

Encefalitis por rabia o encefalitis post-vacunal en mujer gestante con neonato prematuro sobreviviente

Rabies encephalitis or post-vaccination encephalitis in a pregnant woman with a surviving premature neonate

Rafael Tapia-Pérez^{1,2,a}, Miguel Barreda-de la Cruz^{1,b}, Julio C. Alvarez-Gamero^{3,c}

¹ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud. Arequipa, Perú.

² Facultad de Medicina Humana, Universidad Católica Santa María. Arequipa, Perú.

³ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú

^a Médico intensivista, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6120-1760>

^b Médico intensivista, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3268-7786>

^c Médico residente de endocrinología, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6861-5699>

An Fac med. 2021;82(4). / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v82i4.20363>

Correspondencia:

Julio Cesar Alvarez Gamero
juliocesar.alvarezg@gmail.com

Recibido: 10 de mayo 2021

Aprobado: 11 de octubre 2021

Publicación en línea: 28 de diciembre 2021

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron en la recolección y análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, y aprobación de la versión final del manuscrito.

Citar como: Tapia-Pérez R, Barreda-de la Cruz M, Alvarez-Gamero J. Encefalitis por rabia o encefalitis post-vacunal en mujer gestante con neonato prematuro sobreviviente. *An Fac med.* 2021;82(4). DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v82i4.20363>

Resumen

La rabia humana es una infección grave que requiere aplicación de suero antirrábico y vacuna, la cual puede producir encefalomiyelitis desmielinizante aguda (EDMA) post-vacunal. Se reporta una gestante de 27 años mordida por un perro en mano derecha. No recibió suero antirrábico pero sí 5 vacunas. Con última vacuna presentó adormecimiento de mano, malestar, fiebre, hidrofobia, alteración de conciencia. Se realizó cesárea e indujo al coma terapéutico. La biopsia de piel de nuca e inoculación en ratón fueron negativos mientras que la seroneutralización en ratón y detección de anticuerpos antirrábicos fueron positivos. En cordón umbilical, la seroneutralización en ratón fue positiva. La resonancia magnética evidenció lesiones compatibles con EDMA. Según algunos criterios, podría tratarse de rabia; sin embargo, el cuadro sería más compatible con EDMA.

Palabras clave: Virus de la Rabia; Vacunas Antirrábicas; Encefalitis; Embarazo; Recién Nacido Prematuro (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Human rabies is a serious infection that requires application of rabies serum and vaccine, which can cause post-vaccination acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM). We report a 27-year-old pregnant woman who has been bitten by a dog on her right hand. She didn't receive rabies serum but she received 5 vaccinations. With last vaccination she presents hand numbness, malaise, fever, hydrophobia, altered consciousness. A cesarean section was performed and the patient was induced a therapeutic coma. Nape skin biopsy and inoculation in mice were negative, while seroneutralization in mice and detection of anti-rabies antibodies were positive. In umbilical cord, mouse seroneutralization was positive. Magnetic resonance imaging revealed lesions compatible with ADEM. By some criteria, it could be rabies; however, the chart would be more compatible with ADEM.

Keywords: Rabies Virus; Rabies Vaccines; Encephalitis; Pregnancy; Infant, Premature (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La rabia humana es un problema de salud pública mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima entre 30 000 a 70 000 muertes por año ⁽¹⁾. Los perros contribuyen hasta el 99% de las transmisiones de rabia humana ⁽²⁾, siendo prevenible con vacunación. La encefalomiелitis desmielinizante aguda (EDMA), trastorno de tipo autoinmune, llamado también encefalitis post-vacunal, se ha observado en pacientes vacunados contra el virus de la rabia ⁽³⁾.

Existen pocos casos reportados que han sobrevivido a encefalitis por el virus de la rabia, y pocos casos de EDMA luego de una mordedura asociado a vacuna antirrábica ^(3,4,5). Reportamos un caso de mordedura de perro con rabia, en gestante, que inició la vacunación el día de mordedura.

