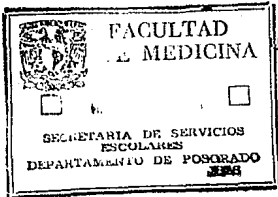


11237
3
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION, ANALISIS DE LA POBLACION AUTOPSIADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA, EN LA EPIDEMIA EN MEXICO, 1989-1990.

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA PRESENTA:

DRA ROCIO GABRIELA AGUINAGA VILLASEÑOR

Cecilia Ridaura
Vo Bo

DRA CECILIA RIDAURA SANZ
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
(Tutor de tesis)

Hector Fernández Varela
DR HECTOR FERNANDEZ VARELA
DIRECTOR GENERAL

Rigoberto Martínez Benavides
DR RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

Luis Heshiki Nakandakari
DR LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN.

Estudio retrospectivo de 23 casos autopsiados de Sarampión en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría con el propósito de analizar las causas de muerte en la epidemia de 1989-1990. El estudio postmortem permitió una caracterización más objetiva de la mortalidad ya que a través del efecto citopático patognomónico de la infección por sarampión fue posible identificar aquellos casos no detectados en la clínica así como distinguir las lesiones tisulares producidas directamente por el virus de aquellas lesiones secundarias a superinfección bacteriana.

El sarampión durante la epidemia de 1989-1990 fue responsable directo de la muerte en el 10.8% de todas las autopsias practicadas en ese lapso de tiempo (213). El promedio de edad fue de 23 meses y la mediana de 8 meses. La relación masculino / femenino fue de 1 / 1.3. En cuatro pacientes se refirió el antecedente de vacunación. Diez pacientes adquirieron la enfermedad en el hospital y en seis de ellos, con padecimientos inmunosupresores, la infección por sarampión fue responsable de la muerte actuando como oportunista. El diagnóstico clínico solamente se estableció en el 52% de los casos agudos lo que representa un importante subregistro de esta enfermedad. El aparato más frecuentemente afectado fue el respiratorio con neumonía de células gigantes (16 casos). En doce casos hubo lesión anatómica en tubo digestivo y cuatro de ellos tuvieron diarrea. El sistema nervioso presentó datos de inflamación aguda en dos casos sin expresión clínica y hubo un caso de panencefalitis esclerosante subaguda. En el 60.8% se encontró infección bacteriana sobreagregada: bronconeumonía (14 casos), meningoencefalitis purulenta (1 caso), septicemia (9 casos). No se encontró correlación estadísticamente significativa entre las características inmunológicas y/o epidemiológicas del huésped y el tipo de complicaciones.

OBJETIVOS

Analizar las complicaciones que ocurren en niños que fallecen por sarampión en una epidemia ocurrida en México para establecer su frecuencia y sus características en función del estado inmunológico, cobertura de vacunación y estado nutricional del huésped.

Analizar el material de autopsias para una caracterización más objetiva de la mortalidad por sarampión, ya que a través del efecto citopático patognomónico (células gigantes multinucleadas con inclusiones eosinófilas en núcleo y citoplasma) puede establecerse el diagnóstico de esta enfermedad aún en ausencia del cuadro clínico característico; así como distinguir entre complicaciones directamente relacionadas a la infección viral de aquellas ocasionadas por infección bacteriana agregada, lo cual no es posible realizar con bases clínicas.

ANTECEDENTES

En la mayor parte de los países del mundo se han identificado con periodicidad graves epidemias de sarampión; sin embargo y como sucede con los indicadores de la mortalidad se reconoce que la incidencia de la enfermedad también ha disminuido a consecuencia de las acciones intensivas de inmunización que tienen la meta de brindar protección a la población más expuesta a padecer la enfermedad. (1)

El sarampión es una enfermedad exantemática aguda sumamente contagiosa. Es producida por un virus RNA que pertenece a la familia paramixoviridae, que mide 150-300 nm con propiedades especiales que le confieren capacidad para producir una enfermedad aguda con fiebre, conjuntivitis, exantema; o una enfermedad latente o persistente (panencefalitis esclerosante subaguda, esclerosis nodular u otras). Además tiene la propiedad de producir un característico efecto citopático, gracias a una proteína específica del virus que conduce a la formación de células gigantes multinucleadas sincitiales en donde la cromatina asume una posición marginal, y es reemplazada por inclusiones intranucleares. (2,3,4). El virus ingresa al organismo a través de las vías respiratorias ahí se multiplica localmente y se disemina por vía hematogena con infección de linfocitos circulantes y sistema linfático. (2,3,4). El sarampión modificado o atípico es la infección que ocurre en el individuo parcialmente inmunizado, ya sea por: a) la aplicación de gammaglobulina sérica secundaria a la exposición al sarampión. b) en niños menores de 9 meses por la presencia de anticuerpos adquiridos transplacentariamente. c) cuando hay una falla en la aplicación de la vacuna predominantemente secundaria a la aplicación de gammaglobulina sérica. d) en personas previamente inmunizadas que tienen exposición al sarampión natural cuando se usan vacunas con virus inactivos (2,4,5)

Las complicaciones del sarampión, contra lo que se piensa, son muy frecuentes y graves. Generalmente están asociadas a la replicación vírica o superinfecciones y suelen presentarse entre las 6 y 8 semanas después de la aparición del exantema, pero también ocurren durante la fase aguda de la enfermedad. Son éstas las que ocasionan un alto índice de morbimortalidad durante la infección por sarampión, ya que los pacientes complicados difieren en su evolución y pronóstico en relación con los no complicados. (6). La recuperación clínica del paciente depende de respuestas inmunológicas moduladas y parece depender no solo de la presencia de anticuerpos, sino también de la presencia de interferón y de linfocitos T sensibilizados (blastogénicos y citotóxicos). (7). Las complicaciones resultantes de la infección viral son poco comunes, en general se deben a infecciones bacterianas agregadas, siendo difícil establecer esta diferencia en la clínica. (6,7)

En general podemos clasificar las complicaciones en (2,3,4,5):

A.- Complicaciones directamente relacionadas con la infección viral: Bronquiolitis, queratoconjuntivitis, neumonía de células gigantes, encefalomielitis y neuritis óptica.

