

Forma paralitica de un caso de rabia humana transmitida por murciélago, simulando Síndrome de Guillain Barre: Presentación de un caso de autopsia

Paralytic form of a case of human rabies transmitted by bat, simulated Guillain Barre Syndrome: Presentation of an autopsy case

Julio Cesar Mantilla¹, Julián Camilo Sierra¹, Ernesto García¹, Gustavo Pradilla²

RESUMEN

Introducción: La rabia es una zoonosis letal producida por un virus ARN del género *Lyssavirus* que se trasmite al hombre por la saliva del animal infectado por mordedura, contaminación de una herida abierta, arañazo, abrasión o laceración de una membrana mucosa o tejido nervioso infectado. Se ha comprobado, además, la transmisión a humanos por inhalación del virus de la rabia presente en aerosoles suspendidos en el aire de cavernas en las que habitan gran cantidad de murciélagos, así como en accidentes de laboratorio y mediante el trasplante de órganos infectados con el virus. Este penetra desde la herida a las terminaciones nerviosas y por transporte axonal retrogrado ingresa al sistema nervioso central, cuyo compromiso explica las manifestaciones clínicas de la enfermedad en sus formas encefalítica y paralítica, la última de las cuales se caracteriza por pérdida de la fuerza iniciada en la extremidad mordida y se extiende a las demás extremidades como una parálisis flácida, semejando un Síndrome de Guillain Barré (SGB). **Objetivo:** Presentar un caso de una paciente, residente de una zona urbana de Barrancabermeja, muerta por rabia humana cuyo cuadro clínico fue diagnosticado como un SGB y su necropsia evidenció una encéfalo-mielo-neuritis rábica. **Resultado:** Mujer adulta con manifestaciones clínicas de cuadriparesia flácida, disfagia y disnea, diagnosticada como SGB, hospitalizada en la unidad de cuidados intensivos de una institución de salud de III nivel de la ciudad de Bucaramanga quien fallece 23 días después de iniciar su sintomatología neurológica. Por interrogatorio a familiares se estableció el antecedente de mordedura por murciélago 2 meses antes y por estudio de autopsia se diagnosticó encefalitis rábica. **Discusión:** El presente informe busca llamar la atención sobre un nuevo caso de rabia humana transmitida por quirópteros en una zona urbana del departamento de Santander, Colombia para que se realicen actividades preventivas que eviten la ocurrencia de nuevos pacientes y alertar al personal médico para que actúe de manera diligente y precoz ante cualquier posible accidente rábico, ya que el manejo inadecuado de los mismos puede favorecer un nuevo caso de la fatal enfermedad. También, dada la frecuencia de casos de SGB en nuestras instituciones hospitalarias contemplar en su diagnóstico diferencial la rabia en su forma paralítica e insistir en los antecedentes de mordedura por murciélagos u otros animales así haya sido meses o incluso años antes. *Salud UIS 2010; 42: 139-151*

Palabras clave: Rabia, Síndrome de Guillain Barré, murciélago, autopsia, Santander, Colombia

1. Departamento de Patología, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

2. Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Gustavo Pradilla Ardila. MD Neurólogo. Docente del Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Bucaramanga, Colombia. Tel: 6344000 Ext: 3105 Fax: 6350520, E- mail: gpradilla@gmail.com

Recibido: 19 de mayo de 2010 - **Aceptado:** 19 de julio de 2010

ABSTRACT

Introduction: Rabies is fatal zoonoses caused by an RNA virus of the gender Lyssavirus, it is transmitted to humans through the saliva of infected animal bite, contamination of an open wound, scratch, abrasion or laceration of a mucous membrane or infected nervous tissue. It has been found further transmission to humans by inhalation of rabies virus present in aerosol suspended in the air of caves where bats live in large numbers, as well as in laboratory accidents and by transplanting organs infected with the virus. This penetrates from the injury to the nerve endings and by retrograde axonal transport enters to the Central Nervous System whose commitment explains the clinical manifestations in its encephalitic and paralytic forms, the latter of which is characterized by loss of force initiated in the bitten limb and spread to the other limbs as a flaccid paralysis, resembling a Guillain Barré syndrome (GBS). **Objective:** To present a case of a patient female, resident from a urban area of Barrancabermeja, died of rabies, whose clinic picture was diagnosed as a GBS and necropsy revealed a rabies encephalitis. **Results:** Adult female with clinical features of flaccid quadriplegia, dysphagia, and dyspnea, diagnosed as GBS and hospitalized in the intensive care unit of a health institution level III of the city of Bucaramanga, who died 23 days after starting his neurological symptoms. By questioning her family it was established a bat bite 2 months before and autopsy determined rabies encephalitis. **Discussion:** This report seeks to draw attention on a new episode of human rabies transmitted by bats in an urban area of the department of Santander, Colombia to carry out preventive activities to prevent the occurrence of new cases and alert medical personnel to act diligently and early to any possible rabies accident, and that improper handling of these can contribute to a new case of fatal disease. Also, given the frequency of cases of GBS in our hospitals to bear in mind in its differential diagnosis, the rabies in its paralytic form and insist on a history of being bitten by bats or other animals thus have been months or even years before. *Salud UIS* 2010; 42: 139-151

Keywords: Rabies, Guillain Barré Syndrome, bat, autopsy, Santander, Colombia

INTRODUCCIÓN

La rabia es una zoonosis viral que produce un cuadro de encéfalo-mielo-neuritis letal, transmitida al hombre por animales domésticos o silvestres, descrita desde la antigüedad. El primer registro escrito conocido de la enfermedad proviene del código de Eshnunna, (siglo 23 AC) en la antigua Mesopotamia. 1300 años después, Homero (siglo 9 AC) compara a Héctor con un perro rabioso. Platón (siglo 4 AC) usó la palabra Lyssa para describir la pasión erótica. En griego Lyssa significa furia loca, frenesí y la rabia en los animales¹. Es responsable de aproximadamente 55.000 muertes cada año, 95% de ellas en Asia y África, y de las cuales entre 25.000- 30.000 ocurren en la India^{2,3}. La enfermedad es producida por un virus ARN del género *Lyssavirus*, familia Rhabdoviridae, el cual tiene forma de bala con un extremo aplanado y otro romo, alcanza una longitud entre 180 y 225 nanómetros (nms) y un diámetro de hasta 75 nms, el virus posee una envoltura y una nucleocápside, la primera constituida por las proteínas G y M. La proteína G forma las espículas características de los Rhabdovirus que actúan como ligandos del receptor celular y por lo tanto es responsable de su patogenicidad; la variabilidad de esta proteína explica la diferencias entre los diversos serotipos de *Lyssavirus*, y su reconocimiento antigénico e induce la formación de anticuerpos neutralizantes.

