay alteraciones de la mielina.
3. Fase de desmielinización: Es la fase más tardía. Los manguitos perivenosos son entonces puramente de naturaleza glial y alrededor se observa una zona de desmielinización. La alteración de los cilindro-ejes se puede observar tanto alteraciones graves de los axones, destruidos del mismo modo que la mielina, como una relativa integridad que da una disociación axono-mielínica, que recuerda la esclerosis en placas.

4. Fases Tardias: Desaparece la reacción inflamatoria primaria, formada por células hematogenas, mientras que las lesiones degenerativas mielino axonales es tán en plena extensión. Las zonas de desmielinización que rodean a cada foco perivenoso se extienden y confluyen, formando amplias zonas límites irregulares e imprecisos.

En ciertos casos se percibe un comienzo de organización cicatrizal, en forma de proliferación ostiocito-fibrilar. Estas lesiones se observan con igual o menor intensidad en la médula.

Las zonas de desmielinización pueden ser reconocidas en cortes coloreados con hematoxilina-eosina y mejor aún con el colorante de Wergert. (7-8)

Idénticos cambios patológicos se han producido en animales de experimentación, al inyectarles suspensión de tejido nervioso.



CAPITULO IV

VACUNAS ANTIRRABICAS. EVOLUCION HISTORICA

Se revisará las modificaciones que se han ido introduciendo desde las primeras vacunaciones hasta las técnicas más modernas en que el virus es inactivado por agentes que producen vacunas de más valor inmunizante, así como los avances más recientes en la búsqueda de una vacuna que puede brindar los márgenes más elevados de seguridad y no provoque reacciones alérgicas las cuales puedan conducir a los indeseables accidentes neurológicos.

Estamos a 81 años de las primeras inoculaciones en el hombre iniciadas por Pasteur el 6 de Julio de 1885, a pesar del gran tiempo transcurrido, esta cuestión continúa siendo objeto de nuevas investigaciones y de atención por parte de las autoridades sanitarias.

La Organización Mundial de la Salud, reconoció la importancia actual del problema cuando decidió crear un comité de Expertos en rabia, que se reúne periódicamente y llevan a la práctica las modificaciones técnicas y las conclusiones que la experiencia aconseja, como más eficaces en las actividades sanitarias.

I. PASTEUR Y SU VACUNA:

Desde 1882, se había aislado la primera cepa que serviría años más tarde, para salvar una vida humana (11-34-58-75 78).

Posteriormente en 1884, Pasteur, Chamberlain y Roux, reportaron que habían vacunado a 23 perros contra la rabia. Esto sirvió para que Pasteur en 1885, experimentará en José Meister, un niño de 9 años, que fue mordido por perro rabioso y que le ocasionó múltiples heridas en brazo y tronco. El accidente fue el 4 de Julio y el niño se presentó al gran sabio hasta el 6 de Julio, fecha históricas en los anales de la vacunación. Pasteur había puesto a desecar varias médulas dentro de campanas individuales y agregado potasa caustica como absorbente, comenzó con las médulas que habían sido desecadas hacia 14 días y las aplicó subcutáneamente en el abdomen(102). Llegó hasta aplicarle médula de un día; el niño sobrevivió y más tarde fue concerge del Instituto de Pasteur, sin embargo

años más tarde se suicidaba (58).

Continuó otra serie de éxitos con la vacuna y así fué como trató su segundo caso el 20 de Octubre de 1885. Ya para Febrero de 1886 Pasteur, reportó 35 tratamientos. Para el 31 de Octubre de 1886 se habían vacunado (102).

La vacuna se prepara de virus fijo que se inyecta intracerebralmente en conejos 0.1 cc., éste muere al 6 o 7 días. Se extrae la médula y se suspende dentro de una campana en la cual hay potasa, que va extraer el agua de la misma y se deja el tiempo que se desee, de esa forma pierde su virulencia pero no su antigenicidad. Actualmente la cepa, tiene una titulación que indica que el virus fijo diluido al 1:15,000 mata 6 de 7 conejos, diluido al 1:16,000, mata a 5 de cada 10 conejos hasta llegar a la dilución de 1:18,000 que nunca produce la muerte. Desde 1952 la cepa sólo se pesa una vez al mes. Para el 1° de Junio de 1953, la cepa había experimentado 1908 fases desde que se aisló (81).

Inquietudes comenzaron a surgir entre los investigadores y es así como Hoegyes, en 1887 (34), redujo la virulencia del virus fijo por dilución, por inyecciones sucesivas, de 1:100 a 1:1,000 dilución de 1% de suspensión de virus fijo de virulencia total. Se usó en Bulgaria, Estambul, y Madrid(102).

Aunque el procedimiento clásico de Pasteur pasó la prueba, no sin antes hacer frente a innumerables antagonismos sobre todo de Dolan 1886 y Spitzza 1886, su descubrimiento tuvo las más significativas repercusiones mundiales, iniciándose en Gran Bretaña 1887. En muchos detalles importantes el problema evolucionó y es el estudio de esta evolución el que trataremos de explicar para demostrar las etapas recorridas por el laboratorio en el perfeccionamiento del procedimiento original y esclarecer puntos que sólo el tiempo y el trabajo podrían demostrar.

## II. FERMI Y SEMPLE:

La primera alteración en la vacunación antirrábica fué resultado de los trabajos de Fermi y Semple iniciados a principios de siglo.

Fermi, comprobó que la adición de 1% de ácido fénico a una emulsión de virus fijo, en cerebro de conejo, tenía la

propiedad de atenuar y hasta inactivar su valor inmunizante (34-78-93-114). En realidad el tratamiento del virus por un agente químico y el uso del cerebro en vez de la médula representan dos modificaciones importantes y lógicas en la rutina del trabajo.

La vacuna de Ferni que apareció en 1908, se incubaba a 22° C durante 24 horas (11-56). Más tarde en 1911 en la India, Semple modificó el método anterior. (63-78-93). Aquí utilizó una suspensión de cerebro al 5% en 0.5% de fenol, incubada a 37° C durante 24 horas. Desde entonces se ha usado ampliamente en todo el mundo.

Las modificaciones a este método más sobresalientes fueron la de Stuart y Krikorian en 1925, en la cual la emulsión de cerebro era al 2% inactivada con Fenol al 1% incubándose a 37° C durante 24 horas. Esto se usó mucho en Palestina. (102)

El procedimiento de Ferni y Semple, encontró al principio gran oposición pero finalmente fue aceptado universalmente (3-29-81-84-126).

Entre las razones que explican la superioridad de las vacunas fenicadas sobre la médula, debemos examinar la frecuencia de los accidentes neuroparalíticos. Mc. Kendrick lo demuestra así: (56-99) 152,899 personas tratadas con vacuna a base de médula la frecuencia fue de 1:3389.

De 488.795 tratadas 1 por 8887 sufrieron accidente.

Las ventajas de las vacunas fenolizadas son: (Renlinger y Bailly en 1936) (99-102).

1. Fácil preparación en el laboratorio, con mínimo de aparatos.
2. Se puede usar cerebro de perro u oveja.
3. La potencia antigénica es conservada por varios meses.
4. Es fácil de esterilizar.
5. La vacuna es fácilmente transportada y el tratamiento descentralizado.
6. La puede emplear cualquier médico sin técnicos especiales.
7. Produce un mínimo de accidentes neurológicos.
8. Se puede medir el valor antigénico como medida de rutina.

Largo y estéril sería comenzar en detalle los métodos empleados y las modificaciones que desde Semple se han hecho, por eso sólo enumeraré los métodos y vacunas más comúnmente usadas en el mundo, hasta 1940, en el cual Leachy Johnson, hicieron grandes descubrimientos para obtener nuevas y mejores vacunas.

#### VACUNAS DE VIRUS MUERTO:

Inactivadas con Fenol, eter o calor; Método de Hempt inactiva con eter (123).

#### VACUNAS CON VIRUS VIVO

1. Método de Pasteur y Calmette
2. Método de las diluciones de Hoegyes.
3. Método de Pontoni.
4. Dilución más, en casos severos, método de Alivastos.
5. Método original de Fermi.

#### VACUNAS CON VIRUS CALENTADOS

1. Método de Babés.

#### OTRAS VACUNAS

1. Método original de Fermi.
2. Serovacuna de Fermi.
3. Vacuna de Fermi más, en casos severos, método de Alivastos.

#### VACUNAS MENOS USADAS.

#### VIRUS VIRULENTOS:

1. Método de Ferran (1888), usa virus virulentos del bulbo en agua.
2. Krasnitski (1902): El Virus se filtra y diluye calentándolo a 37° C.
3. Método de Proescher (1909-11), El cerebro de conejo se preserva en la superficie de 50% de glicerol-agar.
4. Método de Harris (1912-13); El virus se preserva congelando el cerebro en CO<sub>2</sub> en vacuo a -18° C. Se usó en New Orleans por 6 años.
5. Método de Cuning (1914): Es vacuna dializable. Los conejos resisten a 8 MD de virus fijo inyectado intracerebralmente.
6. Método de Phillips (1922): Es una suspensión de virus fijo en glicerol (33).
7. Método de Marie (1927): Vacuna mezclada de virus fijo con suero antirrábico (93).

#### VACUNAS CON VIRUS MUERTO

1. Método Formol (1914). Cuning mostró porque el formaldehído al 0.08% destruye a los virus en 2 horas, así nació su va-

2. Método de Seller (1933): La vacuna se diluyó, glicerolada, y fenolizada.

3. Vacuna purificada de Kaiser (1943) Vacuna tratada con eter.

~~Después de agotadas las posibilidades de explorar el ce~~  
rebro como fuente de virus, para aumentar el rendimiento de las vacunas, se investigó el empleo de otros agentes inactivantes del virus a partir de 1937 y los estudios comparados hicieron posibles la producción de vacunas, en que el valor antigénico era superior al de las vacunas fenicadas.

En este sentido, la destrucción de la virulencia por los rayos ultravioleta, fué el primer procedimiento que proporcionó una solución mejor (54). El asunto fué iniciado con los experimentos de Hodes, Webster y Lavin (1937) y continuado por Webster y Casals (121), que demostraron la eficacia de la nueva técnica de vacunación, comparada con la inoculación del virus de la calle que mata el 84% de los perros no vacunados y sólo el 3% de los vacunados.