B.- Complicaciones secundarias a infecciones bacterianas: otitis media y bronconeumonía.

C.-Complicaciones secundarias a alteraciones del sistema inmune :
depresión transitoria de respuestas de hipersensibilidad, exacerbación de algunas enfermedades y disminución de la cuenta linfocitaria.

D.- Complicaciones debidas a una infección viral latente o lenta:
Panencefalitis esclerosante subaguda, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico. Las complicaciones directamente relacionadas con la infección viral son poco comunes, siendo las alteraciones del árbol respiratorio las más importantes. Pueden encontrarse cambios específicos que permiten diagnosticar el sarampión aun en ausencia del cuadro clínico, siendo la característica histológica la presencia de inclusiones eosinófilas en núcleo y citoplasma en células gigantes multinucleadas. (2,3,4). En la neumonía de células gigantes suele haber una afección difusa de bronquiolos y alveolos con numerosas células muy grandes. Es la patología de los niños de 6 meses y 1 año de edad con desnutrición de tercer grado o en huésped inmunosuprimido.

En esta entidad, por ausencia de exantema, no se sospecha la enfermedad. (3,6,7) En tubo digestivo hay afección en todos los segmentos y se presentan en la infección sistémica, y se expresa clínicamente por la presencia de dolor abdominal, diarrea aguda y distensión abdominal. (3,5,6,7) En el caso de encefalitis pueden encontrarse tres patologías asociadas a la infección por sarampión que son: La encefalopatía postinfecciosa, la encefalitis aguda sarampionosa, y la panencefalitis esclerosante subaguda, siendo la más frecuente la encefalopatía postinfecciosa o encefalitis aguda alérgica, que se caracteriza por la ausencia del virus del sarampión y la presencia de desmielinización, necrosis, daño vascular y hemorragia presumiblemente secundario a una reacción inmunológica al virus, que ocurre en aproximadamente 1 a 1000 casos, con mortalidad del 10% (8,9,10) La encefalitis aguda sarampionosa se ha descrito en pacientes con inmunosupresión, y consiste en una encefalitis por una inclusión aguda por el virus del sarampión se presenta tanto en pacientes que están recibiendo quimioterapia, como en aquellos que han sido transplantados, desnutridos u otros con algún tipo de inmunosupresión. (8,9,10). La panencefalitis esclerosante subaguda se comporta como una infección por virus lentos, en donde hay persistencia del virus en forma latente y se encuentra restringido a un solo órgano, ya que no hay manifestaciones de infección viral en otro sitio. (2,5,6,8)

En ocasiones también se encuentran alteraciones en miocardio, que según se reporta en la literatura mundial solo ocurre en 10-15% de los casos. En un estudio realizado en México se reporta una frecuencia de 2.9% para la afección miocárdica, pudiendo demostrarse manifestaciones electrocardiográficas hasta en 19% de los casos, sin haber datos de descompensación cardíaca. (2,3,4,5). La respuesta inmune tanto humoral como celular se alteran en la fase aguda del sarampión con alteraciones en las funciones de los linfocitos, particularmente en los mecanismos responsables de la hipersensibilidad retardada mediada por células. (7)

Este tipo de alteraciones se presenta con mayor frecuencia en el paciente desnutrido y es la causa a la cual se le ha atribuido una mayor mortalidad en este tipo de pacientes, además de que también presenta supresión de las funciones del linfocito y disminución de los cuerpos neutralizantes. (9,10). También se ha referido que el número y tipo de complicaciones están asociadas con una mayor mortalidad.

La edad del huésped también ha sido un factor de gran importancia que se ha encontrado como factor de riesgo en la mortalidad por sarampión, refiriéndose una edad menor de 2 años en todas las series publicadas, esto se relaciona con alteración transitoria de la inmunidad celular. (6,9)

En estudios realizados en Africa y Asia (11), se ha encontrado que no solo estos factores son determinantes en la mortalidad por sarampión, sino que también influyen importantemente la sobrepoblación y la exposición intensa al virus, el tipo y severidad de complicaciones, la atención médica adecuada, la edad temprana de infección y una susceptibilidad genética. La sobrepoblación se relaciona con muchos factores adversos tales como: pobre nutrición, tratamientos tradicionales, no utilización de servicios médicos, pobre higiene, mayor riesgo de complicaciones y gran frecuencia de enfermedades concomitantes. Estos factores explican por qué los casos múltiples tienen mayor mortalidad que los casos aislados. Si la sobrepoblación y la exposición intensa son factores de riesgo muy importantes para la mortalidad en el sarampión, es importante determinar los factores socioculturales y epidemiológicos de los grupos susceptibles. Se proponen como factores de riesgo de exposición intensa a los siguientes: poligamia, familia dispersa, muchos componentes de la familia, gemelos, poco espacio para los niños, casos multifamiliares departamentos pequeños, epidemias y áreas rurales. Estos factores fueron encontrados durante las epidemias de Coenhagen, Guinea-Bissau, y Bangladesh. (11,12). En áreas rurales se ha encontrado mayor mortalidad considerando que en el área urbana el sarampión se presenta en forma epidémica por lo que el huésped se encuentra en contacto con el virus desde edades tempranas, además la exposición frecuente en el hogar hace poco probable la presencia de casos múltiples. En contraste el área rural presenta intervalos interepidémicos más prolongados, el tiempo de exposición e infección ocurren al mismo tiempo y la edad de infección es mayor que en el área urbana. Otros factores tales como el uso de tratamiento tradicional, tendencia a la agrupación, y poco acceso a los servicios médicos contribuyen a mayor mortalidad en área rural. Se ha encontrado mayor mortalidad en los casos en los que se presenta la infección en un segundo hijo, sobretodo, en familias numerosas, en donde el riesgo de contraer una segunda infección es mayor. No se encuentra un factor que pueda explicar completamente este patrón de mortalidad, sin embargo, se refiere que la intensa exposición a la infección juega un papel importante ya que esta mayor exposición favorece una mayor dosis del virus y/o se incrementa también el riesgo de infecciones intercurrentes. (11,12).