La proteína M, encargada de la gemación y morfología del virus recubre internamente la membrana y aparentemente hace parte de la nucleocápside, una estructura helicoidal compuesta por ARN íntimamente asociado a 3 proteínas denominadas N, NS y L, que asegura la transcripción y replicación viral dentro del citoplasma de la célula⁴. El virus de la rabia no tolera pH menor a 3, ni mayor de 11, es inactivado por la luz solar, la luz ultravioleta, el formaldehído y los detergentes comunes⁵. El virus se trasmite al hombre por la saliva del animal rabioso por mordedura, lamedura o rasguño, sin embargo se han descrito casos de transmisión de la enfermedad sin mordedura entre humanos en pacientes trasplantados con corneas y otros órganos de un donante infectado⁶ y además se conoce de la transmisión del virus de la rabia mediante la inhalación y contacto con aerosoles presentes en laboratorios de investigación, o en sitios con gran población de murciélagos como cuevas o cavernas⁷⁻⁹. Una vez el virus penetra la piel provista de una rica inervación sensitiva, se adhiere a los receptores nicotínicos de acetilcolina de las terminaciones nerviosas amielínicas y luego mediante transporte axonal retrogrado viaja por el axoplasma de los nervios periféricos hasta llegar a la médula espinal donde infecta a las células nerviosas, que una vez comprometidas por el virus favorecen su diseminación neurona a neurona por transporte axonal rápido hasta alcanzar el encéfalo. La infección cerebral causa

alteraciones del comportamiento, relacionadas con lesión de neuronas del sistema límbico, afectación que explica la conducta agresiva y las mordeduras de los vectores que favorecen la transmisión de la enfermedad. El virus de la rabia también se puede desplazar desde el SNC por las vías del sistema nervioso parasimpático en dirección centrífuga hasta las glándulas salivares y el corazón. El tiempo que demora el virus en desplazarse desde el sitio de la inoculación hasta el SNC está relacionado con el periodo de incubación, el cual es variable y usualmente esta en un rango de 30 a 90 días, aunque en ocasiones ha sido de hasta un año¹⁰. Sin embargo en seres humanos y en casos raros, este puede durar menos de 7 días o hasta más de un año, relacionados estos últimos con transmisión por murciélagos⁷. Se han informado casos con periodos de incubación tan largos como de 6 años^{11,12}. Los pródromos que marcan el final del periodo de incubación, comienzan cuando el virus se mueve centripetamente de la periferia al ganglio de la raíz dorsal (causando dolor neuropático) y al SNC. Pueden ser vagos, variables y no específicos e incluyen fiebre, calofríos, malestar general, fatiga, insomnio, anorexia, cefalea, ansiedad e irritabilidad y durar hasta 10 días antes del comienzo de los síntomas neurológicos¹³. En una tercera parte de los pacientes mordidos por un perro rabioso y en las tres cuartas partes de los mordidos por un murciélago infectado, hay síntomas locales como dolor neuropático o prurito¹¹. Las manifestaciones clínicas de la fase neurológica aguda, clásicamente contemplan las formas encefalítica y paralítica. En la encefalítica tempranamente hay hiperactividad agravada por la sed, el miedo, la luz, el ruido y otros estímulos. La fiebre es constante y persistente durante la fase pre terminal. En 24 horas se presentan tres signos cardinales: alteración fluctuante de la conciencia, espasmos fóbicos o inspiratorios y signos de estimulación autonómica. Hay sensación de opresión faríngea espontánea e intermitente en un principio, la cual es precipitada por el intento de deglución de los alimentos o de la propia saliva y se acompaña de espasmos faríngeos y torácicos que impiden la ingestión de alimentos y dificultan la respiración, los espasmos se precipitan incluso con la sola observación o mención del agua: hidrofobia, o con la exposición a corrientes de aire: aerofobia¹¹. El estado mental fluctúa entre periodos normales, de agitación y depresión progresivamente más severas. La irritabilidad es seguida gradualmente del deterioro de la conciencia y el coma¹¹⁻¹³. La forma paralítica es de difícil diagnóstico por la carencia de hiperactividad en estos pacientes, se caracteriza por debilidad motora que se inicia en la extremidad mordida y se extiende a las cuatro extremidades para evolucionar en forma de una parálisis flácida, rasgos

clínicos que la pueden confundir con el síndrome de Guillain Barré¹¹⁻¹³. Son extremadamente raras las presentaciones con parálisis ascendente, con pérdida del sentido de posición e hipoestesias con un nivel torácico. Para Hemachudha lo que diferencia a la rabia paralítica del SGB es la fiebre persistente, la función sensitiva intacta salvo en el sitio de la mordedura y la disfunción vesical entre otros. Los espasmos fóbicos pueden ocurrir en un 50% en esta forma clínica y los espasmos inspiratorios son menos evidentes por la debilidad muscular¹¹. En la fase final el paciente entra en estado de coma asociado a la extensa diseminación del virus en el SNC y compromiso del sistema nervioso autónomo, con aparición de episodios de taquicardia, arritmias cardíacas, e hipotensión que conducen a severa alteración cardiocirculatoria y a la muerte¹⁴. La rabia ocurre en dos formas epidemiológicas, la urbana con el perro como principal reservorio y la silvestre con animales como zorros, lobos y murciélagos en calidad de reservorios y transmisores y los gatos como transmisores, ocasionalmente se presenta transmisión entre estas dos formas, con diseminación de la enfermedad a cualquier especie animal, lo que representa un gran riesgo para el hombre¹⁵. En la actualidad la rabia es una enfermedad endémica en el mundo subdesarrollado, y por lo tanto en América Latina, sin embargo en las dos últimas décadas se han realizado grandes esfuerzos en el territorio latinoamericano para su control, observando una disminución progresiva en el número de casos humanos transmitidos por perros de 355 en 1982 a 35 en 2003, y ausencia de estos casos en Costa Rica, Panamá, Chile, Argentina y Uruguay, pero al mismo tiempo un incremento en los casos transmitidos por otras especies animales y de manera especial por murciélagos y así, en 2004 se reportaron en la región 20 casos de rabia transmitida por perros y 71 casos de la enfermedad transmitida por quirópteros, situación que refleja el beneficio de las acciones educativas a la comunidad y de las campañas masivas de vacunación y de control sobre la población canina en las ciudades y la casi nula acción contra la rabia transmitida por otras especies¹⁶. Se conocen anotaciones sobre posibles casos de rabia transmitida por murciélagos hematófagos desde la época de las primeras expediciones colonizadoras a América y por siglos esta enfermedad ha causado brotes y defunciones aisladas en humanos, además de pérdidas elevadas de ganado vacuno, pero esta solo fue demostrada hasta 1931 en la isla de Trinidad, donde murieron miles de reses y 89 personas, allí los estudios realizados por JL Pawan y publicados en 1936 permitieron establecer que el virus de la rabia había sido transmitido por el murciélago hematófago *Desmodus rotundus*, habitante exclusivo del territorio

americano desde el norte de México hasta la región central de Argentina, que tiene una vida media de 12 años y el cual para enfrentar modificaciones en su fuente alimentaria usual, el ganado vacuno, busca alternativas para sobrevivir y ocasionalmente puede atacar al hombre y alimentarse de su sangre. Después del estudio de Pawan, se han conocido reportes de casos similares en Argentina, Brasil, Colombia, México, Panamá, Perú y Venezuela¹⁷⁻²⁰. Aunque los murciélagos hematófagos son los más involucrados con casos de rabia humana, existen informes de casos transmitidos por especies no hematófagos^{21,22}. El primer caso de rabia en murciélagos no hematófagos fue reportado en Estados Unidos en 1953 en un niño atacado por un murciélago insectívoro^{21,22}. En este país, 30 de las 39 especies presentes de murciélagos, están infectadas con el virus rábico y 21 de los 36 casos humanos registrados, entre 1981 y octubre de 1997, fueron debidos a variantes virales circulantes en murciélagos no hematófagos^{21,23}. La prevalencia de anticuerpos contra el virus de la rabia en murciélagos oscila entre el 10,3% en Perú, hasta el 32 %, en México. Principalmente en hembras adultas^{24,25}. En Colombia se han reportado 24 casos de rabia transmitida por murciélagos, de los cuales 22 corresponden al territorio de selva tropical húmeda del departamento del Chocó, uno a la zona rural de San Luis de Palenque del departamento del Casanare y uno a la zona urbana del municipio de Floridablanca, Santander^{14,26,27}. Teniendo en cuenta que una vez se instala la enfermedad esta tiene un curso fatal, resulta de vital importancia la aplicación de medidas preventivas y el manejo precoz de la exposición rábica, por lo tanto está indicada la vacunación antirrábica preventiva para aquellas personas con un riesgo elevado y repetido de infección en virtud de su ocupación tales como veterinarios, zootecnistas, personal de estas profesiones en formación, empleados de zoológicos, criaderos de perros y personal de vigilancia que utiliza perros y considerarse en aquellas expuestas al contacto frecuente con murciélagos como mineros o exploradores de cavernas. Cabe resaltar, que está comprobado que los murciélagos pueden actuar como reservorio del virus sin presentar síntomas, comportándose como vectores asintomáticos, excretando virus por la saliva hasta por 5 meses^{28,29}. El esquema pre-exposición consiste en administrar 3 dosis de vacuna antirrábica CRL (producida en cerebro de ratón lactante), una cada tercer día por vía subcutánea, más un refuerzo a los 30 días de la última dosis. Se debe revacunar cada dos años. Si la vacuna es obtenida a partir de cultivos celulares de células diploides humanas (HDCV) se aplica una serie básica de tres dosis, con el esquema 0 - 7 y 28 días y un refuerzo al año si persiste el riesgo. En caso