#### VIRUS AVIANIZADO EN LA VACUNACION CONTRA LA RABIA

Las tentativas de cultivo del virus en embrión de pollo, data de varios años sin que se hubieran llevado más adelante (27-70-72). Koprowski y Cox estudiaron la adaptación de varias cepas del virus en embrión por medio de inoculaciones en el saco vitelino y en la cavidad alantoidea (34-39-63-69-114). Trataron de determinar las condiciones optimas para la propagación del virus en el embrión y las posibles alteraciones en la patogenicidad del virus adaptado, para animales de laboratorio (107) Cuatro cepas de virus fueron estudiadas, pero los únicos resultados de interés desde el punto de vista antigénico, se lograron con la cepa Flury. Esta cepa fué aislada por Leach y Johnson en 1940, del cerebro de una niña que fué lamida en la mucosa de la vagina (56) por perro rabioso. Este virus había sido pasado 136 veces por el cerebro de pollos de un día de nacidos (17). En 1948 Koprowski y Cox, adaptaron la cepa a que creciera en enbriones de pollo, pero antes tuvieron que afectar 2 pasajes en cerebro de los pollitos (34-39-70). Conforme iban pasando la cepa por los embriones notaban que perdía su virulencia y entre el pasaje 40-50 pierde su virulencia y se le llamó Lep (Low egg Passage), Flury y así se pudo vacunar a conejos y perros (63-118). Más tarde se encontró que entre los pasajes 187 a 210 se obtenía menos virulencia para el ratón adulto se le llamó H.E.P

Flury (Hig egg Passage) (82-118), y por recomendación de Fox, Koprowski y el comité de expertos en rabia en 1955, se comenzó a usar la L.E.P. y H.E.P. Flury en el hombre (53), Sin embargo se encontró que estas vacunas provocaban bajos niveles de anticuerpos. (Fox 1957) y que para elevar estos niveles se necesitaba que la dosis se aumentará francamente con el consiguiente riesgo (39), Uno de los grandes inconvenientes de esta vacuna, es que en los embriones de pollo ocurre con mucha frecuencia, infecciones con virus de la linfomatosis, hecho descrito por primera vez por Burmeister y Waters en 1955 y luego Burmeister en 1957 (115). Además hay amplio espectro de patogenicidad de algunos maníferos a algunos virus oncogénicos avia-rios (115).

Se ha estudiado que el título de anticuerpos en sangre aumenta ostensiblemente, cuando la persona ha sido vacunada en otras ocasiones (54). Por lo que se usó la H.E.P. Flury como vacuna de refuerzo en casos profilácticos.

Esta vacuna se ha estudiado bajo todos sus aspectos, con el fin de que pueda servir mejor al hombre; así fué como G.R. Sharpless (1957) (111), notó que la pobre respuesta antigénica se debía al exceso de tejido embrionario, y para evitar esto se centrifugó y la respuesta fué mayor, se evitan así las reacciones locales.

Fox, Koprowski y Conwell en 1957 (39), efectuaron uno de los estudios más recientes para demostrar o intentar la adaptación de la vacuna H.E.P. Flury al hombre y se inmunizó a 387 personas y se comprobó que no provocaba accidentes neurológicos, pero que poseía baja potencia antigénica, porque tiene pequeño contenido de antígeno viral. Se ha probado el virus H.E.P. Flury en más de 1000 personas a las que se administró la vacuna intradérmica o intramuscular, sin tener reacción.

En 1962 se empleó por primera vez la vacuna H.E.P. Flury en humanos, para lo cual Ruesgogger (1962), combinaron la H.E.P. Flury con hidróxido de aluminio y se comprobó que la vacuna no producía reacciones encefalogénicas, pero el título de anticuerpos neutralizantes del virus de la calle no era alto. Sin embargo el estímulo antigénico y la inmunización se logró en el

951 de los casos tratados (103-104). Se ha logrado determinar el apareamiento de anticuerpos en el ser humano y fué de 10 a 15 días de la vacunación y después de una dosis de refuerzo este aumento era más notable.

La efectividad del procedimiento de vacunación empleado en las pruebas en personas, se ha determinado en el suero de la sangre de sujetos vacunados buscando la sustancia neutralizante de virus.(71)

Johnson (1965) (18-61-62) recomienda la H.E.P. Flury para tratamientos profilácticos de personas expuestas a riesgos de la enfermedad, pues en mordeduras graves no confiere protección.

Se ha visto que la vacuna de virus vivo tipo Flury L.E.P. es superior a la vacuna de Semple, para la inmunización de perros (Koprowski y Baek, 1952; Tierkel y Col., en 1953) El virus L.E.P. Flury se ha empleado en gran escala en perros y no hay pruebas de reacciones de parálisis por sensibilización de tejido nervioso en embrión de pollo (60-62).

La inoculación de ratones, caballos, perros y ganado vacuno con virus H.E.P. Flury produce inmunidad a la infección con virus de la calle. El grado de protección de este virus en terneros era el mismo.

#### VACUNA DE EMBRION DE PATO

Llegamos a una etapa de grandes progresos en la búsqueda de mejores medios, técnicos y procedimientos, para producir vacunas antirrábicas.

Fué Powell & Culbertson en 1950 quienes comenzaron a cultivar virus en embriones de pato empleando la cepa N.I.H. (National Institute Health) durante 14 días entre 35° a 36° C. y se obtuvo titulaciones de anticuerpos a una dilución de  $10^{-5}$  (26-97).

Mac Farlane & Culbertson, demostraron en 1954 que los embriones de pato carecen o están casi exentos del "factor paralítico" presente en el tejido nervioso, pues compararon la vacuna de embrión de pato con la Semple y obtuvieron de 83 cerdos vacunados, sólo 2 o sea el 2.4% presentaron parálisis ascendente y de 24 vacunados con vacuna Semple 21 o sea el 87.5% desarrollaron encefalomielititis (74). Como se vió anteriormen

te se implica a la mielina como la responsable de estos accidentes; se ha demostrado que en los embriones de pato casi no hay mielina. (113-98-95-90-66-65-25)

Fue la Eli Lilly & Co. (32), la que patrocinó estas investigaciones en sus laboratorios, allí la antigenicidad de la vacuna fué testificada en animales de experimentación, llenando los requisitos del N.I.H. El lote que se empleó era de un año. En los sujetos a los cuales se les puso vacuna no desarrollaron síntomas generales, sólo locales (90).

Se demostró (Powell) et al) que la vacuna, tenía un grado de actividad en los conejos suficiente para causar, en ellos resistencia a dosis fatales de virus de la calle inyectado intracerebralmente.(96)

Antiguamente se inactivaba, 1955 por Powell, con mertiolate al 1:10,000 (65).

Peck en 1956 realizó estudios para determinar la concentración de betapropiolactona necesaria para inactivar al virus y se encontró que la concentración ideal era de 1X4,000, sin perder su poder antigénico (91).

La vacuna se prepara por el método de Powell, Culbertson modificado por medio de la adición de B. propiolactona y a nortiguadores adecuados.(32).

D. Dean et al, determinó que la vacuna de embrión de pato no pasaba las pruebas de pruebas de potencia de M.I.H. así como el test de Habel, como lo hacía la vacuna de Semple, sin embargo, dice que puede ser mejorada, por el aumento de la cantidad de tejido presente (28-29). Este problema ha sido co rregido y la vacuna pasa todos los test de potencia. Más tarde el mismo Donald Dean en 1963, dice que es la vacuna más usada en Estados Unidos de Norteamérica, con virus inactivados con beta-propiolactona (126-32-38-91-95). Las pruebas y dosis son las mismas que la de tejido nervioso, es más segura y más libre de factor neuromuscular.

Por su magnífica seguridad y potencia fué lanzada al comercio en 1958 (64-98-73), y desde entonces son mínimos los casos de complicación neurológica que ha causado con su administración (35-21). En 1962 (98) se reportó el primer accidente en un paciente de 32 años, que fué mordido el 15 de Abril

de ese año y hasta el 21 de Abril se le aplicó la primera inyección. A la 6a, dosis notó inchazón y enrojecimiento en el lugar de inoculación, pero a la 13 inyección notó debilidad de las extremidades inferiores, fiebre (76), Al otro día desarrolló incontinencia urinaria y fecal, parálisis flácida. Babinsky positivo. A los 4 meses (Agosto) se recuperó totalmente, fué catalogada como mielitis dorso-lumbar.

Su estímulo antigénico es mayor cuando se aplica en la cara anterior del antebrazo e intradermicamente (Schnurpenberger et al) (92-109). Y ésta respuesta era aún mayor cuando se aplicaba en booster, a los 6 meses, después de haber vacunado con sólo 3 dosis anteriormente.

Su efectividad se ha demostrado encefalograficamente pués, en un estudio efectuado por Gibbs en 1961 (64), se comparó la vacuna Semple con la de embrión de pato, en lo relacionado con las alteraciones que provocan en el encefalo y que sólo son captadas por el E.E.G. y se encontró que cuando se inmuniza con vacuna Semple los 10 pacientes, de 6 a 9 mostraron ondas lentas y cortas de actividad iguales a las observadas en aquellos, en las cuales habían presentado síntomas neurológicos. Las ondas son de 2 a 6 segundos en los niños y de 4 a 6 segundos en el adulto; cuando se vacunó con vacuna de embrión de pato, de los 22 pacientes ninguno desarrolló E.E.G. anormal. Se concluyó que la vacuna de embrión de pato provoca menos desordenes neurológicos que aquellas que crecen en tejido nervioso (127).

Desde entonces sólo se han reportado eritema, prurito, induración, escalofrios, fiebre y mal estar general y como signo importante la adenopatía regional dolorosa (65-66-90-91).

Los últimos reportes sobre el uso de esta vacuna indican es la menos apta para inducir sensibilidad (46-83-110-117). Y que cuando se produce es mínima sin gran riesgo para el paciente (45). Esto ha hecho que en varios países de América, entre ellos Guatemala, comiencen a utilizarla.

#### VACUNA DE RANTON LACTANTE

Entraré a describir uno de los métodos más espectaculares en la búsqueda de la vacuna ideal para inmunizar contra la rabia y que más esperanzas está dando en América Latina, :

Europa y Asia. Pocas son las informaciones que obtuve al respecto pero se comprenderá, del porqué de su interés y de los beneficios que traerá al género humano en el afán de salvarse de una de las enfermedades más mortales o incurables.

Los primeros intentos que se hicieron en base experimental, se remonta hacia los años de 1946-1947, durante los cuales Kabat, Wolf y Bezer, inocularon conejos con suspensiones de tejido pulmonar o conejo fetal que estaba libre de mielina y no se produjo ninguna reacción indeseable (102), en esos años se estaba forjando una bella realidad, la cual se cristalizó años más tarde.

En 1955 simultaneamente dos investigadores, en puntos diametralmente opuestos en el globo terrestre, iniciaron estudios experimentales es ratón lactante para obtener una vacuna, para inmunizar contra la rabia; estos eran Fuenzalida (Chile) (40-41), y Svet Moldawskij, et al (Rusia) (115), iniciaron estudios experimentales, tomando en cuenta que se habia señalado a la mielina como la causante de las reacciones neurológicas,

Esta vacuna nació de la necesidad de crear un material capaz de inmunizar y a la vez de no producir reacciones indeseables.

Svet Moldawskij, et al, vieron que las sustancias encefalolitogénicas del tejido cerebral es muy estable frente a los agentes químicos, altas temperaturas, autoclave, ultrasonido, fermentos y otros productos lo que condiciona enormes dificultades para la preparación de vacunas no alergizantes o sea vacunas que no provoquen complicaciones neurológicas post-vacunales.

Dice este investigador que los esfuerzos para eliminar de las vacunas las sustancias encefalolitogénicas o por el procedimiento con sulfato de protamina, han resultado positivos en las condiciones experimentales, pero no han encontrado uso práctico.

Desde 1955, los investigadores rusos están preparando una vacuna antirrábica no alérgica, el que se basa en la utilización del hecho del desarrollo paulatino de la sustancia encefalolitogénica en la encogénesis.

Al principio la preparaba en cerebro de conejo recién nacido, en él hasta 6° día de su vida tiene poca encefalitoge-

20  
nicidad. Posteriormente vieron que el mejor medio para la preparación de las vacunas no alérgicas contra las infecciones por virus neurotropos, es el cerebro completamente no encefalitogénico de ratones y especialmente de ratas blancas lactantes.