REPORTE DE CASO

Paciente de 27 años, gestante de 31 semanas, fue mordida por perro en mano derecha, en el dedo pulgar, y acude a centro de salud, donde colocan vacunas antirrábicas basadas en cultivo celular y en huevos embrionados (VCC). No recibió suero antirrábico. El mismo día, presentó adormecimiento de antebrazo derecho y "tirón de los dedos de la mano derecha". Dos días después presentó fiebre, cefalea, fotofobia y depresión. En los siguientes 3 días: vómitos, tinitus, hidrofobia. Se observó clonus, hiperreflexia y nistagmus horizontal. El perro muere al segundo día de la mordedura y se confirmó el diagnóstico de rabia canina.

La paciente fue hospitalizada, se realizó cesárea segmentaria y se le indujo al coma farmacológico, siguiendo recomendaciones del protocolo de Milwaukee ⁽⁶⁾. Presentó mediciones de presión intracaneana (PIC) en promedio 7 mmHg, electroencefalograma (EEG) anormal sin actividad paroximal, y sin signos de vasoespasmo en ambas arterias cerebrales medias en ecografía doppler. En el citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) realizado al segundo día del ingreso se encontró proteinorraquia (342 mg%) y pleocitosis (40 cel/mm³) a predominio de mononucleares

(99%), que se observó en segundo estudio tomado seis días después, pero con valores inferiores.

Su evolución clínica fue tórpida, presentó hiponatremia leve: 131 mEq/L, y un sodio urinario alto (227 mmol/L), catalogado como síndrome perdedor de sal. Se asoció tratamiento con vitamina C y nimodipino. Recibió rivabirina solo un día y 30 días después se agregó tetrahidropterina (CBH4) de manera incompleta. Catorce días después, se le practicó traqueostomía percutánea.

Se ejecutaron estudios para detectar el antígeno viral y/o los anticuerpos antirrábicos (Tabla 1). La mayoría se realizaron el mismo día de su ingreso a UCI. Las pruebas en suero y mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) y con la técnica de seroneutralización en ratón (SNR) fueron positivas. En ambas técnicas el resultado del LCR fue negativo. El estudio en saliva con la técnica de inoculación en ratones y la biopsia de cuero cabelludo (folículo piloso) de región occipital a través de método de inmunofluorescencia directa (IFD) fueron negativas. La paciente desarrolló monoartritis de rodilla izquierda y se envió muestra de líquido sinovial, cuyo resultado fue negativo según la prueba de HEMINESTED RT-PCR. Por otro lado, veinte días después, se dosaron anticuerpos antirrábicos en

LCR y suero mediante la técnica de método rápido de inhibición de focos fluorescentes (RIFFT) con resultados positivos y con títulos altos para ambas muestras (Tabla N°2).

Las tomografías cerebrales iniciales no revelaron alteraciones y a los dos meses se observaron signos de atrofia cerebral rápidamente progresiva y lesión subcortical en vertex izquierdo de aspecto desmielinizante inespecífico (Figuras 1 y 2). Se realizó resonancia magnética (RM) a los dos meses, con lesiones hiperintensas en T2 y T2 Flair no captadoras, predominantemente difusas en placas y otras escasas focales a nivel de sustancia blanca y gris supratentorial, bilaterales y asimétricas (Figura 3). Se retiró progresivamente sedoanalgesia quedando con gran espasticidad muscular, movimientos esporádicos estereotipados, sin relación con el medio. A los 30 días se destetó de ventilación mecánica.

Las muestras de cordón umbilical del neonato fueron negativas para IFI y positivas para SNR. En el neonato no se observaron signos de trastornos neurológicos agudos siendo su desarrollo psicomotriz adecuado.

Finalmente, la paciente evolucionó a un estado vigil, reactiva, con gestos de dolor y malestar al estímulo, con una es-

Tabla 1. Exámenes para detectar el antígeno viral y/o los anticuerpos antirrábicos en mujer gestante con encefalitis por rabia o encefalitis post-vacunal.