de exposición rábica se debe realizar lavado exhaustivo de la herida con abundante agua y jabón o detergente, dejando enjabonada la zona por cinco minutos, procedimiento que se debe repetir por tres veces, para luego enjuagar con agua a chorro. No se debe utilizar alcohol o cualquier sustancia que lo contenga porque éste fija el virus y solo se suturan las heridas que lo requieran por indicaciones estéticas o hemostáticas y usando el menor número de puntos. La aplicación de la vacuna antirrábica y el suero antirrábico post-exposición debe ser evaluada según el protocolo de manejo, pero debe darse énfasis a los accidentes producidos por ataques no provocados por perros, gatos, murciélagos y carnívoros salvajes, y a las mordeduras en cabeza, cara, cuello, dedos de las manos, mordeduras múltiples y lameduras de mucosas³⁰.

El presente artículo documenta un nuevo caso de rabia humana transmitido por murciélagos ocurrido en el departamento de Santander, esta vez en un área urbana del municipio de Barrancabermeja, diagnosticado mediante estudio de necropsia realizada en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (UIS) -Hospital Universitario de Santander (HUS).

PRESENTACION DEL CASO

Paciente femenino de 47 años de edad, natural de Zapatoca, residente y procedente de área urbana de Barrancabermeja, remitida del Hospital del Magdalena Medio, con clínica de 8 días de evolución de parestesias y debilidad en la mano derecha, que asciende hasta el hombro ipsilateral con posterior incapacidad para la movilización del brazo, limitación para la extensión cervical y de la movilización del miembro superior izquierdo, además disnea progresiva con uso de músculos accesorios y falla respiratoria, que requiere manejo ventilatorio invasivo y traslado a unidad de cuidados intensivos. Al ingreso a una institución hospitalaria de III nivel de Bucaramanga, se encontró una mujer en regulares condiciones generales, con un peso de 50 Kg, frecuencia respiratoria de 15 por minuto, frecuencia cardiaca de 113 por minuto, tensión arterial media 106 mm Hg, ruidos cardíacos rítmicos, pulmones dependientes de ventilación mecánica, plejía del miembro superior derecho y paresia del miembro inferior izquierdo, incapacidad para levantar la cabeza, arreflexia osteo-tendinosa en miembros superiores e hiporreflexia en los inferiores. No se anotó su temperatura corporal. Se consideró el diagnóstico de polineuropatía desmielinizante aguda, posible SGB, con compromiso bulbar. Se inició manejo con líquidos

endovenosos, ranitidina, metoclopramida, heparina y dipirona. Se realizó Tomografía Axial Computarizada (TAC) del cráneo que fue normal. Se le practicó punción lumbar (PL) que mostró líquido cefalorraquídeo (LCR) con 28 linfocitos/mm³, proteínas de 57 mg/dl y glucosa de 78 mg/dl. Valorada por médico neurólogo, quien destacó que se trataba de una paciente con un cuadro clínico rápidamente progresivo de pérdida de la fuerza asimétrica, inicialmente en brazos, asociada a debilidad de flexo-extensores de cuello, trastorno de la deglución y falla respiratoria sin alteración de la conciencia. En su examen encontró una paciente intubada con ventilación mecánica, FC 11 / m, TA 140/ 103 mm Hg, sin anotarse su temperatura dando la impresión de ser normal, alerta, comprendiendo y obedeciendo órdenes, fuerza de 2/5 en brazos, 4/ 5 en piernas y 1/5 en cuello, sin paresia facial, ni alteración de los movimientos oculares, sensibilidad aparentemente conservada, reflejos osteo-tendinosos 2/4 en miembros inferiores y 1/4 en los superiores, reflejo plantar flexor bilateral. Por tratarse de un cuadro clínico de debilidad aguda hasta falla ventilatoria, atípica por el predominio de compromiso braquial pero por la ausencia de signos piramidales, la disminución de los reflejos y la elevación de las proteínas del LCR, consideró que era compatible con un SGB variedad faringo-cérvico-braquial. Recomendó inmunoglobulina humana iv 400 mg/ d por 5 días o plasmáferesis.

Además, examen de neuroconducciones y electromiografía en las 4 extremidades y repetir la punción lumbar en 48 horas para evaluar el comportamiento de la celularidad en el LCR.

Catorce horas después, su TA era de 163/103 mm Hg, su FC de 108/m, su FR de 28/m y su temperatura de 36,8°C. Se instauró tratamiento con inmunoglobulina humana iv sin apreciarse mejoría alguna. En el segundo día en la UCI continuaba afebril, sedada, con TA de 137/84 mm Hg, FC 91/m y FR 20/m. En el tercer día, recibiendo inmunoglobulina humana presentó inmovilidad de todas sus extremidades y su TA era de 86/56 con una FC de 107/m y afebril. El cuarto día se caracterizó por progresión de la parálisis comprometiendo además de las extremidades que estaban flácidas y arrefléxicas, el cuello y los músculos respiratorios tornándose completamente dependiente del respirador. Su sensibilidad estaba conservada.

En la UCI consideraron, por el antecedente de mordedura por murciélago que podía tratarse de rabia y solicitaron nueva PL y revaloración por el médico

neurólogo. En el quinto día en la UCI se realizó la PL y se obtuvo LCR con 40 glóbulos blancos/mm³ (70% linfocitos), glucorraquia y proteinorraquia normales. Luego de 5 días se suspendió la inmunoglobulina.

En el sexto día presentó un episodio de hipotensión y se acentuó su inestabilidad hemodinámica que requirió soporte vasoactivo. Se le practicó electromiograma que señaló polineuropatía con compromiso axonal en las 4 extremidades, con predominio en las superiores y se confirmó, para sus médicos tratantes, el diagnóstico de SGB. La paciente continuaba afebril, sedada pero entendía órdenes parcialmente y su TA era de 109/65 mm Hg, FC 83/m y afebril. En el séptimo día por su deterioro clínico sospecharon meningitis TBC por los hallazgos del LCR pero por el antecedente de mordedura por murciélago 2 meses antes y conocido el día anterior, consideraron el diagnóstico de rabia humana. Decidieron tratamiento con dexametasona y anti-TBC. También solicitaron examen de ELISA para VIH que fue negativo. El cuadro hemático mostraban leucocitosis con neutrofilia y PCR elevada. En el octavo día presentaba períodos de disautonomía con bradicardias de 30 a 40/m y se inició tratamiento anti-TBC y vacunación antirrábica.