En ese mismo año Fuenzalida, demostró también que del cerebro de ratón recién nacido puede obtenerse una cantidad de virus 100 veces mayor al título obtenido en el cerebro del conejo, de esta forma se puede inyectar una menor cantidad de vacuna y por lo tanto menor serán las posibilidades de accidentes neurológicos.

Fuenzalida y Palacios, demostraron y llegaron a la conclusión de que su vacuna protege, en las pruebas habituales de potencia, en mayor grado que las elaboradas con material cerebral de conejo.

Notaron que el alto grado de potencia inmunizante, permite disminuir en ellas la cantidad de tejido nervioso, manteniendo en forma satisfactoria su capacidad para inmunizar.

El hecho que el tejido nervioso incorporado en otra vacuna provenga de un mamífero lactante, elimina en ellas la presencia de sustancias encefalitogénicas.

Esta vacuna está siendo usada ampliamente en U.R.S.S., y gran número de países de Sudamérica, entre ellos: Argentina, Perú, Uruguay, Venezuela, y Chile. En estos países se ha visto que la incidencia de accidentes neuroparalíticos es de 0.01% de la población vacunada. En un principio se inactivó con fenol, pero Tuiseva (1963), la inactivó con propiolactona.

En los estudios experimentales que realizaron Svet-Moldavskij y Kriegshaber, en 1963 demostraron que las vacunas tienen una actividad tromboplástica más baja que las otras vacunas esto significa que la coagulabilidad de la sangre casi no se altera al inyectar la sustancia contenida en la vacuna, y no como sucede al aplicar vacuna de tejido cerebral adulto. Esto es de suma importancia, pues como vimos en el capítulo referente al cuadro anatomopatológico, que presentan las personas fallecidas o animales de experimentación al aplicarles la vacuna de tejido cerebral, se encontraba trombosis y hemorragia perivascular, explicándose ese fenómeno por la actitud tromboplástica tan aumentada de esas vacunas.

Creo conveniente hacer un resumen de los principales pasos que se llevan a cabo , para elaborar esta vacuna libre de alergenos (115).

1. Pasajes usuales de la cepa Pasteur de virus fijo en conejo.
2. Selección de las ratas blancas embarazadas y preparación de los recién nacidos.
3. Inoculación de los lactantes con el virus fijo de la rabia.
4. Autopsia de las ratas blancas moribundas, cosecha de los cerebros y prueba de esterilidad.
5. Homogenicidad de los cerebros desecados.
6. Inactivación de la suspensión homogenizada de los cerebros que contienen el virus por beta-propiolactona o solución fisiológica fenolizada a 20° C.
7. Embotellamiento y control final, vacuna líquida embotellada. liofilización y control final.

El título del virus en el cerebro de las ratas blancas es bastante alto  $10^{-6}$  DL 50/0.03 c.c., sin adaptación alguna previa del virus a estos lactantes. Posteriormente se lograron títulos más elevados como de  $10^{-7.7}$  y se vió que cuando expiró la fecha de seguridad (5meses) habia alta inmunogenicidad con un indice protector sobre 1000.

La vacuna de Fuenzalida se prepara en ratones lactantes de 4-5 días de vida, por via intracerebral con virus fijo a una dilución de  $10^{-3}$ , se les sacrifica a los 7 dias con eter, luego se extrae el cerebro y se lleva a la dilución de 5%, luego se irradia con luz ultravioleta, para luego diluirla a 1%, momento en que se agrega ácido fénico o merthilato entre 1x1000 y 1x10000 Para probar su esterilidad se inoculan intracerebralmente 16 ratones con 0.03 c.c. y a los lactantes con 0.01 cc., todos deberán permanecer vivos.(59).

Sobre ésto habrá discusión particular para aclararlo, pues uno y otro defederán sus puntos de vista y será el tiempo y las posibilidades de investigación los que determinen quien tiene la razón. Pero un hecho importante es que ambas vacunas son un avance sin precedentes en la historia y evolución de las vacunas antirrábicas. Con respecto a las reacciones que se han observado con el sitio de inyección manifestada por dolor, prurito, exantema máculo-popular que desaparecen en 48 hrs; la cefalea, fiebre ocurre en memos del 3%. Por último, como dato de importancia diré que la vacuna antirrábica aumenta la frecuencia de la esclerose

sis multiple y que con esta vacuna no encefalitogénica, disminuye el riesgo.

Desde que fué lanzada al comercio, hasta 1965 se ha producido más de 1500 litros y más de 12000 personas se les ha vacunado sin presentar accidentes neurológicos.

Esta vacuna se elabora en algunos países de Asia y Europa y esta representando la solución de los accidentes neuroparalíticos provocados por otras vacunas de tejido nervioso. Aún no se ha valorado esta clase de vacuna en relación con la de embrión de pato, para decir cual de las dos ofrece mayores ventajas. Posteriormente hablaré de las beneficios é inconveniencias para elaborarlas en Guatemala.

Para la elaboración de la vacuna de ratón lactante se aprovechan las ratas que tienen de 6 a 8 días de vida, desechando las de mayor edad. El peso del cerebro de cada una es de 0.5 a 0.6 grs. La rata llega a tener de 5 a 12 ratitas, con lo cual se puede preparar la misma cantidad de vacuna que la obtenida de un conejo adulto.

Según los investigadores rusos, los ratones empleados por los chilenos, son económicamente menos ventajosos ya que se necesitan más, y las sustancias encefalitogénicas aparecen antes que en las ratas.

En ambos casos siempre se utilizan varias veces la misma rata madre, con lo cual hay una notable economía en su producción.

#### VACUNAS DE TEJIDO NO CEREBRAL

Por último mencionaré un nuevo tipo de vacuna que se esta experimentando en los Laboratorios de Investigaciones Médicas de la Universidad de Connaught de Toronto, Canada. Como esta en la fase experimental aún no se tienen datos definitivos, pero se visualizan grandes esperanzas de que llegue ha hacer la vacuna ideal, para proteger a las personas expuestas al riesgo de contraer la rabia y evitar las complicaciones indeseables.

Fué Kissling en 1958, (67) el primero en proponer el cultivo del virus rábico en células de tejido no neural, como son los riñones de Hamster. Posteriormente Kaplan, Forsek y Koprosky, luego Fense, quienes reportaron tal posibilidad con buenos resultados.(2)

Kisslin (67), empleó suspensiones de células de riñon de

riñón de hamster, usando cepas C.F.W., y C.V.S., no se observaron cambios citopatogénicos en los tejidos que sirvieron de cultivo. Cuando se empleó virus de la calle, los títulos DL. 50 fueron más altos, que cuando se empleó virus fijo y que en el 5 pasaje el título DL. 50 fué de 4 y en 6°, fué de 4.5, se vió que los virus se multiplicarón más que en el sistema nervioso.

En 1963, nuevamente Kissling (68), resultó la importancia que tiene esta vacuna al decir que no contiene tejido nervioso y notó el crecimiento más activo del virus: la vacuna se inactiva con formalina.

Abelseth en 1964, reporta que en un período más corto de tiempo se obtuvo un título máximo de anticuerpos, y fué a los 7 días y continuó hasta los 21 días. El título fué sobre  $10^{-6}$  que se obtuvo con 0.03 c.c. (1-2).

Los laboratorios Connaught (22-23-24), llevan tres años trabajando al respecto. La cepa que usan la denominan ERA, y se obtuvo inoculando e incubando, virus vivo en huevos de pollos y pasados 35 veces en riñón de puerco.

Las características de esta vacuna son:

1. La primera vacuna con virus vivo cultivada en tejido no nerviosos.
2. La vacuna es producida en células de riñón de puerco obtenidos por cesarea y libres de otros agentes.
3. La vacuna es baja en contenido proteido reduciéndose a sí las reacciones.
4. La dosis es de 2 c.c.
5. La vacuna es segura para: a) Perros, b) Gatos, c) Ovejas, d) Ganado Vacuno, e) Caballos.
6. Los estudios indican alta protección, aún diluida.

Esta vacuna ya se menciona en el 50 reporte del comité de Expertos en rabia de 1966, pero consideran que deben seguir experimentando.

En opiniones de eminente Consultor de la OMS, Radicado en Guatemala, me expuso que el futuro de la protección antirrábica estaba, precisamente en la vacuna cultivada en tejido no nervioso, En mi opinión creo que así será, pues de esa forma se evita, aún más las sustancias extrañas sensibilizantes, que como vemos, provocan los accidentes neurológicos.

CAPITULO VI

MATERIAL Y METODO

Para el presente trabajo se revisaron las historias clínicas de casos sospechosos o sugestivos de complicación neurológica consecutiva al tratamiento antirrábico en los hospitales General, Roosevelt, Centro N°. 1 de Traumatología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comprendidos entre los años de 1958 a 1966.

Se revisaron también los archivos del Centro de Salud N° 1 y Sanidad Pública, en donde se obtuvieron los datos de personas mordidas y vacunadas durante esos años. Se incluyó un caso reportado desde el Quiché, vacunado en el Centro de Salud de ese lugar y recluido posteriormente en el Hospital de dicho Departamento.

En total se encontrarón ocho casos, de los cuales siete presentaron síntomas y signos definidos de trastornos neurológicos y uno que se descartó de la casuística, pero el cual se describirá por tener el antecedente de haber sido vacunado, y que presentó síntomas de Encefalitis días más tarde, pero no tiene estudio completo.

Se sacó la frecuencia de las complicaciones, tomando para el efecto estadísticas de Sanidad Pública.

Esta frecuencia se buscó relacionando el número de personas que recibieron más de una vacuna, entre el número de personas que sufrieron esta complicación.

El criterio empleado para clasificar los casos fué buscar los síntomas y signos característicos de las complicaciones más frecuentes, así, para la mielitis dorso-lumbar:

- a) Inicio progresivo.
- b) Ardor en las extremidades afectadas.
- c) Mialgias en extremidades afectadas o dorso-lumbares
- d) Hiperreflexia.
- e) Arreflexia.
- f) Paresias.
- g) Parálisis.

h) Trastornos urinarios:

1. Incontinencia
2. Retención.

MENINGOENCEFALITIS

- a) Inicio brusco
- b) Fiebre
- c) Cefalea
- d) Somnolencia
- e) Vómitos
- f) Cambios mentales
- g) Convulsiones
- h) Rigidez cuello
- i) Babinski
- j) Kernig
- k) Brudzinski

En el líquido Cefalorraquideo

- a) Presión normal o discretamente elevada
- b) Células elevadas.
- c) Linfocitos elevados.
- d) Glucosa normal o elevada.
- e) Proteínas normales o elevadas.



CAPITULO VII  
PRESENTACION DE LOS CASOS

CASO CLINICO N° 1

J.A.O.D., 41 años de edad, sexo masculino. Historia Clínica 433-58 del Centro N° 1 de Traumatología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Paciente fué mordido en la mano derecha por perro callejero el 20 de Julio de 1958, y vacunado al día siguiente con vacuna tipo Semple, en el Abdomen. Durante la sexta inyección comenzó a sentir parestesias en ambos pies, veinticuatro horas después ascendió hasta las caderas. No se suspendió el tratamiento y en la décima dosis presento retención urinaria y fecal, dolor de espalda y pocas horas después, parálisis flácida en ambos miembros inferiores. Fué hospitalizado ese mismo día.