Aspectos epidemiológicos

Desde 1988 se inició en todo el mundo una pandemia sarampionosa. Europa y América fueron los países más afectados, teniendo las siguientes peculiaridades: a).- el contagio a menores de un año en proporción hasta de 15 % con letalidad de 10 % o más. b).- ataque a escolares, adolescentes y adultos jóvenes en ambos sexos. c).- contagio a niños vacunados en más de 10 % de los casos y d).- prolongación del brote durante más de 9 meses, a diferencia de los picos bi o trimestrales observados anteriormente. (13).

En América latina, en un cohorte a diferentes periodos de 1989, en comparación con igual lapso de 1988, la incidencia en 1989 aumentó por lo menos en 48% con respecto al año previo, teniendo en cuenta que: a).-1988 había sido un año epidémico en relación a 1987. b).-En varios de los países sudamericanos (Argentina, Chile, Brasil) el alza se extendió a lo largo de ambos años. c).-que en otros, el incremento de 1989 con respecto a 1988, es de más de 400% (EE.UU., México), y aún de 2.500% (Canadá) y de 3.800% (El Salvador). En 1990, de los países con problema más severo fueron México, El Salvador, Honduras, Brasil, Jamaica y Perú. (1,14,15)

Sarampión en México

Puede considerarse que el sarampión presenta dos etapas importantes en nuestro país, estadísticamente hablando, la prevacunal, en donde la tasa de mortalidad en niños menores de 5 años fue de 3.5% y la etapa postvacunal en donde la tasa de mortalidad fue de 2.8%, con disminución importante del 72.8% marcándose notoriamente la introducción de las vacunas. (13,14) Ante la introducción de las vacunas se crea un panorama en el país calculándose una letalidad del 6.6%, mencionándose en la literatura nacional, que al igual que los indicadores de mortalidad, hay una tendencia descendente de gran magnitud comparativamente con las epidemias previamente habidas en el país. (15)

MATERIAL Y METODOS

Definición de la población objetivo

Se revisaron todos los casos autopsiados en el departamento de patología del INP que fallecieron durante la epidemia de sarampión en 1989-1990 con :

- 1.-Diagnóstico clínico de sarampión, y/o
- 2.-Alteraciones histológicas características de la infección por mixovirus: efecto citopático en cualquier órgano con células gigantes multinucleadas, con inclusiones eosinófilas intranucleares. (Fig.# 1), y/o
- 3.-Presencia de células de Warthin Finkeldey en tejido linfoide.

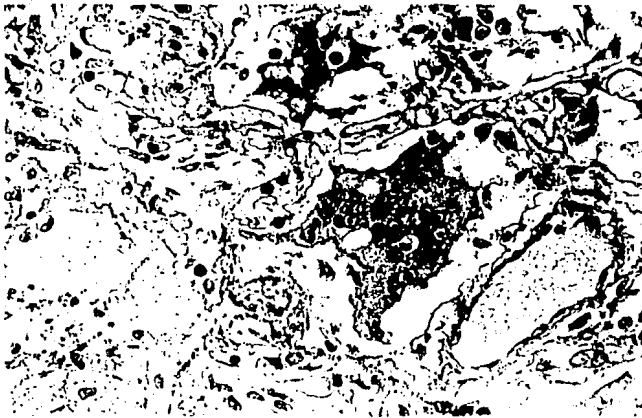


Fig.#1 Células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares (Pulmon,H.E. 60x)

Resumen de la metodología a seguir

Se revisaron los protocolos de autopsia y expedientes clínicos de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión mencionados. De los casos seleccionados se recabaron los siguientes datos tanto clínicos como anatomoclínicos:

Nombre, edad, procedencia, sexo, antecedente de contacto, momento del contacto, peso, talla, antecedente de inmunización, cuantas dosis, edad de aplicación, cuadro clínico, con datos de exploración física, así como duración y lapso entre inicio del cuadro y la muerte. Complicaciones por órganos y sistemas, hallazgos radiológicos, biometría hemática, electrolitos, pruebas de función hepática y pruebas específicas de acuerdo a la sospecha de afección de algún órgano (líquido cefalorraquídeo, PPD, pruebas de función renal, pruebas de coagulación, EEG) además de los resultados de bacteriología pre y postmortem. Las causas de muerte se clasificaron de acuerdo a la definición de la OMS:

1.- Causa básica de muerte a la enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron directamente a la muerte y 2.- Causa contribuyente a cualquier otra entidad morbosa significativa que hubiera sido desfavorable en el curso del proceso patológico, contribuyendo así al resultado letal, pero que no estuviera relacionado con la enfermedad o estado patológico que causó la muerte directamente.

RESULTADOS

1.-Frecuencia. Se encontraron 23 casos que cumplieron los criterios de inclusión en 213 estudios postmortem desde Mayo de 1989 a Mayo de 1990 lo que representa el 10.8% del total de autopsias.

2.-Distribución por sexo y edad. Tabla (1). Mas de la mitad de los casos ocurrieron en lactantes por debajo de los dos años. El caso mas joven correspondió a un niño de 26 días de edad, cuya madre cursó con infección por sarampión durante los primeros 15 días de vida extrauterina del paciente.

El de mayor edad fue una niña de 12 años que falleció con encefalitis esclerosante subaguda, un año después de padecer sarampión en los inicios de la epidemia citada. El promedio por edad fue de 23 meses y la mediana fue de 8 meses. En cuanto al sexo 13 fueron femeninos y 10 masculinos, con una relación de 1:1.3.

3.-Características epidemiológicas

Vacunación Solamente en 4 de los casos se refirió antecedente de vacunación contra el sarampión. De estos, en un caso se aplicó una dosis al año de edad, en dosis única y otro caso a los dos años también en dosis única. Otra paciente de este grupo correspondió a la paciente con encefalitis esclerosante, la cual tenía esquema completo de vacunación y el paciente restante se desconoce la edad de aplicación así como las dosis. Un paciente de este grupo tenía inmunosupresión por cursar con leucemia aguda linfoblástica, ignorándose la edad de aplicación.

Procedencia

Nueve pacientes procedían de medio rural y 14 casos del área urbana.