En el día décimo presentó coma profundo a pesar de haberse suspendido la sedación 24 horas antes, que fue atribuido a meningitis. Además poliuria con alteración de los electrolitos séricos que los llevó a considerar una diabetes insípida y su manejo con vasopresina. En el día treceavo continuaba en coma profundo y destacaron la ausencia de reflejos del tallo cerebral, esperando evaluación por médico neurólogo para definir el diagnóstico de muerte cerebral y suspender el soporte inotrópico, sin embargo asistía ocasionalmente el ventilador. En el día catorceavo se mantenía hipotérmica (35°C), con poliuria e hipernatremia. En el día diecisieteavo de su estancia en la UCI fue revalorada por el médico neurólogo quien, destacando el accidente por mordedura de murciélago, consideró que el cuadro clínico era sugestivo de rabia paralítica avanzada teniendo en cuenta los hallazgos del LCR, el examen clínico, el curso de la enfermedad y la paciente se encontraba en estado de muerte cerebral. Ese mismo día se estableció su fallecimiento 17 días después de su ingreso a la institución hospitalaria de III nivel y 23 días después del inicio de su cuadro clínico.

Por la sospecha de rabia humana, se solicitó autopsia que fue autorizada por los familiares de la paciente.

HALLAZGOS DE AUTOPSIA

En la autopsia se encuentra encéfalo aumentado de tamaño que pesa 1,330 grs, congestivo, edematoso, muy reblandecido, con giros y circunvoluciones aplanadas y tumefactas, con obliteración de surcos y cisuras, (**Figura 1**) cerebelo con surco de presión sobre las amígdalas, en los cortes transversales hay neta diferenciación entre sustancia gris y blanca, con hemorragias puntiformes sobre esta última.

Al examen microscópico los cortes de cerebro, cerebelo, mesencéfalo y medula espinal, además de cambios hipóxico isquémicos muestran infiltrado mononuclear de predominio linfocitario, que se distribuye alrededor de los vasos de la leptomeninge y en los vasos intraparenquimatosos de mediano y pequeño calibre, (**Figura 2**) siendo más notoria la reacción inflamatoria en los cortes de medula espinal, mesencéfalo e hipocampo; hay también gliosis reactiva, satelitosis, neuronofagia y tendencia a la formación de nódulos gliales, identificándose en el citoplasma de muy pocas neuronas, pequeñas inclusiones eosinofílicas que corresponden a corpúsculos de Negri, (**Figura 3**), en los cortes de la

corteza frontal y en cerebelo se aprecian neuronas con aumento notorio de la eosinofilia citoplasmática, algunas con cariorrexis y cariopiconosis y otras carentes de núcleos, en las leptomeninges hay discreto infiltrado inflamatorio linfocitario, sin granulomas ni células gigantes, las coloraciones de ZN y PAS para BAAR y hongos son negativas. En los cortes de los troncos nerviosos del plexo braquial y a nivel del epi y perineuro hay infiltrado inflamatorio mononuclear de predominio linfocitario (**Figura 4**). El examen microscópico de los pulmones muestra edema y múltiples focos de bronconeumonía y en los cortes del corazón infiltrado linfocitario en el tejido adiposo pericárdico con extensión a los ganglios autónomos y a sus fibras nerviosas. Con estos hallazgos se hace diagnóstico de encéfalo-mielo-neuritis rábica, encefalopatía hipóxico isquémica y bronconeumonía piógena. Se tomaron muestras de corteza frontal bilateral, hipocampos derecho e izquierdo, ganglios basales, cerebelo, tallo cerebral, medula espinal y troncos primarios del plexo braquial derecho con destino al laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud que confirma presencia de antígeno rábico por IFD y presencia de corpúsculos de Negri en corteza frontal y cerebelo.

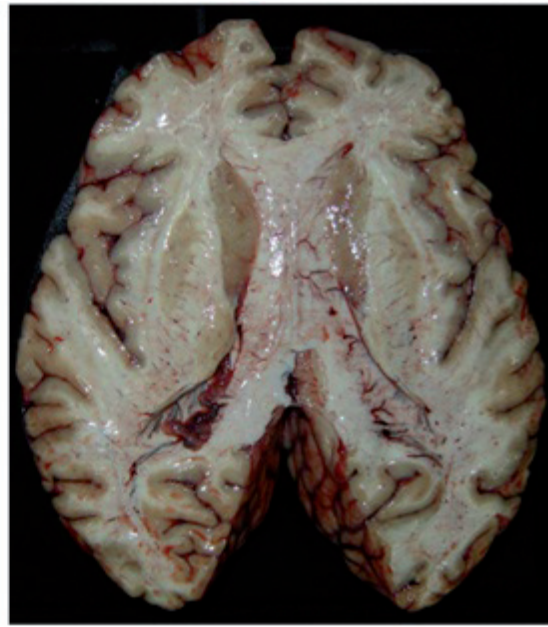
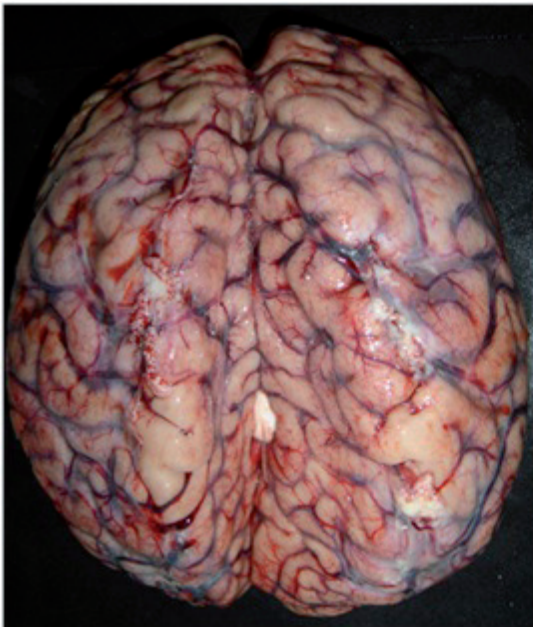


Figura 1: Aspecto macroscópico del encéfalo. En la imagen derecha el órgano muy reblandecido se deforma y expande al ser colocado sobre una superficie firme, hay además marcada congestión de la red vascular leptomenígea. La imagen de la derecha muestra marcada congestión y hemorragias puntiformes en sustancia blanca

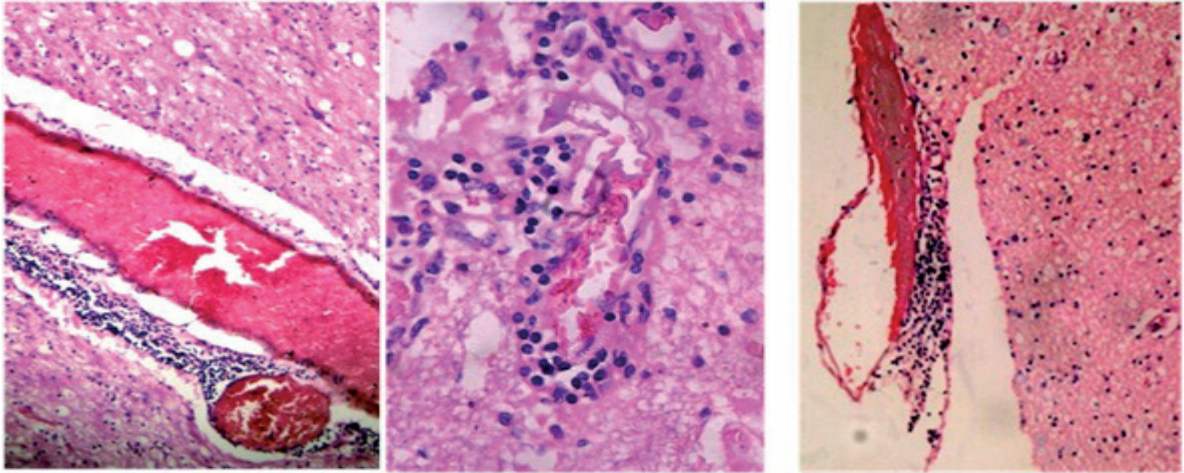


Figura 2: Las fotografías muestran cerebro con edema, congestión, e infiltrado mononuclear de predominio linfocitario distribuido alrededor de pequeños vasos sanguíneos intraparenquimatosos (manguitos perivasculares) y en la leptomeninge.