El examen neurológico demostró: Parálisis flácida de miembros inferiores, reflejos osteotendinosos abolidos, sensibilidad dolorosa disminuida, no habia signos de Babinski, Kernig ni Brudzinski.

El liquido cefalorraquídeo mostró una presión de 21.5 Cm. de agua, Proteínas 50 Mgr.%, glucosa 92 Mgr. %, y 190 células por mm<sup>3</sup> a expensas de linfocitos.

Se le diagnosticó como una MIELITIS DORSO-LUMBAR A las cuarenta y ocho horas de su ingreso se le administró 70 unidades de A.C.T.H. durante siete días acompañado de fisioterapia.

La recuperación fué lenta y gracias a la fisioterapia esta se hizo más rápidamente; hasta los cinco meses después pudo trabajar.

CASO CLINICO N° 2

M.de J.C.R., 49 años, sexo masculino. Historia Clínica 42-796- del Hospital Roosevelt.

Paciente fué mordido en la pierna derecha por perro callejero, el 18 de Abril de 1959; iniciando la vacunación el 23 del mismo mes, con vacuna tipo Semple modificada, en el abdomen sin presentar molestias. A las 72 horas de la 14a dosis, comenzo con mal estar general, dolor de espalda, fiebre, cefalea frontal discreta y sobre todo pérdida de la fuerza muscular y dolor en los miembros inferiores. Al día siguiente las molestias ascendieron hasta los miembros superiores, siendo difícil sostenerse de pie, sin presentar trastornos urinarios y fecales, por lo cual fué ingresado al hospital.

3 El examen neurológico demostró: cuadriplegía, reflejos osteotendinosos abolidos así como el tono muscular, insensibilidad dolorosa aumentada, sensibilidad epicrítica y protopática conservadas, No signo de Babinski, Kernig o Brudzinski.

El líquido cefalorraquídeo mostró una presión de 12 cm. de agua, Proteínas 57 mgr. %, Glucosa 78 mgr. %, células 7, cultivo estéril a las 72 horas.

El diagnóstico fué de una MIELITIS ASCENDENTE TIPO LANDRY.

Desde su ingreso se le trató con antibióticos, sin A.C.T.H. La evolución fué dramática, pues a los tres días de su ingreso presentó dificultades respiratorias por lo que se le colocó en pulmón de A-cero y efectuó traqueostomía, sin presentar trastornos de la deglución pero sí de la defecación. Se instituyó fisioterapia con lo cual mejoró parcialmente; dos meses después aún presentaba cuadriplegia, siendo remitido al Centro de Rehabilitación para su tratamiento final.

### CASO CLINICO N° 3

A.I.E.R., 24 años de edad, sexo femenino. Historia clínica del Hospital General 21279-65.

La paciente fué lamida en la mano, por perro callejero, presuntamente rabioso el 4 de Septiembre de 1965, por lo que consultó el Centro de Salud N° 1, recibiendo catorce dosis de vacuna antirrábica de tejido nervioso irradiado con luz ultravioleta, sin mayores molestias en región deltoidea derecha. A las cuarenta y ocho horas de la última inyección apareció eritema y ardor local en el sitio de la vacunación. Veinticuatro horas después comenzó a sentir debilidad muscular progresiva que fué ascendiendo desde el pie derecho al muslo, acompañado de sensación de quemadura y con parestesias; diez y ocho horas después los síntomas se instalaron en ambos miembros inferiores; casi al mismo tiempo presentó dificultad para la micción y defecación. La paresia ascendió hasta el tercio medio del tronco; ahora acompañado de parestesias en los miembros superiores, sin pérdida de la fuerza muscular.

Al examen físico se encontró una paciente afebril, conciente. El examen neurológico demostró, parálisis flácida de miembros inferiores, reflejos osteotendinosos y sensibilidad profunda ausente en miembros inferiores. Sensibilidad térmica abolida en esa región. No había Babinski, Kernig ni Brudzinski.

El líquido cefalorraquídeo demostró presión de 21 cm de agua, 163 cel. a expensas de linfocitos, glucosa 90 mgr. %, proteínas 51 mgr. %, cultivo es téril. (Este dato fué obtenido de la Maternidad del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, don de llegó la paciente por primera vez)

El diagnóstico fué una MIELITIS DORSO-LUMBAR. A su ingreso a la maternidad del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, es decir setenta y dos horas después de comenzar con sus síntomas se le administró 80 unidades de A.C.T.H., durante tres días posteriormente en el Hospital General, se le administró Medrol. FISIOTERAPIA, desde Noviembre. La recuperación fué lenta y tormentosa ya que siete meses después (Abril de 1966) aún persistía moderada incontinencia urinaria, y padecía de ambos miembros inferiores.

Gracias a la fisioterapia instituida la recuperación ha sido más rápida.

#### CASO CLINICO N° 4

E.R.B., 11 años, sexo femenino. Historia Clínica 03750 (107-66) del Hospital del Quiché.

Paciente fué mordida en la mano derecha por perro callejero aparentemente rabioso el 18 de Febrero de 1966.

Iniciando tratamiento antirrábico con vacuna de tejido nervioso irradiada con luz ultravioleta, en el abdomen cinco días después. A las veinticuatro horas de la última dosis comenzó a presentar fiebre, cefalea, y dolor en ambos pies que fué ascendiendo progresivamente hasta los muslos y al día siguiente llegó a los hombros. Casi al mismo tiempo presentó cuadriplegia, sin embargo no tuvo trastornos urinarios ni mentales.

Al examen neurológico presentaba cuadriplegia flácida, abolición de los reflejos osteotendinosos, reflejos abdominocutáneos disminuidos, sensibilidad dolorosa aumentada. No había Babinski, Kernig ni Brudzinski.

El líquido cefalorraquídeo mostró: no se hizo presión linfocitosis, glucosa 109 mgr. %, Proteínas 86 mgr.%,

Se le diagnóstico como MIELITIS DORSO-LUMBAR. Desde su ingreso se le trató conservadoramente y no se administró A.C.T.H. Fisioterapia temprana.

La evaluación y recuperación ha sido lenta pero satisfactoria gracias a la fisioterapia instituida. Hasta el mes de Abril de 1966, aún no podía caminar.

## CASO CLINICO N° 5

E.E.A.M., 13 años, sexo masculino. Historia clínica 195-60 del Hospital Roosevelt.

Paciente fué mordido por perro callejero en la mano y muslo derecho el 25 de Febrero de 1966. A las cuarenta y ocho horas después se le comenzó a vacunar con vacuna de tejido nervioso irradiada con luz ultravioleta, en el abdomen. A la décima segunda dosis, presentó dolor, eritema y edema en el sitio de la inoculación, no se suspendió el tratamiento y al finalizar la décima cuarta dosis principio con dolor en la espalda, ardor en los miembros inferiores, a las cuarenta y ocho horas presentó fiebre de 39° C., cefalea, vómitos en expulsión, somnolencia, apatía, se acentuó el dolor de espalda y tuvo una convulsión tónico-clónica de pocos momentos.

El examen neurológico mostró rigidez de la nuca con dolor, signos de Babinski y Kernig positivos. Paresia de miembros superiores, reflejos osteotendinosos y sensibilidad profunda disminuidas en miembros inferiores.

El líquido cefalorraquídeo presentó una presión de 22.5 cm. de agua, 146 células por mm.<sup>3</sup> con predominio de linfocitos y polimorfo nucleares, Proteínas 84 mgr % y glucosa 92 mgr. %

El diagnóstico clínico fué de una MENINGOENCEFALOMIELITIS.

A su hospitalización se le trató con A.C.T.H. a dosis de 50 unidades durante cinco días y posteriormente Prednisolona.

La recuperación fué satisfactoria y el 23 de Febrero (12 días después) fué dada de alta casi recuperado de sus molestias iniciales.

## CASO CLINICO N° 6

M.O.P., 17 años de edad, sexo masculino, Historia clínica 0350-62 del Centro de Salud N° 1.

Paciente fué mordido en el muslo izquierdo por perro callejero el 25 de Febrero de 1962. Iniciando la vacunación al día siguiente con vacuna de tejido nervioso irradiada con luz ultravioleta. Al día siguiente de terminado su tratamiento (13 de Marzo), principió con cefalea, fiebre de 38.5° c., Vómitos en proyectil, somnolencia y delirio, acompañado de dolor de espalda y paresia de miembros superiores. Por razones desconocidas no fué ingresado al

Hospital Roosevelt.

El examen neurológico practicado por dos facultativos del Centro de Salud N° 1, se encontró rigidez moderada del cuello, Babinski positivo derecho Kerning y Brudzinski positivos, reflejos osteotendinosos exaltados, disminución de la fuerza muscular en ambos miembros inferiores.

No se le efectuó punción lumbar.

El diagnóstico clínico fué de una MENINGO-ENCEFALIRIS.

El paciente fué tratado sintomáticamente en su casa por ambos facultativos y los signos y síntomas desaparecieron en ocho días.

### CASO CLINICO N° 7

J.J.O.P., 3 años, sexo masculino. Historia Clínica 76-122 del Hospital Roosevelt.

Paciente mordido en la mano derecha por perro doméstico, el cual fué encontrado; el 26 de Octubre de 1960, iniciándose la vacunación con vacuna de tejido nervioso irradiada con luz ultravioleta, cuarenta y ocho horas después y en el abdomen. Desde la tercera inyección manifestó gran excitación nocturna y en septima dosis se suspendió el tratamiento. Al día siguiente comenzó con fiebre de 37.8° C., cefalea, náusea, vómitos en proyectil y convulsiones tónico-clónicas, acompañado más tarde de somnolencia y anorexia. Ese mismo día fué ingresado al hospital sin presentar fiebre.

El examen neurológico mostró paciente tóxico, somnolento con rigidez moderada de la nuca bairki bilateral, no había Kernig ni Brudzinski, reflejos casi abolidos.

La punción lumbar dió líquido cefalorraquídeo con una presión de 19 cm. de agua, glucosa 68 mgr% proteínas 14 mgr.% y 1 célula por mm<sup>3</sup>.

Se diagnosticó como: una ENCEFALITIS.

Se le trató con vitamina B12 y aspirina, fenobarbital, sin A.C.T.H.

La recuperación fué total, en un término de 6-8 días, posteriormente ha presentado convulsiones tipo gran mal. Se niega antecedentes convulsivos previos.

El siguiente caso no fué clasificado dentro de la casuística en vista que sólo se obtuvo la historia sin haberle efectuado examen neurológico y de laboratorio, pero tiene el antecedente de haber recibido vacuna de tejido nervioso en varias oportunidades.

Se trata de W.M.C., de 8 años de edad, sexo masculino, ficha clínica 4060 del Centro de Salud N° 1, fué mordido en el antebrazo derecho, por perro callejero en enero de 1966, por lo que se inició tratamiento con vacuna de tejido nervioso irradiada con luz ultravioleta, en el abdomen. A los diez días de terminado el tratamiento, la madre comenzó a notar cambios mentales y de la conducta, que consistían en el marcado retraimiento, olividadizo, sin deseos de estudiar, somnolencia y cefalea universal. Perdió el apetito y perdía el conocimiento en varias oportunidades, sin movimientos desordenados tipo gran mal.