Fuente de contagio En diez casos el sarampión fue de adquisición intrahospitalaria y los trece restantes adquirieron la enfermedad en sitio desconocido. Solamente en un caso se tuvo el antecedente de contagio familiar.

Enfermedad previa Doce pacientes presentaron sarampión como enfermedad única, teniendo 3 de estos una desnutrición de tercer grado y acudieron al hospital por primera vez. Cinco pacientes presentaban una enfermedad previa que se encontraba en resolución o en vías de resolución, siendo tratados en este hospital, (uno con cardiopatía compleja, otro con atresia de esófago y PCA ya corregidas, uno con onfalocelo corregido, uno con desnutrición severa y uno con daño neurológico por hipoxia neonatal). Seis pacientes presentaban una enfermedad concomitante que los obligaba permanecer hospitalizados (1 con Enfermedad de Hodgkin, 2 con Leucemia, 1 con Tb sistémica, 1 con Neuroblastoma, 1 con SIDA)

4.-Manifestaciones clínicas.

Tiempo de evolución. Tabla (2). El tiempo de evolución promedio de la población estudiada fue de 11 días.

Nueve pacientes fallecieron en la primera semana de inicio de los síntomas, siete durante el curso de la segunda semana y seis en un periodo mayor de 16 días. El caso más agudo falleció a los 3 días de la enfermedad y correspondió a un paciente de 9 años en que se presentó como enfermedad concomitante ya que padecía enfermedad de Hodgkin y tuberculosis sistémica, manifestándose clínicamente como insuficiencia respiratoria progresiva. El de mayor duración (excluyéndose el de PEESA) fue de 1 mes 4 días, en una niña que tenía 6 meses y que presentó sarampión un mes antes, dejando como complicación directa inmunidad deficiente con un cuadro de neumonía severa, la cual se complicó con enfermedad pleuropulmonar y abscesos pulmonares.

Cuadro Clínico En nueve pacientes se refirió el cuadro clínico característico de sarampión con la presencia de fiebre, conjuntivitis, tos y exantema maculopapular haciéndose diagnóstico clínico en vida en ocho de estos pacientes y uno de ellos presentó rash y muerte en su domicilio. En seis pacientes se presentó el rash en forma atípica, siendo este confluyente en cara y de forma fugaz en cinco casos y uno con rash que se catalogó como inespecífico. En siete de los casos agudos no se presentaron manifestaciones cutáneas, por lo que no se sospechó clínicamente la enfermedad. En la Tabla (3) se presenta la correlación de la presencia de rash con diferentes variables. La única variable significativa fue el tiempo de evolución, ya que la mayoría de los casos sin exantema se encontraban en el curso de la segunda semana a partir del inicio de los síntomas.

Diagnóstico clínico. Tabla (4) El diagnóstico clínico de sarampión se estableció en 12 de los casos agudos y en el de PEESA. Todos los casos diagnosticados presentaron el cuadro clínico característico con exantema.

En diez casos el diagnóstico de sarampión no fue establecido: siete de estos no tenían exantema y los restantes presentaron un exantema atípico, correspondiendo a tres de los pacientes que cursaban con enfermedad concomitante. (Tabla # 4)

5.-Causas de muerte

Solamente en un caso el sarampión fue un hallazgo postmortem incidental y no contributorio como causante de la muerte. En el resto la infección por sarampión fue responsable del fallecimiento, ya sea por complicaciones directas del virus o como complicaciones bacterianas agregadas. En seis casos el sarampión se asentó en un padecimiento previo actuando como oportunista (dos pacientes con Leucemia aguda linfoblástica, uno con Linfoma de Hodgkin, uno con SIDA, uno con Neuroblastoma tratado y un caso de Tuberculosis miliar generalizada).

En dieciséis casos hubo denutrición de II-III grado.

En la tabla (5) se correlacionan las variables del huésped con respecto a la presencia del sarampión como enfermedad concomitante o como enfermedad primaria, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en relación con la edad, estado nutricional, sexo, antecedente de inmunización, lugar de procedencia, cuadro clínico, tipo de complicación o tiempo de evolución del huésped, y encontrándose diferencia estadísticamente significativa tanto en la presencia de linfopenia, (cinco de seis pacientes (83.3%) con enfermedad concomitante), a diferencia de los pacientes que presentaban sarampión como enfermedad única en que se presentó en cinco de diecisiete (29.4%). Otra variable significativa corresponde a la adquisición intrahospitalaria que incluye los casos con otro padecimiento y linfopenia.

Complicaciones. En dieciocho casos la lesión viral afectó mas de un sistema, con una viremia generalizada. En cuatro casos se afectó solo un órgano correspondiendo al caso de PEESA y en tres en donde se encontró el virus solo en pulmón. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el tipo de complicación localizada o generalizada (Tabla 6). En nueve casos el fallecimiento ocurrió como consecuencia de complicaciones en diversos órganos causados directamente por el virus.

En catorce casos se encontró además de la infección viral una complicación bacteriana agregada, todos ellos tuvieron bronconeumonía bacteriana, nueve tuvieron sepsis y uno presentó meningitis purulenta. En la tabla 7 se mencionan los resultados de bacteriología, incluyendo los cultivos que fueron realizados postmortem. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la correlación de las variables del huésped con la complicación viral o bacteriana (Tabla 8). La tabla (9) muestra los órganos afectados por el virus, por orden de frecuencia.