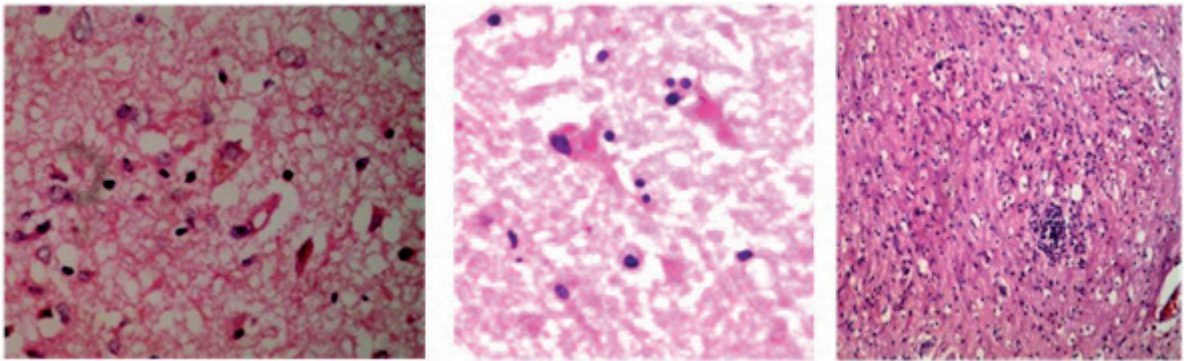


Figura 3: Se observa en la imagen de la izquierda y en la del centro tejido nervioso con severos cambios hipóxico isquémicos, en el citoplasma de algunas de las escasas neuronas preservadas se reconocen inclusiones eosinófilas, que corresponden a los denominados corpúsculos de Negri. La imagen de la derecha muestra un nódulo glial.

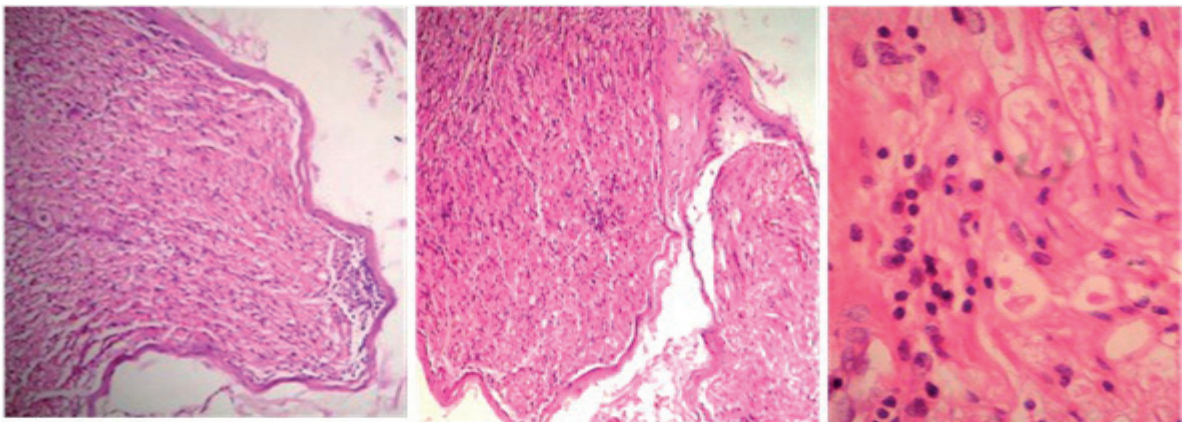


Figura 4: Se observan fragmentos de nervio periférico (plexo braquial derecho) con infiltrado linfocitario en el epi, peri y endoneuro.

DISCUSIÓN

La rabia es una zoonosis viral que en su forma más común de transmisión, se adquiere a partir de la mordedura de un perro infectado, sin embargo en países que han eliminado o disminuido de manera importante la rabia en los animales domésticos, pueden transmitirla coyotes, lobos, zorros, castores, mapaches, ardillas, zorrillos y particularmente murciélagos, animales que por modificación de su hábitat a expensas de la deforestación del bosque, la siembra de grandes cultivos como la caña de azúcar y la disminución del número de cabezas de ganado vacuno, han logrado instalarse en las deficientes viviendas campesinas y atacar al hombre³¹.

La rabia es comúnmente confundida como un trastorno psiquiátrico o laringofaríngeo puede presentarse también con síntomas neuropsiquiátricos mimificando condiciones como una esquizofrenia o una manía aguda. Por su clásica presentación de encefalitis, deben considerarse en el diagnóstico diferencial enfermedades virales que ocasiona alteraciones en la conducta y de fluctuaciones de la conciencia. Sin embargo, en ellas no hay espasmos hidrofóbicos y es inusual que un paciente consciente tenga prominentes signos del tallo cerebral. Como puede tener un componente de mielitis, es importante contemplar enfermedades infecciosas causantes de mielopatía en su diagnóstico diferencial. La encefalomielitis por herpes simiae es transmitida por la mordedura del mono y es un ejemplo de ello¹³.

El tétanos y la encefalomielitis post-vacunal son dos entidades a considerar también³²⁻³⁴.

En la rabia paralítica la aparente similitud con el SGB en sus variantes de polirradiculopatía desmielinizante aguda y neuropatía sensitivo-motora axonal aguda sumado a no documentarse inicialmente una mordedura por animales como el murciélago, pueden demorar o confundir en forma importante el diagnóstico. Para Jackson lo que debe hacer pensar en rabia paralítica son los síntomas locales en el sitio de la mordedura, la piloerección, la disfunción temprana vesical persistente y la fiebre¹³.

Otro aspecto a considerar es un cuadro clínico de SGB como complicación ocasional de la vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante^{33,34}.

El caso que nos ocupa corresponde a una mujer de 47 años de edad, muerta por una encéfalo-mielo-neuritis rábica transmitida por murciélago, cuyos síntomas aparecen dos meses después de la mordedura por un quiróptero que ocurre en zona urbana del municipio de Barrancabermeja, y al cual la persona afectada no le prestó la debida atención, debido muy posiblemente al carácter insignificante de la lesión causada y al desconocimiento de las graves

consecuencias que podían derivarse y por lo tanto no consultó de manera oportuna. La rabia clásica, casi siempre asociada con el virus del genotipo 1, tiene dos formas de presentación: la encefalítica o furiosa que se presenta en el 80% de los casos y la forma paralítica o muda en cerca del 20% de los restantes. En ambas formas la conciencia está preservada hasta bien avanzada la enfermedad, lo que las diferencia de las encefalitis por otros virus^{8,11}.

La alteración mental puede verse en mayor grado en la forma encefalítica, pero también en algunos pacientes con la forma paralítica. La mayoría de los pacientes de la forma encefalítica mueren en los primeros 7 días (promedio de 5 días) desde el inicio de la afección y el promedio de sobrevida en los casos paralíticos es de 2 semanas^{35,36}.

Según Jackson la muerte ocurre en los primeros 14 días desde el comienzo de las manifestaciones clínicas aunque esto puede estar influenciado por las medidas de cuidado crítico¹³.

Hay una variedad de rabia denominada no clásica con diversas manifestaciones, pero no características y que pueden confundirse con infecciones por el enterovirus-71, la encefalitis japonesa o la infección por el virus Nipah¹¹⁻³⁵.

En la rabia encefalítica la característica más temprana es la hiperactividad agravada por la sed, el miedo, la luz, el ruido y otros estímulos. Puede haber episodios intermitentes de confusión, con alucinaciones, agitación y conducta agresiva por 1 a 5 minutos. Se han descrito conductas de mordedura de pacientes con rabia, pero es inusual³⁷.