N No se trató con medicamentos y la evolución se hizo lenta pues aún a los tres meses, después persistían algunas manifestaciones de la enfermedad.

Los signos y síntomas hacen pensar que el cuadro fué de una ENCEFALITIS. Posteriormente se consultaron a varios facultativos quienes manifestaron que el cuadro fué efectivamente de una encefalitis.

CAPITULO VIII  
RESULTADOS

Se estudiaron siete casos, los cuales se clasificaron para su estudio de la siguiente manera:

	CUADRO 4						
	CRITERIO CLINICO Y DE LABORATORIO PARA						
	CLASIFICAR LOS CASOS OBSERVADOS						
	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7
<u>MIELITIS DORSO LUMBAR</u>							
Inicio Progresivo	+	+	+	+	—	—	—
Ardor Extremidades	++	++	++	++	+	+	—
Mialgias	++	++	++	++	—	—	—
Hiperreflexia	—	—	—	—	—	—	+
Arreflexia	++	++	++	++	—	—	—
Paresia	++	++	++	++	—	—	—
Paralisis	++	++	++	++	—	—	—
Trastornos urinarios y fecales	++	—	++	—	—	—	—
<u>MEMINGOENCEFALITIS</u>							
Inicio brusco	—	—	—	—	++	++	++
Fiebre	+	+	—	+	++	++	++
Cefalea	+	+	—	+	++	++	++
Somnolencia	—	—	—	—	++	++	++
Vómitos	—	—	—	—	++	++	++
Cambios Mentales	—	—	—	—	++	++	++
Convulsión	—	—	—	—	++	++	++
Rigidez de nuca	—	—	—	—	++	++	++
Babinski	—	—	—	—	—	—	—
Kernig	—	—	—	—	—	—	—
Brudzinski	—	—	—	—	—	—	—
<u>LIQUIDO CEFALO RAQUIDEO</u>							
Presión no elevada	+	++	+	—	++	—	+
Cel. elevadas	—	++	++	+	++	—	—
Linfocitos no elevados	—	++	++	+	++	—	—
Glucosa no elevada	—	++	++	++	++	—	—
Proteinas no elevada	+	++	+	++	++	—	—

Sin embargo se hizo necesario agrupar estos casos en dos grandes cuadros tomando en cuenta el siguiente criterio:

Los del grupo **1a** en los cuales el líquido cefalo-ráqui deo fué anormal más mielitis Dorsolumbar, con o sin signos de irritación meníngea. Grupo **1b** igual al anterior sin mielitis más meningo-encefalitis.

En el grupo **1a** se encuentran los casos 1,2, 3, y 4; en el grupo **1b** los casos 5,6, y 7.

Me pareció de importancia determinar el sitio de la mordadura, las inyecciones aplicadas y los días que pasaron desde el primer sintoma después de haber terminado el tratamiento, para compararla con los datos revisados de estadísticas extranjeras.

CUADRO 5

CASO	Sitio mordadura.	Nº Inyecciones después de comenzar los síntomas	Días pasados del 1º síntoma después de la 14a dosis	Eritema inducción en sitio inyección
1	Mano	4	0	NO
2	Pierna	0	3	NO
3.	Mano	0	1	SI
4	Mano	0	1	NO
5	Mano y muslo	4	1	SI
6.	Mano	0	1	NO
7	Mano	4	0	NO

NOTA: El cero significa tratamiento de 14 días.

El tratamiento que se les administró a los pacientes afectados estuvo de acuerdo al tiempo que medió entre el apareamiento de los primeros síntomas y el día de la hospitalización. La evolución final de los síntomas fué variable según el tipo de complicación sufrida. Los resultados al respecto se aprecian en el cuadro siguientes.

CUADRO 6

DEPARTAMENTO DE GUATEMALA  
 CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS CASOS OBSERVADOS  
 1958-1966

CASO	CLASIFICACION	TRATAMIENTOS	EVOLUCION	RECUPERACION FINAL
1	1a.	ACTH	Regular	5 meses
2	1a.	Sintomático	Regular	2-4 meses
3	1a.	ACTH	Mala	7-8 meses
4	1a.	Sintomático	Regular	2-4 meses
5	1b.	ACTH	Buena	12-15 días
6	1b.	Sintomático	Excelente	6-8 días
7	1b.	Sintomático	Buena	6-8 días

+ La evolución se refiere al tiempo que tardó el paciente en recuperarse Mala si pasados seis meses presentaron secuelas. Regular si el tiempo fué mayor de dos meses. Buena si pasados 10 días persistieron secuelas. Excelente cuando la recuperación se hizo ad integrum.

En el tratamiento con ACTH, en los casos de mielitis los resultados parecen paradójicos ya que el accidente nervioso es mucho más severo, que las manifestaciones encefalíticas que regularmente tienen una recuperación más satisfactoria o inmediata.

Desde el punto de vista epidemiológico los datos recopilados en Sanidad Pública y Centro de Salud N° 1, muestran cifras interesantes las cuales reflejan la seriedad del problema.

La incidencia de los accidentes neurológicos, se obtuvo buscando todas las personas que recibieron más de una vacuna, pues el riesgo de sufrir la complicación es más frecuente de esta manera.

En el cuadro siguiente se aprecia el movimiento de las personas tratadas durante el período estudiado:

CUADRO 7 (48)  
DEPARTAMENTO DE GUATEMALA  
PERSONAS TRATADAS DURANTE LOS AÑOS 1958 A 1966.

AÑO	TOTALES
1958 . . . . .	847
1959 . . . . .	994
1960 . . . . .	1531
1961 . . . . .	1336
1962 . . . . .	2206
1963 . . . . .	2487
1964 . . . . .	2859
1965 . . . . .	2547
1966 . . . . .	<u>1179</u>
GRAN TOTAL.	<u><u>15986</u></u>

Para determinar la frecuencia de nuestra casuística se aplicó la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{NUMERO DE PERSONAS EXPUESTA AL RIESGO}}{\text{NUMERO DE COMPLICACIONES NEUROLOGICAS}}$$

Se obtuvo así una frecuencia de 1 x 2,664, vacunados para el departamento de Guatemala. Para esta relación no se tomó en cuenta el caso reportado del Quiché, por no tener datos de las personas vacunadas en dicho departamento durante los años estudiados.

La tasa de dichos accidentes fué de 0.037 %.

Del movimiento de las personas vacunadas tanto en Sanidad Pública, como del Centro N° 1, del tiempo comprendido entre los años 1958 al 31 de Mayo de 1966, se recopilaron los siguientes resultados:

CUADRO 8

PERSONAS TRATADAS POR MORDEDURA DE PERRO  
DURANTE LOS AÑOS 1958 - 1966

<u>AÑO</u>	<u>TERMINARON</u>	<u>LLEVARON TRAT.</u>	<u>SUSPENDIERON</u>	<u>DESERTARON</u>
1958	344	203	86	214
1959	384	302	108	200
1960	443	344	471	273
1961	303	246	366	421
1962	780	395	185	846
1963	1032	515	230	710
1964	1604	533	119	603
1965	1258	491	161	637
1966	528	65	275	311

El criterio epidemiológico empleado para vacunar a las personas expuestas al riesgo, se hizo por la calidad y sitio de la mordedura, así como de la observación o no del perro mordedor. En todo caso se siguieron las recomendaciones establecidas por el comité de Expertos en rabia, modificadas en 1962. Como puede observarse en el cuadro siguiente las indicaciones son precisas y fáciles de seguir. De esta manera los accidentes neurológicos han disminuido de frecuencia, pues se expone a un número menor de personas al riesgo de accidentes post-vacunal. (ver cuadro siguiente).

CUADRO 9

GUIA PARA EL TRATAMIENTO ESPECIFICO  
DE LA EXPOSICION AL CONTAGIO. (32)

Indole de la exposición al contagio	Animal que infligió la mordedura*		Tratamiento recomendado** (además del tratamiento local)†	
	En el momento de la exposición	Durante el período de observación de diez días		
<b>I.</b> Sin lesiones; contacto indirecto	Rabioso.	—	Ninguno	
<b>II.</b> Lameduras:	(1) piel intacta	Rabioso	Ninguno	
	(2) piel exulcerada, arañazos y mucosa con o sin abrasiones	(a) sano	Signos clínicos de rabia o rabia confirmada por el laboratorio	Comiencese la vacunación al primer signo de rabia en el animal
		(b) signos sugestivos de rabia	Sano	Comiencese inmediatamente la vacunación; suspéndase el tratamiento si el animal continúa normal al quinto día después de la exposición
(c) rabioso, en fuga, muerto o desconocido	—	Comiencese inmediatamente la vacunación		
<b>III.</b> Mordeduras:	(1) exposición leve	(a) sano	Signos clínicos de rabia o rabia confirmada por el laboratorio	Comiencese la vacunación al primer signo de rabia en el animal
		(b) signos que sugieren rabia	Sano	Comiencese inmediatamente la vacunación; suspéndase el tratamiento si el animal continúa normal al quinto día después de la exposición
	(2) exposición intensa (mordeduras múltiples, o mordeduras en el rostro, la cabeza, dedos de la mano, o el cuello)	(c) rabioso, en fuga, muerto o desconocido	—	Comiencese inmediatamente la vacunación
		(d) animal salvaje (lobo, chacal, zorra, murciélago, etc.)	—	Adminístrese inmediatamente suero, seguido de una serie de la vacuna§
(a) sano	(b) signos que sugieren de rabia	Signos clínicos de rabia o rabia confirmada por el laboratorio	Adminístrese inmediatamente suero; comiencese la vacunación§ al primer signo de rabia en el animal	
			Adminístrese inmediatamente suero, seguido de la vacuna; la vacuna puede ser suspendida si el animal continúa normal al quinto día después de la exposición	
	(c) rabioso, en fuga, muerto o desconocido	—	Adminístrese inmediatamente suero y comiencese la vacunación§	
(d) animal salvaje (lobo, chacal, zorra, murciélago, etc.)	—			

DISCUSION

Las complicaciones neurológicas consecutivas al tratamiento contra la rabia son accidentes bien conocidos y se deben a: una reacción de tipo alérgico provocado por un componente normal del sistema nervioso central, el cual tiene el significado de un antígeno específico de órgano. (37-40-52). Dicho de otra manera, es una consecuencia en gran parte de una respuesta de isoimmunización contra antígeno específico de órgano (17-101). Anteriormente expuse el pensamiento del ruso Svet-Moldavskij (115), sobre los factores que inician el accidente neurológico.

Las reacciones alérgicas se atribuyen, como se vió, a la mielina (32-66-89-90-91-95-98-106), y se han hecho grandes esfuerzos para eliminarla (12) de la vacuna.

La incidencia de las complicaciones neurológicas varia dentro de un margen muy amplio que va desde 1 x 287 (98) hasta 1 x 27,000 (29). Mc Kendrick (56-75) ha sido quién mejor ha estudiado este problema y dá una proporción de 1 x 17620 en 488,795 tratados con vacuna fenolizada.

Shaughnessy (112) analizó 25,000 casos vacunados, encontrado una incidencia de 1 x 1,700. Sin embargo las estadísticas se inclinan por una proporción de 1 x 527 a 1 x 8,500 (25-32-38-47-52-66-76-77-79-87-92-100-115-117)

La Organización Muncial de la Salud (85-124) en 1962 dá una incidencia de 1 x 12,550 vacunados y para 1963 fué de 1 x 17,333.