CORRELACION ANATOMOCLINICA POR APARATOS Y SISTEMAS

El aparato mas frecuentemente afectado fue el árbol respiratorio ya sea con lesión viral directa (21 casos) o con infección bacteriana secundaria (14 casos). La lesión viral fue de neumonía de células gigantes clásica (10 casos) o necrosante (6 casos), bronquiolitis en 5 casos. Fig.# 2

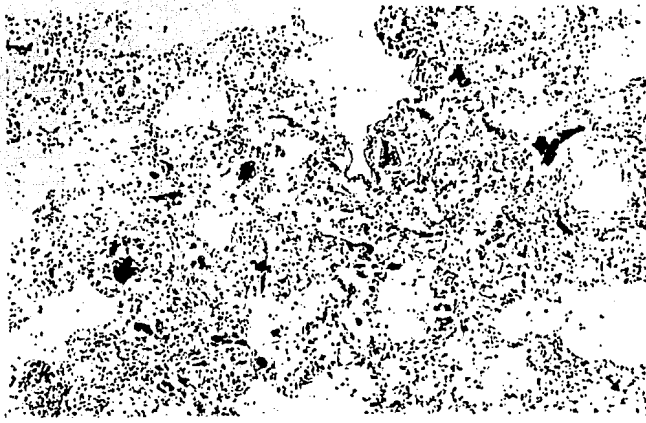


Fig.# 2 Neumonía de células gigantes clásica con numerosas células multinucleadas en alveolos (Pulmón. H.E. 25 X)

Todos los casos con lesión anatómica en pulmón ya sea viral o bacteriana presentaron manifestaciones clínicas y radiológicas de afección respiratoria. En veinte pacientes se encontraron datos clínicos de dificultad respiratoria en grado variable. De los que no tuvieron manifestaciones clínicas respiratorias dos correspondían a pacientes que tuvieron muerte extrahospitalaria, en los cuales no se pudo evaluar este dato, y al paciente de PEESA que secundariamente tuvo una bronconeumonía bacteriana. Radiológicamente se encontraron diez casos de neumonía intersticial, en seis de los cuales se encontró neumonía necrosante, siendo dos de ellos menores de 6 meses y cinco tenían desnutrición de tercer grado, concordando este último con lo descrito en la literatura (3). En tubo digestivo, once pacientes no presentaron alteración histológicas, presentando clínicamente dos de ellos diarrea aguda en el momento de la infección. En los doce restantes hubo manifestaciones clínicas de diarrea aguda en cuatro pacientes y en uno de ellos hubo odinofagia. Los hallazgos anatomopatológicos en estos pacientes fué: seis tuvieron esofagitis con células gigantes, tres de los cuales correspondieron a pacientes que clínicamente tenían una enfermedad concomitante u oportunistas (leucemia, neuroblastoma y SIDA) y solo el paciente con leucemia tuvo manifestación clínica de odinofagia. Hubo otro paciente con enfermedad previa, siendo un desnutrido de tercer grado que cursaba con diarrea crónica, el cual no tuvo manifestaciones clínicas de afectación así como tampoco los dos pacientes restantes. Cuatro pacientes tuvieron afección de estómago, correspondiendo a pacientes con enfermedad concomitante (neuroblastoma, leucemia y SIDA), dos de estos pacientes tuvieron cuadro clínico de gastroenteritis con vómito y diarrea, en estos pacientes se encontró una afección extensa del virus en tubo digestivo, los otros dos pacientes no tuvieron manifestaciones clínicas aunque uno de ellos tenía diarrea crónica, por lo que no fué posible valorar este dato. Hubo ocho pacientes con afección del virus a intestino delgado tres de ellos tuvieron clínicamente diarrea aguda, uno tenía diarrea crónica, y tres no tuvieron clínicamente manifestaciones de afección. De los pacientes en que no se encontró afección en intestino delgado o de tubo digestivo hubo tres que tuvieron cuadro enteral en el momento de la infección por sarampión. Seis casos tuvieron afección del colon, de los cuales solo dos tuvieron cuadro de diarrea. En este grupo hubo dos casos en el que las lesiones no estuvieron directamente relacionadas con el efecto citopático del virus, teniendo uno de ellos una ileocolitis ulcerada inespecífica y otro con afección por mucormicosis. Esto último correspondió a un paciente sin antecedente de inmunocompromiso y que además también tuvo mucormicosis en pulmón. El apéndice cecal se encontró afectada en dos casos que no tuvieron manifestaciones clínicas. El hígado se encontró afectado clínicamente en dos casos manifestados por hepatomegalia, pruebas de función hepática (transaminasas y de coagulación) alteradas y en los hallazgos de autopsia se encontró en estos dos casos una hepatitis séptica.

Hubo dos casos con datos anatomopatológicos de hepatitis sarampiñosa con presencia de células gigantes y en los cuales clínicamente no hubo ninguna manifestación de hepatopatía. Fig # 3

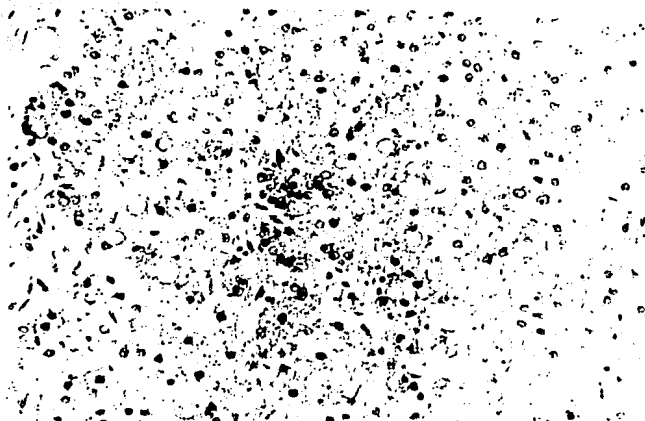


Fig.# 3 Hepatitis por sarampión con hepatocitos con transformación sincisial con inclusiones intranucleares (Higado H.E. 25 X)

En un caso había inclusiones virales en vesícula pero sin manifestaciones clínicas. Se encontró hemofagocitosis extensa en seis casos, cuyas manifestaciones clínicas fueron de bicitopenia en dos casos, dos tuvieron linfopenia y solo uno cursó con pancitopenia, correspondiendo a un paciente con leucemia aguda en tratamiento. Hubo siete pacientes que clínicamente cursaron con anemia y que no presentaron hemofagocitosis. En médula ósea se encontraron hemofagocitosis acentuada en tres de estos casos. Hubo un caso de necrosis extensa de médula ósea postinfecciosa encontrándose en cultivos *Pseudomonas* Sp.postmortem)

Hubo dos casos con infiltración de leucemia aguda, así como uno de Enfermedad de Hodgkin con tuberculosis.

Se encontró médula ósea normal en siete casos y no se examinó en siete.