La fiebre que se inicia en la fase prodrómica es una anomalía persistente a lo largo de fase preterminal. Los espasmos fóbicos se ven en todos los pacientes con rabia encefalítica pero no se aprecian cuando la conciencia se profundiza y se llega al coma. La aerofobia y la hidrofobia pueden inducirse al soplar o colocar aire sobre la cara o el tórax, al pedirle al paciente que degluta o simplemente ofreciéndole una bebida. La hidrofobia es característica exclusiva de la rabia y es debida a la infección selectiva de las neuronas que inhiben las neuronas motoras inspiratorias en la región del núcleo ambiguo del tallo cerebral³⁸. Hay también espasmos inspiratorios que son similares a los fóbicos pero ocurren sin estimulación¹¹.

La disautonomía es una muy importante disfunción que contribuye al diagnóstico y es debida a la infección de los centros del sistema nervioso autónomo o a las vías en el hipotálamo, la medula espinal y/o los ganglios autonómicos. La hipersalivación es una característica única. Pueden presentarse también lagrimeo, alteraciones pupilares, sudoración, piloerección, priapismo y eyaculaciones espontáneas¹¹. Los déficits

de los pares craneales pueden no detectarse y no se encuentran signos como hemiparesia o hemianestesia. Las crisis convulsivas son raras y ocasionalmente se ven en la fase preterminal³⁹. A menudo hay progresión hacia una severa parálisis flácida, coma y falla multisistémica. Esta parálisis que se asocia con o después del coma no debe confundirse con la rabia paralítica cuya debilidad muscular se desarrolla, en contraste, temprano en el curso de la enfermedad¹³. Hay una amplia variedad de complicaciones en los pacientes con rabia y algunas están relacionadas con la diseminación de la infección en el sistema nervioso central con compromiso orgánico sistémico extraneural por infección de las neuronas autonómicas o sensoriales. La más común e importante son las complicaciones cardiopulmonares que incluyen hiperventilación, hipoxemia, depresión respiratoria con apnea, atelectasias y aspiración con neumonía secundarias. La taquicardia sinusal es común y el grado de taquicardia es desproporcionado a la fiebre. Pueden ocurrir también arritmias cardíacas, hipotensión, falla cardíaca y paro cardíaco que reflejan la disautonomía o infección cardíaca¹³. Por el compromiso hipotalámico se pueden presentar hipertermia o hipotermia y se han descrito casos con secreción inapropiada de hormona antidiurética y diabetes insípida⁴⁰. La forma paralítica puede ser de muy difícil diagnóstico por la falta de agresión según Hemachudha¹¹. Tempranamente se instaura una debilidad muscular flácida cuya intensidad es prominente. Fue descrita por primera vez en Francia en 1887 y se le ha denominado también muda, pero más que por la anartria debida a debilidad de los músculos laríngeos es por los aparentes hallazgos clínicos silenciosos⁴¹.

No hay relación entre el desarrollo de la rabia paralítica o encefalítica y el sitio de las mordeduras⁴² y el período de incubación puede ser similar en ambas¹³.

Los pacientes al comienzo usualmente están alerta, con un estado mental normal. La debilidad a menudo comienza en la extremidad mordida, compromete las otras extremidades y posteriormente los músculos bulbares y respiratorios. Las presentaciones en forma de parálisis ascendente, pérdida del sentido de posición e hipoestesia con nivel torácico son extremadamente raras. En el 50 % de los casos puede haber espasmos fóbicos¹¹.

Dado que puede confundirse con el SGB, Hemachudha considera que las siguientes características ayudan a diferenciarlo: fiebre persistente desde el inicio de la debilidad muscular, función sensitiva intacta en todas las modalidades a excepción de la región mordida, disfunción vesical y el signo del mioedema por percusión¹¹. El mioedema por percusión se aprecia

mejor en el tórax, el deltoides y los muslos y se obtiene percutiendo el músculo el cual se contrae y se agrupa elevándose por algunos segundos; no se sabe la razón de su asociación con la rabia paralítica pero no se observa en el SGB, ni en la rabia paralítica, ni en los accidentes neuroparalíticos después de vacunación con tejido neural pero sí se ha encontrado en caquexia extrema, hiponatremia y en síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, hipotiroidismo y falla renal⁴³. El SGB es una enfermedad autoinmune caracterizada por el compromiso agudo de los nervios periféricos, craneales y de raíces espinales generando una debilidad muscular simétrica y progresiva que usualmente comienza por los miembros inferiores, se acompaña de arreflexia, disociación proteino-citológico en el LCR y alteraciones neurofisiológicas en los nervios periféricos, con una evolución que puede ir desde la mejoría hasta la muerte. Algunos pacientes presentan alteración de los pares craneales en especial el VII Par. La progresión de la parálisis puede afectar los músculos respiratorios y requerir su manejo en la UCI y algunos presentan disautonomía que puede poner en riesgo su vida. Usualmente el cuadro clínico progresa en las 2 primeras semanas y cesa al mes de iniciado. Algunos pacientes tienen un antecedente en especial infeccioso, que desencadena el síndrome⁴⁵. Hay 3 subtipos y el más común es la poliradiculoneuropatía inflamatoria aguda que ha sido la forma clásica y recientemente se han descrito la forma motora pura denominada neuropatía axonal motora pura (AMAN en inglés) y cuando las fibras sensitivas se afecta este subtipo axonal se llama neuropatía axonal sensitiva y motora aguda (AMSAN en inglés)⁴⁶. Miller Fisher describió en 1956 una variante que lleva su nombre que contempla ataxia, arreflexia y oftalmoplejía. Últimamente se le han asociado a este síndrome disfunción bulbar, anomalías pupilares debilidad facial⁴⁷. Otras variantes pueden presentarse con compromiso focal sin debilidad de las extremidades tales como diplejía facial con parestesias distales y una variante braquia-cervico-faríngea. Otras diversas combinaciones de alteración del nervio periférico y los pares craneales son denominadas como forma frustas de variantes del SGB 48 e incluso se han descrito también formas puras sensitivas del SGB⁴⁹. Todo lo anterior habla de la gran diversidad clínica de esta afección.

En nuestro país y en particularmente en nuestra ciudad este síndrome es muy frecuente. En nuestro estudio de 14 años en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga pudimos analizar 159 pacientes que cumplían los criterios del Instituto Nacional de Salud de la EE.UU. incluyendo las modificaciones de Asbury y de Poser^{50,51}. Nuestra

incidencia anual fue de 31.3 por 100.000 habitantes, lo que sitúa al SGB como una entidad patológica frecuente en nuestro medio, afectando especialmente a personas jóvenes y antecedidas de infecciones respiratorias y gastrointestinales en un 60 %⁴⁵. El tratamiento contempla el empleo de inmunoglobulina IV o la plasmaferesis^{46,48}.

El caso que presentamos fue confundido con un SGB atípico por la inicial paresia de una extremidad superior seguida del compromiso motor del otro miembro superior y posterior alteración bulbar que requirió manejo urgente en la UCI.

El LCR inicial en el día sexto de iniciar su sintomatología mostró 28 linfocitos x mm³ y 57 mg de proteínas /dl con una glucorraquia normal. El segundo LCR realizado 5 días después señaló 40 glóbulos blancos x mm³ con predominio de linfocitos, proteínas y glucosa normales. El primer LCR tendría a favor una discreta elevación de la proteínas y antes de completar la primera semana de evolución, pero una pleocitosis no característica del SGB según los criterios de Asbury y el segundo examen tendría en contra un aumento en la celularidad y la normalidad de la cifra de proteínas. Luego el cuidadoso análisis del citoquímico del LCR correlacionado con el cuadro clínico atípico y severo no favorecía el diagnóstico de SGB. También, la ausencia de un evento infeccioso previo desencadenante como se presenta hasta en un 60% en nuestra serie de 159 pacientes con SGB.