Horack (57) obtuvo una tasa de 0.027% en 1930 y en 1939 fué de 0.083%.

Otros autores en epoca reciente dicen (20) que la tasa varia de 0.02 a 0.13%.

En Guatemala la incidencia encontrada fué de 1 x 2,664 con una tasa de 0.037%. Los datos en sí no son concluyentes y sería aventurado sacar conclusiones definitivas al respecto, pero por lo menos se visualiza una tendencia al aumento de las complicaciones neurológicas por la vacuna de tejido nervioso.

Analizando la situación de la rabia en Guatemala y es-

pecialmente en este departamento, se nota que el número de personas expuestas al riesgo aumenta progresivamente, así como las vacunadas; y no la eliminación y vacunación de los perros, los cuales ha disminuido notablemente. Por eso pienso que la frecuencia lleva una cierta tendencia a aumentar en años venideros, si no se toman medidas adecuadas de prevención.

Las complicaciones se hacen más frecuentes cuando la persona ha recibido más de un tratamiento (20-52-125). En nuestros casos no se había recibido tratamiento previo a excep-ción del paciente W.M.C., el cual recibió su tercer tratamiento en el término de dos años.

El periodo de aparición de dichos accidentes según la literatura mundial, se inicia a partir desde la cuarta dosis (15-61-62). Pero la gran mayoría de autores dicen que es más frecuente a partir de la sexta dosis (10-29-76-100). Otros sin embargo han notado que es desde el séptimo día (43-89-119). Barzizza (11) Prussin (98) y Rooyen (102), en sus estadísticas han visto que el mayor número de accidentes se presentan de la decima tercera dosis al decimo segundo día de la primera inyección o 72 horas después de haber terminado la vacunación

En nuestros casos el período de apareamiento de los síntomas se iniciaron desde el sexto hasta el decimo septimo día de comenzar la vacunación.

Los síntomas sobresalientes de las complicaciones según la literatura mundial, fueron los que acompañan a la parálisis ascendente de Landry (100-102), en segundo lugar los síntomas y signos de mielitis dorso-lumbar (4-15-65-94-98). Por último los tipos encefalítico, neurítico periférico (facial) y en los cuales existen asociados dos o más organos del sistema nervioso central: Meningoencefalitis, Meningoencefalomielitis (20-89-102-119-122). Yo encontré los síntomas y signos correspondientes a mielitis dorso-lumbar, meningoencefalitis y encefalitis, además las reacciones locales reportadas son del 20% (76) y consisten en eritema, induración en el sitio de la inyección aveces adenopatía regional y ardor. En nuestra estadística sólo el caso 3 y 5 presentaron tales molestias.

Y como lo refieren en la literatura mundial, estas reacciones locales aparecen uno o dos días antes de las manifestaciones generales. Este mismo resultado se obtuvo en nuestros

casos. Sin embargo, aunque sin dar conclusiones definitivas, se nota que las reacciones prenatoras no aparecieron en todos los casos.

El líquido cefalorraquídeo, que es uno de los pocos exámenes con que cuenta el médico práctico y en los hospitales de países tanto en desarrollo como en los más especializados, y que ofrece una orientación diagnóstica hacia el problema, dan resultados variables, pero la mayoría de autores (15-89-102-119-122), dicen que la presión del líquido se encuentra anormal o ligeramente elevada, las células por lo consiguiente a expensas de los linfocitos; a veces polimorfo nucleares. La glucosa puede estar normal o moderadamente elevada y casi siempre las proteínas están sobre las cifras normales.

Los casos observados mostraron presiones que varían entre 12 a 22 cm. de agua. Las células aumentadas a expensas de los linfocitos, la glucosa y proteínas siempre estuvieron arriba como Electroencefalograma y determinación de anticuerpos anticerebrales circulantes en el suero. no se hicieron.

El tratamiento aconsejado para esta clase de complicaciones la administración de A.C.T.H., tempranamente, es decir 48 a 72 horas después de comenzar los síntomas (15-29). La dosis debe ser suficiente 80 a 100 unidades por 5-7 días. Otros autores recomiendan, para la mielitis dorso-lumbar, antihistaminicos (64) con lo cual mejoran notablemente. No se debe dar Cortizona pues éstas deprime la formación de anticuerpos neutralizantes.

Scheiffarth et al, demostraron que la Cortizona (16) deprime el metabolismo protéico interfiriendo con la formación de anticuerpos.

En nuestros casos el tratamiento con A.C.T.H., se hizo dentro del tiempo prudencial de las 72 horas. En un sólo caso se administraron antihistaminicos, respondiendo satisfactoriamente. Los resultados fueron más notables en las encefalitis y meningoencefalitis; más lento cuando se trató de mielitis dorso lumbar.

La evolución y recuperación del proceso se lleva a cabo lentamente (102) cuando se trata de mielitis dorso-lumbar y parálisis ascendente tipo Landry; en los otros casos dicha re

cuperación se hace ad integrum en término de dos semanas.

Los casos observados 1, 2, 3, y 4 evolucionaron lentamente, con una recuperación mala o regular; no así los casos 5, 6 y 7 quienes (a excepción del N° 7 que presentó paresias ocasionales posteriormente) tuvieron una evolución buena. En nuestra casuística se nota que la mielitis dorso-lumbar fué la complicación más dramática y que respondió muy pobremente al tratamiento. Las otras complicaciones, aunque más espectaculares en su inicio, tuvieron un desenlace rápidamente favorable.

Con respecto a las vacunas más empleadas actualmente en el mundo, se encuentran la tipo Semple, Fermi, irradiada con luz ultravioleta, embrión de pato (124-126) y la de ratón lactante en Sudamérica. La gran mayoría de autores se inclinan a usar la cultivada en embrión de pato, por factores que luego describiré.

En Guatemala, se aplicó durante el tiempo que se estudiaron los casos, el tipo Semple (hasta 1959) y luego la irradiada con luz ultravioleta, y en forma selectiva la de embrión de pato, desde 1964. A todos se les administró 2 c.c. de vacuna en el abdomen, a excepción del caso 3 donde se le puso en el deltoides derecho. Las reacciones locales fueron más intensas. Lo que significa que es un lugar inapropiado para su aplicación.

Como parte final de este trabajo, haré un análisis de los dos tipos de vacunas que más oportunidad hay de emplear en Guatemala. La de embrión de pato y la de ratón lactante. Creo que en ellas está el porvenir de la vacunación en nuestro país y con esto encontrar la solución para evitar las complicaciones neurológicas.

Las ventajas que encuentro de la vacuna cultivada en embrión de pato son:

- a) está exenta del factor paralítico presente en el tejido nervioso (29-32-65-66-74-83-90-91-95-98-118) y que se atribuye a la mielina.
- b) Es menos apta para producir sensibilidad (110)
- c) Los títulos de anticuerpos en la sangre se observan tempranamente (32-76).

Las reacciones locales que se le atribuyen son para unos 20% y aparecen al sexto día. Las reacciones generales (fiebre, malestar y somnolencia) son del 4% (76), Para otros las

## reacciones generales

Desde que salió al mercado en 1958, únicamente se ha reportado un accidente neurológico el cual ocurrió en Abril de 1962, en el mes de Agosto se había recuperado totalmente, el cuadro que presentó fué de una Mielitis dorso-lumbar (98).

Otra ventaja es que la dosis de refuerzo (booster) puede aplicarse cada seis a nueve meses con lo cual se obtienen títulos de anticuerpos elevados (47-109). El Comité de Expertos en rabia recomienda aplicar el refuerzo a los veinte días de la última dosis (73) e inyectarla intradérmicamente (92) ya que de esa forma dá mejores resultados.

Por su excelente calidad e inocuidad se le ha recomendado usarla para la profilaxia de personas expuestas (47-64-73)

Entre las pocas desventajas que tiene es que se corre el riesgo de la sensibilidad a la proteína del huevo (64-91-117).

Los inconvenientes que he encontrado para su aplicación en Guatemala son:

- a) Imposibilidad para fabricarla en este país.
- b) Alto costo de adquisición para aplicarla a todos los casos,

Por estas razones, creo que queda como una vacuna de tipo selectivo en los siguientes casos: (Recomendadas por el Dr. Julio Paredes Scheaib).

- a) Personas tratadas anteriormente con vacunas de tejido nervioso.
- b) Personas sensibles a las proteínas del Tejido nervioso.
- c) Embarazadas.
- d) Personas con antecedentes alérgicos.
- e) Niños menores de tres años.
- f) Personas con trastornos tales como: Infecciosos, degenerativos y diabetes.

La otra vacuna propuesta en este trabajo, es la obtenida de ratón y rata lactante. En párrafos anteriores hice la descripción detallada de la misma y en ella se notan cualidades que la hacen aceptables para nuestro medio.

Como antes se apuntó, rusos y chilenos, en el mismo año, dieron a luz sus experiencias (40-41-115) y desde entonces se ha empleado en miles de personas con excelentes resultados (115).

Las ventajas que ofrece esta vacuna, son los altos títulos de anticuerpos que confiere a las personas, protegiéndolas en un porcentaje más elevado que en las otras vacunas. El factor encefalitógeno no se encuentra presente en ella y la cantidad de proteína extraña es mínima. Las reacciones locales son leves y desaparecen en 24-48 horas (115). En comparación con la vacuna de cerebro de conejo, en mayor grado cuando fué sometida a las pruebas habituales de titulación (4).

La gran aceptación de esta vacuna en Chile, ha sido motivo para que se popularice en otros países Sudamericanos: Argentina, Perú, Uruguay y Venezuela. Hasta la presente fecha no se ha reportado ninguna complicación seria y se calcula que aproximadamente cien mil personas han recibido el beneficio de esa vacuna.

Las vacunas preparadas con los cerebros ya sea de ratón o rata lactante no sólo parecen libres de efectos adversos sobre el sistema nervioso sino que tiene una actividad interna en razón de la elevada concentración del virus que se obtiene en el animal dador (86).

En Guatemala existe el Instituto Biológico con su sección de vacunas y en donde se elabora la vacuna de tejido nervioso irradiada con luz ultravioleta (105). Contando con el material técnico y humano capaz y especializado. Con todo esto hace pensar que es posible elaborar esta clase de vacuna para aplicarla a nuestro medio.

=====

=====

=====

=====

CAPITULO X

RESUMEN

Se analiza la situación de la rabia canina en el Departamento de Guatemala, como representativo del problema nacional. Se trató de determinar la frecuencia de los accidentes post-vacunales en nuestro medio.

Se presentan siete casos de complicaciones neurológicas a consecuencia del tratamiento antirrábico con vacuna de tejido nervioso.

Los cuadros clínicos predominantes fueron: Cuatro mielitis Dorso-Lumbares, dos Meningo-encefalitis y una Encefalitis

El tratamiento se llevó a cabo con A.C.T.H., y antihistaminicos, en la mayoría de los casos se obtuvieron resultados variables, debido por la escases de los casos presentados para establecer una probabilidad estadística que nos pueda asegurar cada una de las características de los tratamientos administrados. Y en el caso de los tratamientos con A.C.T.H., estos fueron dados en los casos más severos y de pronóstico más grave.