Los ganglios linfáticos se encontraron afectados directamente por células gigantes de WF en siete casos, siendo cinco pacientes desnutridos de tercer grado, cuatro casos de enfermedad concomitante (uno con Neuroblastoma, dos casos con leucemia aguda y uno con SIDA) Se encontró histiocitosis sinusoidal hemofagocítica en seis casos.

En Timo se encontraron células gigantes y corpúsculos de Hassal en cinco casos, dos pacientes presentaron histiocitosis reactiva y el resto de los pacientes tenían depresión linfocítica con atrofia muy acentuada. No se examinó en seis casos. Se encontraron células gigantes en páncreas en cinco casos, ninguno de los cuales tuvo manifestaciones clínicas de afectación. En Sistema Nervioso central la mayor parte de los casos presentaron datos inespecíficos de hipoxia, con edema cerebral y daño neuronal. En un caso hubo atrofia con gliosis; en tres casos había un proceso inflamatorio relacionado directamente con la infección del virus, siendo uno de ellos el caso de la PEESA. Fig. # 4 y 5

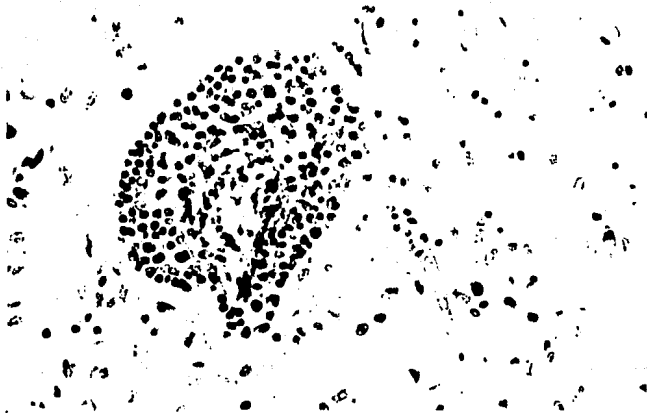


Fig.# 4 Panencefalitis esclerosante subaguda. Inflamación mononuclear perivascular. (Cerebro H.E. 60 X)

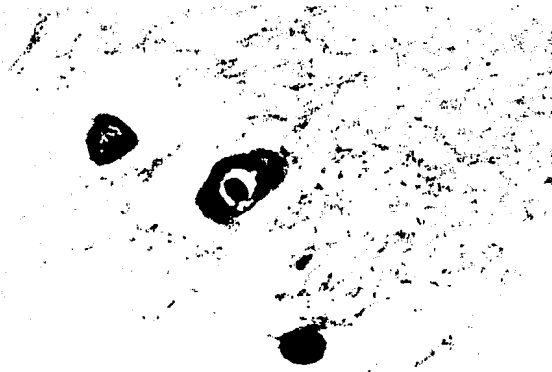


Fig.# 5` Inclusiones intranucleares con halo en célula glial en P.E.E.S.A (Cerebro H.E. 40 X)

Los otros dos casos tenían encefalitis focal, con presencia de células gigantes en uno de ellos, y solo en uno de ellos hubo manifestaciones clínicas neurológicas y correspondieron a pacientes con enfermedad concomitante (leucemia aguda y SIDA). Hubo otras alteraciones neurológicas no relacionadas con el virus: un caso de meningitis purulenta por Neumococo y otro caso de un recién nacido con infartos cerebrales hipóxicos. Se encontraron células gigantes en tiroides en un caso en un paciente que no tuvo manifestaciones clínicas de afectación de este órgano. Fig.# 6

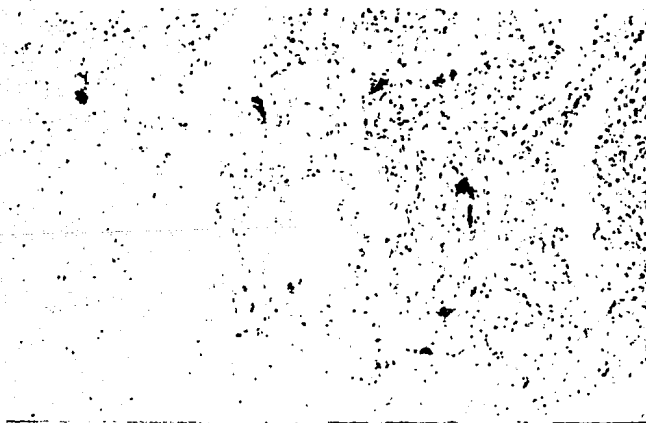


Fig.# 6 Tiroiditis por sarampión. Células gigantes multinucleadas revistiendo foliculos. (Tiroides H.E. 25 X)

En amígdalas palatinas en 3 casos y en un caso se encontraron en riñón. Fig.# 7) Clínicamente ninguno de estos pacientes tuvo manifestaciones de enfermedad en esos órganos.

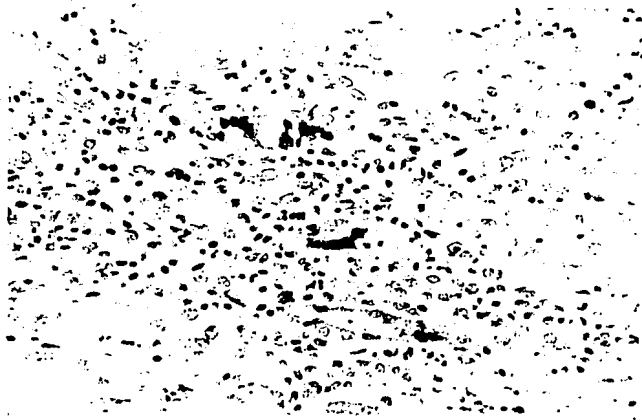


Fig.# 7 Células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares en el epitelio tubular renal. (Riñón H.E. 40 X)

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION

TABLA No 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

	FEM	MASC	TOTAL	%
< 1 año	9	4	13	56.5
1-2 años	1	2	3	13.3
2-4 años	0	2	2	8.6
4-6 años	1	0	1	4.3
> 6 años	2	2	4	17.3
<hr/>				
	13	10	23	100