En caso de sospecha de rabia, el LCR es de gran utilidad en el diagnóstico, ya que diez días después de iniciados los síntomas neurológicos se pueden detectar los anticuerpos, y su resultado es válido aun en pacientes vacunados, lo que no sucede cuando la prueba se realiza en suero⁵².

Llaman la atención en esta paciente con rabia parálitica, la ausencia de fiebre y la aparente normalidad esfinteriana vesical. Impresiona además la agresividad y el rápido deterioro que si bien es cierto puede verse en algunos casos del SGB no es la regla, lo mismo que la falta de respuesta al tratamiento con inmunoglobulina IV. La disautonomía, la falla multisistémica y la diabetes insípida se han asociado más a la rabia parálitica pero la alteración del sistema nervioso autónomo puede ser una infrecuente complicación en el SGB.

Un error terapéutico importante que pudo empeorar el cuadro clínico fue el emplear esteroides que están totalmente contra-indicados en el manejo de un paciente con rabia, por la inmunosupresión¹⁴. Cuando el afectado fallece y no se tiene diagnóstico de la enfermedad, es necesario realizar autopsia completa o parcial del sistema nervioso teniendo en cuenta las medidas de bioseguridad para evitar accidentes

biológicos durante el procedimiento. Una vez extraído el encéfalo se debe revisar de manera cuidadosa y luego realizar cortes adecuados de no más de 1 cm de espesor de la corteza frontal y del hipocampo de ambos hemisferios, mesencéfalo, protuberancia, bulbo raquídeo, hemisferios cerebelosos y segmento cervical C1. Los cortes de las zonas antes enunciadas se deben tomar por duplicado, ya que un primer grupo de estas muestras se guardan en recipientes individuales sin ningún tipo de aditivo o preservante, se rotulan con el nombre de la zona del encéfalo que corresponde y se mantienen refrigerados hasta la recepción por el laboratorio de virología, el segundo grupo de muestras se guarda en un recipiente que contenga formol bufferado al 10% y se remite para estudio histopatológico. En las muestras mantenidas en refrigeración se realizan pruebas de inmunofluorescencia para detectar el antígeno rábico y para realizar inoculación del material en ratones lactantes, los cuales posteriormente son sacrificados para buscar el virus en el encéfalo.

El análisis histopatológico en las muestras de encéfalo muestra cambios comunes a otras encefalitis, como el infiltrado mononuclear de predominio linfocitario tanto en la leptomeninge como en el parénquima cerebral, donde se distribuye alrededor de los pequeños capilares a manera de manguitos, también pueden verse neuronas con cambios de necrosis rodeadas por células de microglía (neuronofagia) y agregados de microglía que forman nódulos, pero el cambio más específico lo constituye la presencia de inclusiones citoplasmáticas ovoides o redondeadas de tonalidad eosinófila con diámetro entre 3 y 8 micras y gránulos basófilos en su periferia, descritas por Negri y Bosc en 1903, consideradas desde entonces como el hallazgo típico de la enfermedad y denominadas cuerpos de Negri en honor al primero de ellos. Los cuerpos de Negri corresponden al lugar de la célula donde se realiza la transcripción y replicación viral⁵³ y se observan mejor en las grandes neuronas de la formación hipocampal, de los núcleos mesencéfalicos y en las células de Purkinje del cerebelo, sin embargo, sólo se identifican en 20% a 50% de los casos de rabia y, cuando se observan, solo están presentes en una de cada 150 neuronas examinadas, lo que hace necesario el empleo de técnicas diagnósticas de inmunofluorescencia directa, microscopía electrónica, inmunohistoquímica, e inoculación en cerebro de ratón, mucho más sensibles y específicas⁵⁴. Se deben diferenciar de otras inclusiones como las Cowdry tipo A, las cuales son mucho más pequeñas, y de localización intranuclear presentes en los giros orbitales de los lóbulos frontales y de la región medial de los lóbulos temporales y causadas por el virus Herpes tipo

1 y tipo 2, pero que también pueden ser identificadas en las encefalitis por citomegalovirus, varicela zoster y en la panencefalitis esclerosante subaguda⁵⁵. El estudio histológico del caso que presentamos en efecto muestra los cambios descritos en la literatura y muy ocasionales cuerpos de Negri y cuya confirmación posterior se realizó mediante inmunofluorescencia directa del tejido nervioso con detección del antígeno viral en el laboratorio de virología del INS.

El presente caso quiere llamar la atención sobre la aparición de un nuevo paciente con rabia humana transmitida por murciélago en una zona urbana del departamento del Santander, esta vez en el barrio Cincuentenario de la ciudad de Barrancabermeja, lo más significativo en este fatal caso de rabia paralítica, como es la regla, fue la falta de información a los médicos tratantes sobre el hecho de haber sido mordida por un murciélago dos meses antes que es un evento de particular gravedad y que fue ignorado o minimizado por la paciente y sus familiares, por falta de información y educación por las autoridades pertinentes de salud pública en su ciudad y en nuestra región.

Hemos publicado ya el año pasado el primer caso de rabia urbana en la ciudad de Floridablanca, Santander, en un paciente de 15 años de edad mordido por un murciélago 4 meses antes de iniciar un cuadro clínico de encefalitis que lo llevó a la muerte y cuyos análisis virales mostraron la variante antigénica 3 cuyo reservorio principal es el vampiro hematófago *Desmodus rotundus*. Los anteriores 22 casos documentados de rabia humana en Colombia han sido en la selva chocoana y un caso en zona rural del Departamento de Casanare por lo que el caso de Floridablanca es el primero documentado de rabia humana por vampiro en una comunidad urbana colombiana y quizás en América Latina¹⁴.

Es importante alertar sobre el peligro de manipular estos animales, en especial cuando son encontrados arrastrándose sobre el piso o volando de manera torpe y golpeándose fácilmente contra obstáculos como paredes o puertas, ya que estos pueden ser indicios de enfermedad en el quiróptero.

También pretende concientizar al personal médico y paramédico de la región sobre el gran peligro que significa la mordedura por cualquier animal y especialmente si ésta ocurre sin ninguna provocación hacia él, por parte de la víctima, y finalmente resaltar que la OMS, clasifica la exposición a murciélagos como categoría III o exposición severa y recomienda, administración inmediata de inmunoglobulina y vacuna⁵⁶.

CONFLICTO DE INTERESES

Declaramos no haber conflicto de intereses pertinentes, que pueda influir en los resultados de este artículo.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

REFERENCIAS

1. Baer GM. The history of rabies. En: Jackson AC, Wunner WH, editors. Rabies. Second edition. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007. P. 1-22.
2. Menezes R. Rabies in India. CMAJ 2008; 178: 564-566.
3. Knovel DL, Cleaveland S, Coleman PG. et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. Bulletin of the World Health Organization 2005; 83 (5).
4. Montano JA, Mata AE, Estructura antigenica y mecanismos de infección del virus de la rabia. Ciencia Veterinaria 1996; 7: 67-96.
5. Carrada T. Rabia. Vision nueva de un mal milenarior. Rev. Mex. Patol. Clin 2004; 51 (3): 153-166.
6. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of Rabies Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. N Engl J Med 2005; 352: 103-111.
7. Elmgren L. D, Nadin-Davi S. A, Muldoon F. T, Wandeler A. I. Diagnosis and analysis of a recent case of human rabies in Canada. Can J Infect Dis 2002; 13(2): 129-133.
8. Jackson AC Rabies. Can J Neurol Sci 2000; 27: 278-283.
9. Jackson A. Actualizacion sobre la patogénesis de la rabia. Rev Pan-Amaz Saude 2010; 1(1): 167-172.
10. Jackson A. Update on rabies. Curr Op Neurol 2002; 15: 327-331
11. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht C. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. Lancet Neurol 2002; 1: 101-109.

12. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N Engl J Med* 1991; 324: 205-211.
13. Jackson AC. Human Disease. En Jackson AC, Wunner WH, editors. Rabies. Second edition. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007. P. 309-340.
14. Badillo R, Mantilla JC, Pradilla G. Encefalitis rábica. Encefalitis rábica humana por mordedura de murciélago en un area urbana de Colombia. *Biomedica* 2009; 29(2): 191-203.
15. Paez A, Polo L, Heredia D, et al. Brote de rabia humana transmitida por gato en el municipio de Santander de Quilichao, Colombia. *Rev. Salud Pública* 2008; 11 (6):931-943, 2009. 2010; 1(1): 167-172.
16. Schneider MC, Belotto A, Adé MP, Leanes L.F, Correa E, Tamayo H, et al. Epidemiologic Situation of Human Rabies in Latin America in 2004. *Epidemiological Bulletin / PAHO* 2005; Vol. 26, No. 1.
17. Warner CK, Sherif R, Zaki SR, Shieh WJ, Whitfield SG, et al. Laboratory Investigation of human deaths from vampire bat rabies in Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 1999; 60(3), 502-507.
18. McCarthy TJ. Human depredation by vampire bats *Desmodus rotundus* following a hog cholera campaign. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40: 320-322.
19. Caraballo AJ. Outbreak of vampire bat biting in a Venezuelan village. *Rev Saude Publica* 1996; 30: 483-484.
20. Schneider MC, Santos C, Aron J, Munoz B, Ruiz S, Uieda W. Potential force of infection of human rabies transmitted by vampire bats in the Amazonian region of Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 680-684.
21. Favi M, de Mattos CA, Yung V, Chala E, López LR, de Mattos CC. First case of human rabies in Chile caused by an insectivorous bat virus variant. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 79-81.
22. Albas A, Novaes EA, Lourenço RA, Favoretto SR, Sodr e MM. Antigen profile of rabies virus isolated from different species of non-hematophagous bats in the region of Presidente Prudente, State of S o Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2009. 42(1):15-17.
23. Pybus MJ. Rabies in insectivorous bats of western Canada, 1979 TO 1983. *Journal of Wild life Diseases* 1986; 22(3): 307-313.
24. Salm n G, Vásquez A, Alb jar C, Guevara C, Laguna VA, Salazar M, et al. Human Rabies and Rabies in Vampire and Nonvampire Bat Species, Southeastern Peru, 2007. *Emerging Infectious Diseases* 2009; 15, No. 8.
25. Cerrada T. Encefalitis R bica, consecutiva a mordedura de murciélago. *Neurología* 2006; 21(4): 171-175.
26. Valderrama J, García I, Figueroa G, Rico E, Sanabria J, Rocha N, et al. Brotes de rabia humana transmitida por vampiros en los municipios de Bajo y Alto Baud , departamento del Chocó, Colombia 2004-2005. *Biom dica*. 2006; 26: 387-96.
27. Escobar E. La rabia transmitida por vampiros. *Biom dica*. 2004; 24: 231-236.
28. Flores R. La Rabia, los Murciélagos y el control de los Hematófagos. *Ciencia y Veterinaria* 2-1978.
29. Schneider M C, Romijn PC, Uieda W, Tamayo H, Da Silva DF, Belotto A, et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: An emerging zoonotic disease in Latin America?. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2009; 25(3).
30. Protocolo de vigilancia epidemiológica para la rabia humana. Ministerio de la protección social. Republica de Colombia. 2009.
31. Schneider MC. Reflexión sobre los Modelos para el Estudio de los Brotes de Rabia Humana por Murciélago. *Cad. Saúde P bl.* 1995; 11 (2): 291-304.
32. Pradilla G, Ayala JO, Sanabria CL. Aprendizaje basado en problemas: Tétanos. *Salud UIS* 2005; 37: 166-180
33. Cabrera J, Griffin DE, Johnson RT. Unusual features of the Guillain-Barré syndrome after rabies vaccines prepared in suckling mouse brain. *J Neurol Sci* 1987; 81: 239-245.

34. Toro G, Vergara I, Román G. Neuroparalytic accidents of antirabies vaccination with suckling mouse brain vaccine. *Arch Neurol* 1977; 34: 694-700.
35. Hemachudha T, Phuapradit P. Rabies. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 260-267.
36. Hemachudha T. Rabies. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of clinical neurology*, revised series. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1989: 383-404.
37. Dupont, J.R. and Earle, K.M. Human rabies encephalitis. A study of forty-nine fatal cases with a review of the literature. *Neurology* 1965; 15: 1023-1034.
38. Warrell, D.A. (1976). The clinical picture of rabies in man. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 70, 188-195.
39. Hemachudha T, Tirawatnpong S, Phanthumchinda K. Seizures as the initial manifestation of paralytic rabies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 808-810.
40. Bhatt, D.R., Hattwick, M.A.W., Gerdson, R., Emmons, R.W. and Johnson, H.N. (1974). Human rabies: diagnosis, complications, and management. *Am J Dis Child* 1974; 127: 862-869
41. Editorial (1978). Dumb rabies. *Lancet* 2, 1031-1032.
42. Tirawatnpong, S., Hemachudha, T., Manutsathit, S., Shuangshoti, S., Phanthumchinda, K. and Phanuphak, P. Regional distribution of rabies viral antigen in central nervous system of human encephalitic and paralytic rabies. *J Neurol Sci* 1989; 92: 91-99.
43. Hemachudha T, Phanthumchinda K, Phanuphak P, Manutsathit S. Myoedema as a clinical sign in paralytic rabies. *Lancet* 1987; 1: 1210
44. Lopez, R.A., Miranda, P.P., Tejada, V.E. and Fishbein, D.B. (1992). Outbreak of human rabies in the Peruvian jungle. *Lancet* 1992; 339: 408-411
45. Pradilla G, León FE, Gamarra G. Estudio clínico-epidemiológico del síndrome de Guillain-Barré en el oriente de Colombia: 1980-1994. *Act Neurol Col* 1999; 15: 14-23
46. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653-1666
47. Lo YL, Chan LL, Pan A, et al. Acute ophthalmoparesis in the anti-GQ1b antibody syndrome: electrophysiological evidence of neuromuscular transmission defect in the orbicularis oculi. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:436-440
48. Pritchard J. What's new in Guillain-Barré syndrome. *Practical Neurology* 2006; 6:209-217.
49. Oh SJ, LaGanke C, Claussen GW. Sensory Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; 56: 82-86
50. Asbury AK. Diagnostic considerations in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981; 9 (suppl); S21-S24.
51. Poser CH. Criteria for the diagnosis of the Guillain-Barré syndrome: A critique of the NINCDS guideline. *J Neurol Sci* 1981; 52: 191-199.
52. CDC. Human rabies prevention United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48:No. RR-1.
53. Lahage X, Vidy A, Premier C, et al. Functional characterization of negri bodies (NBs) in rabies virus infected cells. Evidence that NBS are site of viral transcription and replication. *J. Virol* 2009. 83(16): 7948-7958.
54. Lopez Corella E., Jackson A.C. Rabia sin cuerpos de negri. Detección del virus rábico en autopsia por inmunohistoquímica y por hibridación in situ. *Patología*. 1996; 34(1):39-41.
55. Redington J, Tyler KL. Viral infections of the nervous system. Update on diagnosis and treatment. *Arch Neurol*. 2002; 59:712-718.
56. Dantas F. Bats and their role in human rabies epidemiology in the Americas. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis*. 2008; 14(2): 193-202.