La evolución se clasificó de acuerdo al tiempo de recuperación de los síntomas así: a) Excelente cuando la recuperación se hizo ad integrum, b) Buena cuando aún persistieron secuelas (paresias) despues de 10 días, c) Regular si el tiempo fué mayor de dos meses y d) Mala si pasados seis meses presentaron síntomas o secuelas, como sucedió en el caso 3.

Se hacen algunas consideraciones con el objeto de promover el estudio de la vacuna de tejido nervioso, por otras vacunas que tienen, en menor grado, el FACTOR ENCEFALITOGENICO. Se analizan estas vacunas con el fin de despertar entre las autoridades Sanitarias, el interés por el problema de las complicaciones post-vacuna antirrábica.

CAPITULO XI

CONCLUSIONES

- I. Existe un aumento constante de la población canina de Guatemala y el número de personas expuestas a la mordedura por perros callejeros.
- II. Las campañas de eliminación y vacunación de perros tanto callejeros como domésticos del Departamento de Guatemala y el resto del país no siguen el ritmo del crecimiento de la población canina.
- III. La vacuna empleada de tejido nervioso confiere buena protección como medida preventiva, pero tiene el inconveniente de los accidentes neurológicos que para nuestra población es del 1 x 2,664 sobre el total de personas vacunadas y con una tasa de 0.037%.
- IV. Este trabajo demuestra la tendencia al aumento de complicaciones neurológicas por lo que debe continuarse el estudio de este tema y mejorar las técnicas de elaboración.
- V. Este trabajo de tesis establece la necesidad de alertar a las autoridades de Sanidad, para que se promueva el estudio de vacunas de tejido nervioso de ratón lactante y utilizar vacunas de embrión de pato, mientras investigaciones futuras den la pauta para el uso de otras vacunas más seguras y que estén dentro de las posibilidades de producirse en Guatemala.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELSETH, M.K. An attenuated rabies vaccine for domestic animals produced in tissue culture. Can.Vet. Jour. 5 (11) 279-85, Nov. 1964.
2. - - - Propagation of rabies virus in pig Kidney cell culture. Can. Vet. Jour. 5 (4) 84-7, 1964.
3. AKSEL, I.S. Sur les différentes formes d'accidents paralytiques survenant au cours de la vaccination antirrabique. Arch. Un. Med. Balk. 1 (4); 471-76, 1963. (In Excerpta Médica, Public Health, Social Medicine and Hygiene, Sec. 27, 10 (1) Abst. 5576, 1964.)
4. ALPERS, BERNARD J. Clinical neurology. 4th ed Philadelphia, F.A. Davis Company, 1960. P. 410.
5. ANDERSON, GAYLORD et al. Control de las enfermedades transnísibles. 4a ed México. Editorial Interamericana, S. A., 1965. PP. 400-8.
6. - - - Avian embryo rabies immunization. I. duck-embryo and administered intradermically in man. Am Jour. Hyg. 71: 158, 1960.
7. ANDERSON, W.A.D., Sinopsis de Patología. Buenos Aires, López Libreros eds S.R.L. 1963. P. 187.
8. - - - Tratado de patología, 3a ed Buenos Aires, Editorial Interamericana, S.A. 1961, P. 379.
9. APPELBAUM, EMANUEL et al. Neurology complication following antirrabies vaccination. J.A.M.A. 151 (1): 188-91, 1963.
10. BARRAQUER, Luis et all. Tratado de enfermedades nerviosas Barcelona, Salvat eds S.A., 1940. PP. 495-98. (vol 2)
11. BARZIZA, C.M. & MANSO A. SOTO. Microbiología. 4a ed Buenos Aires, Librería Hachete S.A., 1947. PPF 461-63.
- 12.
12. BELL, FREDERCK; JOHN T. WRIGTH, & KARL HABEL. Rabies vaccine freed of factor causing allergic encephalitis. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 70 (3): 457-61, 1959.
13. BLATT, NORMAN H. & MARK H. LEPPER. Reaction following anti rabies prophylaxia A.M.A. Am. Jour. Diseases Children. 86 (4): 395-402, 1953.
14. BRAIN, RUSSEL. Neurología Clínica. Barcelona, Editorial Marin, S. A. 1964, P. 282.
15. BRIGG, G.W. & W.N. BROWN. Neurological complication of antirabies vaccine; treatment with corticosteroides. J.A.M.A. 173: 802, June 1960.

16. BURNS K. F. et al. Cortisone and A.C.T.H., impairment of response to rabies vaccine. PUB. HEALTH REP. 75: 441-45, 1960.
17. BURROWS, WILLIAM. Tratado de Microbiología. 18a ed México Editorial Interamericana, S. A. 1965 P. 905-7.
18. CARNEIRO, VICTOR. Problemas de vacunación antirrabica La Habana, Congreso Interoamericano de Higiene, 1953, 404 P.
19. CASO, AGUSTIN. Lecciones de neurología. México, Editorial Interamericana, S.A., 1961. P. 187.
20. CECIL, RUSSELL & PAUL BEESON. Tratado de medicina interna. 11a ed. México, Editorial Interamericana, S.A. 1964. PP: (v.1).
21. COHEN, DANIEL. Antibody response to rabies booster inoculation in prophylactically immunized human volunteers. BULL. WORL HEALTH ORG. 31(3): 426-28, 1964
22. CONNAUGHT MEDICAL RESEARCH LABORATORIES. Modified live virus. Porcine tissue culture origin. University of Toronto, Canada. Jan 1965. (Veterinary publication).
- 23.- - - - Rabies vaccine. Modified live virus porcine tissue culture origin. E.R.A., stain. University of Toronto, Canada. Jan. 1966. (Veterinary publication).
- 24.- - - - Rabies vaccine, modified live virus porcine tissue culture origin. For cats, dogs, cattle, sheeps and goats. University of Toronto, Canada. March 1965 (Veterinary publication).
25. CONN, HOWARD F. ed. Terapéutica; 1965. Barcelona, Salvat Editores, S.A., 1965. P. 55.
26. CULBERTSON, CLYDE G. Background and development of duck embryo rabies vaccine. J. Ind. State Med. Assn 52 (9): 1443-65, 1959.
27. DAWSON, J.R. Infección of chicks and chicks embryos with rabies virus. Science, 89:30, 1939.
28. DEAN, D.J. & I. SHERMAN. Potency of commercial rabies vaccine used in man. PUB. HEALTH REP. 77(705-10) 1962.
29. DEAN, DONALD J. Pathogenesis y prophylaxia of rabies in man. New York State Jour. Med. 63(24): 3507-12, 1963.
30. DIAS, LUIS HUMBERTO, GUILLERMO SANTAMARIA & AGUSTIN UBIE-TO OTAL. Datos sobre la situación de la rabia en Guatemala. Salud Pub. Mex. 4(2): 247-51, 1962.

31. DIETERICH, W. H. et al. Pre exposure rabies immunization in man using duck-embryo vaccine. J. Am. Vet. Med. Ass. 139(9): 999-1003, 1961.
32. ELI LILLY & COMPANY. Vacuna antirrabica Lilly; (embrion de pato) virus muerto desecado. Indiana, s.f. 12 P.
33. ELKIN, I. I. et al. A course in epidemiology. New York, Pergamón Press, 1961. P. 490.
34. ENCICLOPEDIA. Rabia. Praxis Médica. Múnaco 1960. Vol. VI PP. 4-5, (Fas. 6.370).
35. FEDERAL SECURITY AGENCY. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Minimum requirement, rabies vaccine, Sep 1, 1953.
36. FERNANDEZ, LOPEZ et al. Complicaciones neurológicas de la vacuna, BOL. de la OFICINA SANIT. PANAMER. 33(5): 450-1 1952.
37. FOSTER, FRANCIS M. Terapeutica moderna en neurologia. Buenos Aires. Editorial Atlas. 1960, P. 120.
38. FOX, JOHN P. Prophylaxis against rabies. ANN. NEW YORK ACAD. Sc., 70(6): 480-94, 1958.
39. - - - Study of antirabies immunization of man; observations with H.E.P., Flury and other vaccines, with and without hiperimmune serum in primary and recall immunization BULL. WORLD HEALTH ORG. 17: 969-904, 1957.
40. FUENZALIDA, L.E. & R. PALACIOS V.H. Un método mejorado en la preparación de la vacuna antirrabica. Inst. Bact. Chile. 8(1-4): 3-9, 1955.
41. FUENZALIDA, E.: R. PALACIOS & J.M. BORGONO. Antirabies antibody response in man to vaccine made from infected suckling-mouse brains. BULL. HEALTH ORG. 30(3): 431-36, 1964.
42. GARCIA CASTILLO, URBANO. Tratamiento preventivo de la rabia, accidentes que pueden ocurrir y su terapeutica. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. 1959. PP 21-6, 42-9.
43. GELLIS, SIDNEY S. & BENJAMIN M. KAGAN. Pediatría 1964 Terapeutica. Barcelona, Salvat editores, S.A., 1964, P. 698.
44. GIBBS, FREDERICK A. et al. Comparison of antirabies vaccine grown on duck embryo and on nervous tissue. An electroencephalographic study. NEW ENGL. J. MED. 265(20): 1002-3, Nov. 1961.
45. GOMEZ, MANUEL R. et al. A human case of skunk rabies. J.

- 52 -
47. GREENBERG, MORRIS & JEAN CHILDRESS. Vaccination against with duck-embryo and Semple vaccine. J.A.M.A., 173(4): 333-7 1960.
  48. GUATEMALA. Archivos del centro de Salud N° 1, Sanidad Pública, 1958-1966.
  49. - - - Archivos del departamento de Zoonosis. Sanidad Pública. 1958-1966.
  50. - - - ARCHIVOS DEL HOSPITAL GENERAL. 1958-1966.
  51. - - - Registros Médicos del Hospital Roosevelt, 1958-1966.
  52. HABEL KARL. Rabies prophylaxis in man. PEDIATRICS 19(5): 923-34, May 1957.
  53. - - - Rabies Prophylaxis. Pub. Health Rep. 72(8): 667-73, 1957.
  54. HABEL, KARL. Ultraviolet irradiation in production of potent antirabies vaccine. U.S. PUB. HEALTH REP. 6a: 791-80, 1947.
  55. HILDRETH, E. A. Prevention of rabies: or the decline of Sirius, ANN. INT. MED. 58: 883-896, 1963.
  56. HODES, HORACE L. Present day problemas in rabies, BULL. NEW YORK Acad. Med. 31(8): 572-81, 1955.
  57. HORACK, H.M. Allergy as a factor in the development of reactions to antirabies. AM. J. MED. Sc. 197: 672-82, 1939.
  58. HUMPHREY, J.H. & R.G. WHITE. Inmunologia Médica. Barcelona, Ediciones Toray, S.A. 1964, P. 5.
  59. INK, JOSE. Manual de enfermedades transmisibles. Buenos Aires, López Libreros Eds. S.R. L. 1965, P. 218-19.
  60. JERVIS, G.A. Experimental allergic encephalitis in animals, and its bearing upon the etiology of neuroparalytic accidents following antirabies treatment in man. BULL. WORLD HEALTH ORG., 10: 837, 1954.
  61. JOHNSON, HARALD NORLIN. Rabia. En Rivers Thomas M. & Frank L. Horsfall eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades por virus y rickettsias. 3a ed México, Editorial Interamericana, S.A. 1965 PP. 338-46.
  62. - - - Rabies virus. IN Horsfall, Frank & Igor Tamm eds. Viral and Rickettsial Infection of man. 4th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1965. PP. 814-935.
  63. KAEBERLE, MERLIN L. Newer tools for the prevention of rabies in domestic animals. ANN. NEW YORK ACAD. Sc. 70(3): 468, 1958.