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION

TABLA No.2

TIEMPO DE EVOLUCION

	No.	%
0-5 días	6	26.0
5-10 días	4	17.3
10-15 días	6	26.0
> 15 días	7	30.4
<hr/>		
	23	100

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION

TABLA No.3

CUADRO CLINICO

VARIABLE	EXANTEMA SI	EXANTEMA NO*	VALOR DE P**
	N=16	N=7	
< 2 años edad	12	4	.259833
Desnutrición	11	5	.3741602
Masculino	8	2	.2362363
Linfopenia	6	3	.2449858
Vacunados	2	2	.2845857
Rural	4	5	.3331538
Intrahospitalaria	6	4	.2449858
Enf.concomitante	4	2	.3786145
Complicación viral	5	4	.2113003
Complicación bact.	10	3	
Tiempo evolución			
< 10 días	2	7	.01113572***

* Se excluyó el caso de PEESA

** Exacta de Fisher

*** Estadísticamente significativo

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION

Tabla No. 4

DIAGNOSTICO CLINICO

	Diagnostico clinico si N=12	Diagnostico clinico no N=10	Valor de P** < 0.05
< 2 años	10	6	.1857585
Exantema	13*	3	.00228425***
Tiempo de evolución			
< 10 días	3	7	.04082605***
Enf. previa	2	3	.3007519
Enf. concom.	2	4	.1857585

* se excluye PEESA

** Exacta de Fisher

*** Estadísticamente significativo

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION
TABLA No.5

SARAMPION COMO ENF.PRINCIPAL *

Variable	Saramp.como Enf. Principal	Saramp.Enf. Concomitante	Valor de P** <0.05
Edad	N=17	N=6	
<2años	12	4	.3786145
desnutrición	12	4	.3786145
masculino	6	4	.1622633
Linfopenia	4	5	.01747452***
Vacunados	3	1	.4607565
Rural	5	4	.1135843
Intrahospital	4	6	.00208029***
Exantema	11†	4	.3786145
Complicación viral	6	3	.3028916
Complicación Bacteriana	12†	2	.1135843
Tiempo evolución			
< 10 días	7	3	.3399804

† Se excluye PEESA

** Exacta de Fisher

*** Estadísticamente significativo

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION
 TABLA No 6

AFECCION VIRAL POR ORGANOS

	VIRAL SISTEMICA + de 1 aparato N = 18	VIRAL LOCALIZADA solo 1 aparato N = 4	VALOR DE P** < 0.05
< 2 años	12*	3	.4354067
Desnutridos	13	3	.4593301
Masculino	9	1	.3007519
Linfopenia	7	2	.3838687
Vacunados	3	1	.4462064
Rural	8	1	.3518797
Intrahospital	9	1	.3007519
Enf.concom.	6	0	.2488038
Evolución			
< 10 días	8	2	.406015

* Se excluye hallazgo incidental.

** Exacta de fisher

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION
 TABLA No.7

GERMENES AISLADOS POSTMORTEM
 EN PULMON

GERMEN	No.	%
Staph.Coag.Neg	5	21.7
Cándida Sp	2	8.6
Klebsiella	2	8.6
E.Coli	1	4.3
Pseudomonas Sp	1	4.3
No se aisló germen	12	52.1
<hr/>		
TOTAL	23	100

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION

TABLA No. 8

TIPO DE COMPLICACION

	COMPLICACION VIRAL N = 9	COMPLICACION BACTERIANA N = 14	VALOR DE P** < 0.05
< 2 años	5*	10	.2572351
Desnutrición	8	8	.1102436
Masculino	4	6	.3307309
Linfopenia	3	6	.3086822
Vacunados	2	2	.3699605
Rural	5	4	.1543411
Intrahospital	5	5	.2204873
Exantema	5	11	.2572351
Tiempo evol.			
< 10 días	4	6	.3307309
Enfermedad concomitante	4	2	.1135843

* Se excluye hallazgo incidental

** Exacta de fisher

CAUSAS DE MUERTE EN SARAMPION

TABLA No 9

ORGANOS AFECTADOS POR EL VIRUS
POR ORDEN DE FRECUENCIA

PULMON	TOTAL	21/23	(91.3%)
Neumonia de células gigantes.....	10		(43.3%)
Neumonia necrosante.....	6		(26.0%)
Bronquiolitis.....	5		(21.7%)
VIAS AEREAS SUPERIORES	TOTAL	18/23	(78.2%)
Traqueobronquitis de células gigantes.....	18		
APARATO DIGESTIVO	TOTAL	12/23	(52%)
a) Intestino.....	8		(34.7%)
b) Esófago.....	6		(26.0%)
c) Estómago.....	4		(17.3%)
d) Faringe y amígdalas.....	2		(8.6%)
OTROS	TOTAL	12/23	(52%)
Ganglios.....	7		(30.4%)
Páncreas.....	5		(21.7%)
Timo.....	5		(21.7%)
Corazón.....	3		(13.0%)
Encefalo.....	3		(13.0%)
Tiroides.....	3		(13.0%)
Hígado.....	2		(8.6%)
Riñón.....	1		(4.3%)
Vesícula biliar.....	1		(4.3%)
Glandula salival.....	1		(4.3%)
Hiel.....	1		(4.3%)

DISCUSION:

La frecuencia de casos de sarampión en el material de autopsia de Mayo de 1989 a Mayo de 1990 es la mas alta registrada en los archivos del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1970. Esto contrasta con los informes de la dirección general de epidemiología que señalan que esa epidemia presentó tasas bajas de letalidad y mortalidad (1,15,16,). Es evidente que la perspectiva desde el material postmortem de un hospital de tercer nivel es diferente al enfoque epidemiológico de la población abierta.

Las características de los casos fallecidos y autopsiados revelan que una proporción importante de la mortalidad por esta infección ocurrió en niños que adquirieron la infección dentro del hospital. Estos casos eran portadores de una enfermedad previa que aunque superada, seguían acudiendo para su control al Instituto. Seis de ellos presentaban un padecimiento concomitante distinguiéndose por ser padecimientos inmunosupresores lo cual seguramente propició la adquisición y progresión letal del sarampión. Esto se manifestó en la mayoría de los casos por linfopenia que fue una de las variables significativas que distinguieron a este grupo especial de pacientes. (Tabla # 5).

Otro dato importante es que mas de la mitad de los casos fallecieron sin presentar el cuadro de exantema y este fue el factor mas importante que impidió el reconocimiento clínico de esta enfermedad (Tabla # 4). Esto representa un subregistro importante que se demuestra por lo informado por el departamento de epidemiología del propio Instituto que solo refiere aquellos casos diagnosticados clínicamente. En este caso se refieren siete muertes lo que da una letalidad del 5.3%. De esos casos cinco fueron autopsiados y por tanto incluidos en nuestra serie postmortem, pero omiten dieciocho que no fueron notificados. (16). Dado que la expresión de exantema es crucial para el diagnóstico, es importante caracterizar este grupo de pacientes que no expresan la enfermedad en la forma habitual. En el estudio realizado la única variable estadísticamente significativa fue el tiempo de evolución con lo que se sugiere que estos casos fallecieron en el periodo prodromico previo a la aparición del rash. (Tabla # 3)

Por lo que respecta a las causas de muerte distinguimos dos grandes grupos: aquellos que murieron con datos histológicos de infección viral sistémica y los que presentaron infección por sarampión localizada a un solo órgano o aparato. En cuanto a complicaciones encontramos que catorce casos la infección sobreagregada de tipo bacteriano fue condicionante importante de la defunción. No se encontró ninguna característica del huésped que explicara esta diferencia. En este estudio no pudimos confirmar la existencia de los factores epidemiológicos tales como procedencia rural y presentación familiar que han sido postulados como de alto riesgo para mortalidad por sarampión.

Desde el punto de vista histológico se encontraron lesiones características con formación de células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares en gran cantidad de órganos aunque en muchos de ellos no hubo expresión clínica o esta no fue investigada. La lesión hepática ha sido descrita clínicamente en varias publicaciones y al parecer es reversible. (17). No se conoce cual pueda ser la secuela de la infección en corazón ni en tiroides, pero dada la magnitud del daño en las etapas agudas es importante considerar al sarampión como probable etiología dentro de las miocardiopatías crónicas y tiroiditis idiopáticas. La alteración de sistema nervioso central mas grave fue un caso de Panencefalitis esclerosante subaguda que presentó el cuadro clínico y trazo electroencefalográfico característicos y con el diagnóstico confirmado por el hallazgo de anticuerpos antisarampión en líquido cefalorraquídeo. En próximos años quizá acudan al Instituto pacientes que durante esta epidemia hallan adquirido el virus latente del sarampión y reportemos otros casos de Panencefalitis esclerosante subaguda. Un hallazgo interesante fue la presencia de células gigantes multinucleadas de tipo reactivo en el cerebro de uno de los casos con leucemia y bajo tratamiento con quimioterapia. Desde el punto de vista histológico fue importante el hallazgo de hemofagocitosis tanto en médula ósea como en ganglios linfáticos e hígado. De estos casos, en cuatro hubo expresión clínica de alteraciones hematológicas. Es importante por lo tanto considerar al sarampión como otro agente etiológico en el síndrome hemofagocítico asociado a infección, lo cual no suele estar contemplado en la literatura. (18)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Velazquez O, Alvarez L Carlos, Lezana F , y cols. Panorama epidemiológico del sarampión en México. situación actual y perspectivas. Bol Med Hosp Inf Mex 1990,47:462-473
- 2.-Morgan E M, Rapp F Measles Virus and Its Associated Diseases. Bacteriol Rev 1977,41:635-666
- 3.-Ridaura S C Anatomía patológica de la infección sistémica por sarampión. Patología 1990,28:1-10
- 4.-Cherry D J Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Saunders Company 1987,1607-1621
- 5.-Annunciato D, Kaplan M H, Hall W W, et al Atypical measles syndrome: Pathologic and serologic findings. Pediatr 1982,70:203-209
- 6.-Avila F C, Navarrete N S, Martinez A S, cols Complicaciones en niños con sarampión Bol Med Hosp Inf Mex 1990,47:520-523
- 7.-Schellmann J, Sanson J, Prodromal stage of measles diagnosed at autopsy J Pediatr 1965;67:39-45
- 8.-Aicardi J, Goutierres M L, Arsenio N , et al Acute measles encephalitis in children whit immunosuppression Pediatr 1977;59:232-239
- 9.-Coovadia H M , Weslwy A, Brain P Immunological events in acute measles influencing outcome Arch of Dis in Child 1978;53:861-867
- 10.-Timothy M, Hannah R, Spencer H, et al Delayed Acute Measles Inclusion Body Encephalitis in a 9- year-old Girl: Ultrastructural, Immunohistochemical, and In Situ Hybridization Studies Moder Pathology 1992;5:348-352
- 11.-Dossetor J, Whittle H C, Greenwood B M Persistent measles infection in malnourished children British Medical Journal 1977;1:1633-1635
- 12.-Aaby P Malnutrition and Overcrowding/Intensive Exposure in severe measles infection:Review of community studies Reviews of infectious diseases 1988;10:478-490.
- 13.-Greenwood M Epidemics and Crowd-diseases:measles Reviews of infectious diseases 1988;10:492-499.
- 14.-Fernandez de C ,Kumate J . La vacunación contra el sarampión, situación en México y América. Avances en el método de inmunización en aerosol Bol Med.Hosp Inf Mex 1990;47:449-461

- 15.-Kumate J Sarampión:control,eliminación o erradicación ? Bol Med Hosp Inf Mex 1990;47:447-448
- 16.-Alvarez N , El comportamiento del sarampión.Experiencia del Instituto Nacional de Pediatría. Acta pediátrica de Mexico 1990;11:147-148
- 17.-Gavish D , Kleinman Y , Morag A , et al Hepatitis and jaundice associated with measles in young adults an analisis of 65 cases. Arch Intern Med 1983,143:674-7
- 18.-Pearl L P . Abu-Farsakh H , Starke J R et al Neuropathology of two fatal cases of measles in the 1988-1989 Houston epidemic. Ped Neurology 1990,6:126-30