64. KAISER, HAROLD B. Unusual reaction to rabies vaccine. J. A.M.A. 193(5): 369-70, 1965.
65. KAUTZ, H.D. New and nonofficial drugs. J.A.M.A. 168(13) 1771, 1958.
66. KENT, JOHN R. M. SIDNEY & FINEGOLD. Human rabies transmitted by the bite of bat. With comments on the duck-embryo vaccine. NEW ENGL. J MED. 263(21): 1058-60, 1960.
67. KISSLING, R. E. Growth of rabies virus in non-nervous tissue culture. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 98(2): 223-25, 1958.
68. KISSLING, R.E. & D.R. REESE. Antirabies vaccine of tissue culture origin. JOURNAL IMMUNOL. 91: 362-68, 1963.
69. KLIGLER, I. J. & H. BERNKOPT. Cultivation of rabies virus in the allantois of the developing chick embryo PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 39: 212-14, 1934.
70. - - - Studies on the cultivation of rabies virus. Am. J. Hyg., 33: 1, 1939.
71. KOPROWSKI, HILARY; & I. LeBELL. The presence of complement fixing antibodies against brain tissue in sera person who had received antirabies vaccine treatment. AM. J. HYG. 51: 292, 1950.
72. KOPECNSKI HILARI & H. COX. Studies on chick-embryo adapted rabies virus. Culture, characteristics & pathogenicity. J. Immunol., 60: 533, 1948.
73. LIFSON, SOL S. et al. Treatment of persons exposed to rabies. Am. Jour. Pub. Health. 56(3): 388-90, 1966.
74. Mc FARLANE, J. O. & C. G. CULBERTSON. Attempted production of allergic encephalomyelitis with embryo suspensions and vaccines. CANAD. J. PUB. HEALTH. 45: 28-29, 1954
75. Mc. KENDRICK, A. G. A ninth analytical review of reports from Pasteur Institute on the results of antirabies treatment. BULL HEALTH ORGAN. LEAG OF NATIONS. 9: 31-78, 1940.
76. MARGILETH, ANDREW M., JOHN F. SHAUL & JULIAN LOVE. Estado de las inmunizaciones en 1963. CLINICAS MEDICAS DE NORTEAMERICA, SEP. 1963. PP. 1420-23.
77. MERRITT, H. HOUSTON. A textbook of neurology. 2th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1959. PP. 100-1.
78. NELSON, THOMAS. Medicine. 28th ed. New York, Thomas Nelson & Sons, 1947. PP. 203-5 (v 2).

79. NELSON, WAIDO E. Tratado de pediatría. 4a ed. Barcelona Salvat Editores, S. A. 1962. PP. 636-7 (v 1).
80. OFICINA SANITARIA PANAMERICANA. Conferencia Internacional sobre la rabia. BOL. OFIC. SANIT. PANAMER. 33(4) 367-8, Oct. 1952.
81. - - - Tecnicas de laboratorio aplicadas a la rabia. Washington, OFIC. SANIT. PANAMER. PP: 87-137 (Publicaciones científicas N° 23) Dic. 1956.
82. ORGANIZ. MUNDIAL DE LA SALUD. Comité de expertos en rabia; 3° informe. Ginebra, 1957. PP. 4-13 (Serie de Informes Técnicos N° 121).
- 83.- - - -Comite de expertos en rabia; 4° Informe. Ginebra, 1960. PP. 320 (Serie de Informes Técnicos N° 201).
- 84.- - - Situación mundial de la rabia en 1960 a 1961. CRONICA DE LA OMS. 17(3): 117-8, 1963.
- 85.- - - -Situación mundial de la rabia. CRONICA DE LA L.M.S. 20(1): 30-1 1966.
- 86.- - - La rabia en el hombre y en los animales. Crónica de O.M.S., 1966 20(4): 131-35.
87. PAIT, CHARLES F. & HAROLD PERRSON. Rabies vaccine encephalomyelitis in relation to incidence of animals rabies in the Angeles. AM. J. PUB. HEALTH. 39(6): 875-77, 1949.
88. PARA, MADUREIRA et al. Raiva de laboratorio: accidente post-vacinal ocurrido em Fortaleza, Ceará, Brasil, 1960. BOL. OFIC. SANIT PANAMER. 56(6): 550-63, Junio 1964.
89. PASCUALINI, RODOLFO. Medicina interna. Buenos Aires, Editorial Inter-Médica, 1966. PP. 62-4 (v 1).
90. PECK, F. B.; H.M. POWELL & C.G. CULBERTSON. A new antirabies vaccine for man use. JOURNAL LAB. & CLIN. MED. 45: 679, 1955.
91. Duck embryo rabies vaccine. J.A.M.A. 162: 1373, 1956.
92. PECK, F. B. & K. C. KOHLSTAEDT. Pre-exposure rabies prophylaxis. Problems and procedures.Industr. MED. SURG. 33(1): 17-21, 1964.
93. PENEDO ENRIQUE. Breves consideraciones sobre la rabia en Guatemala. Bol. San. de Guatemala, 5(41): 827-72, 1934.
94. PEREYRA KAHER, JOSE. & GUSTAVO F. POCH. Neurología. Buenos Aires. López Libreros Editores, S.R.L. 1961, P. 478.
95. PERKINS, F.T. Prophylaxis of viral diseases. In Gell, P. G.H. & RRA COOMBS eds. Clinical aspects of immunology 2nd ed, Philadelphia, F.A. Davis Company 1964, P. 755.

96. POWELL, H.M. & C. G. GULBERTSON. Acción of rabies vaccine derived from embrionated duck egfs. Against street virus. Proc. Soc. Exp. Biology and Medicine 101(4): 801-803, 1959.
97. - - -Cultivation of fixed rabies virus in embryonated duck eggs. PUB. HEALTH REP. 65: 400-1, March, 1950.
98. PRUSSIN, G. & G. KATABI. Dorsolumbar myelitis following antirabies vaccination with duck embryo vaccine. ANN. INT. MED. 60: 114-16, Jan. 1964.
99. PULLEN, ROSCOE L. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades transmisibles. México, Editorial Interamericana, S. A. 1951. PP. 568-70.
100. RAMOS ALVARES, MANUEL & JORGE OLARTE. Vacunaciones en Pediatría. México. La Prensa Médica Mexicana. 1965, P. 27.
101. ROBBINS, STANLEY L. Tratado de patología, con aplicación clínica. 2a ed. México, Editorial Interamericana, S.A., 1963. P. 1149-52.
102. ROOYEN, C.E. VAN & A.H. RHODES. Virus diseases of man. New York, Thomas Nelson & Sons, 1948, PP. 854-87
103. RUEGSEGGGER, J.M.; J. BLACK & G.R. SHARPLESS, Primary antirabies immunization of man with H.E.P. Flury virus vaccine. AM. J. PUB. HEALTH 51: 706-16 1961.
- 104.- - - -Flury rabies vaccine for human used. ARCH. INT. MED. (CHICAGO). 110: 754-7, Nov, 1962.
105. RUIZ GODOY, TELMA. Vacuna antirrábica elaborada en Guatemala. COMUNICACION PERSONAL. Guatemala, Sanidad Pública, Instituto Biológico. Sección de vacunas a virus, 1966.
106. SAMTER, MAX & HARRY L. ALENKANDER. Immunological diseases 5th ed. Boston, Little Brown and Company, 1965.
107. SCHWAB, M.P.; J.P. FOX; CONWELL & T.A. ROBINSON. Avianized rabies virus vaccination in man. BULL. WORL HEALTH ORG. 10; 823-835, 1954.
108. SCHNURRENBERGES, PAUL, et al. Avian embryo rabies immunization. Am. Jour. Hyg. 74(1): 1-6, 1961.
109. SCHNURRENBERGER, PAUL. WILSLOW J. BASHE & JOHN H. HELWIG. Avian embryo rabies immunization. Am. J. Epidemiology. 81(2): 146-49, 1965.
110. SELLER, F. Rabies. In Conned. Current Therapy. Philadelphia. W.B. Saunders company; 1966, P. 41.
111. SHARPLESS, G.R. et al. Preliminary observations in primary antirabies immunization of man with diferent types of H.E.P. Flury virus. BULL. WORL HEALTH ORG. 17: 905-10, 1957.

112. SHAUGHNESSY, HOWARD J. Rabies. The doctor's dilemma. Illinois Med. Jour. 103:82, 1953.
113. SMITH, DAVID T. et al. Microbiology. 12.th ed. New York Appleton-Century-crofts, 1964. PP 915-18.
114. SUARES TORRES, GUILLERMO. Vacunación antirrábica humana. La Habana. Memoria del Primer Congreso Interamericano de Higiene, 1953. PP. 278-90.
115. SVET-MODAVSKY, G.J. et al. An allergen - free antirabies vaccine. BULL. WORL HEALTH ORGAN. 32(1): 47-58, 1965.
116. TIERKEL, ERNEST. Rabies: Questions and answers. J.A.M. A. 174 (13): 1763, 1960.
117. TOP, FRANKLIN H. et al. Communicable and infectious diseases. 5th. Saint Louis, the C.V. Mosby Company 1964. PP. 69-70.
118. WALCHER, DWAIN N. Vacunas para virus. CLINICAS MEDICAS DE NORTEAMERICA, 1961. PP.
119. WALTON, JOHN N. Enfermedades desmielinisantes. En Medicina Interna. 3a ed. T.R. Harrison ed. México, Ka Prensa Médica Mexicana, 1964. PP. 1826-29.
120. WEBSTER, L.T. Immunizing potency of antirabies vaccine; critical review. AM. J. HYG. 30: 113, 1939.
121. - - - -A non virulent single dose of rabies vaccine for prophylactic immunization of dog. J. Exp. Med. 76: 185, 1942.  
TAMBIEN: SCIENCE, 92:610, 1940.  
.J. EXP. MED. 73:601. 1941.
122. WECHLER, ISRAEL S. Neurologia Clínica. 9a ed. México, Editorial Interamericana, S.A. 1965. PP. 339-40.
123. WINKLER, C. Neurologische komplikationen nach tollwutschutzimpfung mit Hempt vakzine. DRSC. GESUNDH 19(20): 921-26, 1964.
124. WORLD HEALTH ORGANIZATION. THE VETERINARY PUB. HEALTH UNIT. World survey of rabies V. Geneva. n.d. 80 P. (rabies/Inf. 13-65).
125. - - - - - . Expert committee on rabies. 2nd Geneva 1954, PP. 7-11 (Technical reporta series, N° 82).
126. - - - - - . Expert committee on rabies. Fifrh report, Geneva, 1966 PP. 10-20, (Technical report series, N° 321).
127. ZIMZZER. Microbiolgy, by David Smith T. et al, 13th ed. New York, Appleton-Century Crofts, 1964. PP. 915-18.

V.B. *Ruth R. de Alaya*  
Sra. Rut de Alaya.  
11/2/66