Muestra	Día de hospitalización			
	1º día	6º día	7º día	14º día
Suero	Positivo*			
	Protegido**	Protegido**	Protegido**	Protegido**
LCR	Negativo*			
	No protegido**			
Saliva	Negativo***			Negativo***
Cordón umbilical	Negativo*			
Suero de cordón	Protegido**			
Biopsia piel de nuca	Negativo****	Negativo****		
Líquido sinovial de rodilla izquierda	Negativo*****			

*IFI: inmunofluorescencia indirecta

**SNR: seroneutralización en ratón. Presencia de anticuerpos contra el virus de la rabia mayor o igual a 0,5 UI/ml

***R: Inoculación en ratones. Prueba realizada NESTED-RT PCR

****IFD: inmunofluorescencia directa

***** HEMINESTED RT-PCR

Tabla 2. Anticuerpos antirrábicos en LCR y suero en mujer gestante con encefalitis por rabia o encefalitis post-vacunal.

Tipo de muestra	20 días del ingreso	35 días del ingreso	40 días del ingreso
LCR*	260,9 UI/ml	295,6 UI/ml	448 UI/ml
Suero*	Mayor 1000 UI/ml	502 UI/ml	

*Método rápido de inhibición de focos fluorescentes (RIFFT)

cala de Glasgow de 10; catalogado como estado de mínima conciencia. Falleció 3 años después por una neumonía.

DISCUSIÓN

Considerada una zoonosis, causada por el virus de la rabia, microorganismo

del género *Lyssavirus*, familia *Rhabdoviridae*. La rabia es una enfermedad casi siempre mortal. El hombre es considerado un huésped accidental, y muchas veces terminal. Se ha registrado en 106 países, siendo el perro el transmisor principal hasta en un 99% de casos humanos. Existen dos formas epidemiológicas de rabia: la urbana y la selvática⁽⁷⁾.

El presente caso clínico plantea un dilema diagnóstico, pues se trata de una mujer joven, gestante, mordida por un perro que recibió vacunación antirrábica; sin suero antirrábico, probablemente por falencia del mismo^(3,8). Sin embargo, veintidós días después de mordedura, coincidiendo con quinta dosis de vacuna, empieza con un síndrome neurológico similar a rabia humana⁽⁵⁾, cuadro que podría ser compatible a rabia humana, por la positividad de rabia en perro^(1,3,5). Por otro lado, el inicio de la vacuna el mismo día de la mordedura plantea la posibilidad de una EDMA, evento que está descrito como consecuencia de la vacuna antirrábica^(3,4,9). Si consideramos que los síntomas aparecen 22 días después de la mordedura y administración de la vacuna, no es posible asegurar qué estimuló primero al sistema inmunológico y qué respuesta inmunológica predominó y produjo, o contribuyó, con las lesiones y manifestaciones neurológicas^(9,10). Sin embargo, debemos resaltar que el sistema inmunológico estuvo más expuesto a la vacuna que al virus de la rabia por la mordedura. Asimismo, debemos señalar que los reportes de EDMA post-vacunal fueron principalmente con vacuna de tejido nervioso^(3,9).

Dentro de los estudios realizados se utilizó la técnica de IFI que tiene un alto valor para detectar de manera indirecta el antígeno del virus (o el antígeno de la vacuna), cuyo valor hubiera sido incuestionable si la paciente no hubiera sido vacunada. La misma muestra fue sometida a SNR cuyo resultado se considera "protegido", que significa que la paciente tuvo anticuerpos contra el virus de la rabia, pero igualmente no es excluyente. Las mismas pruebas se realizaron en el LCR con resultados negativo, que se interpretaría como que no hay antígenos de la rabia en el LCR^(11,12).

La técnica de inoculación en ratones (IR) deduce que, si en la saliva hay virus

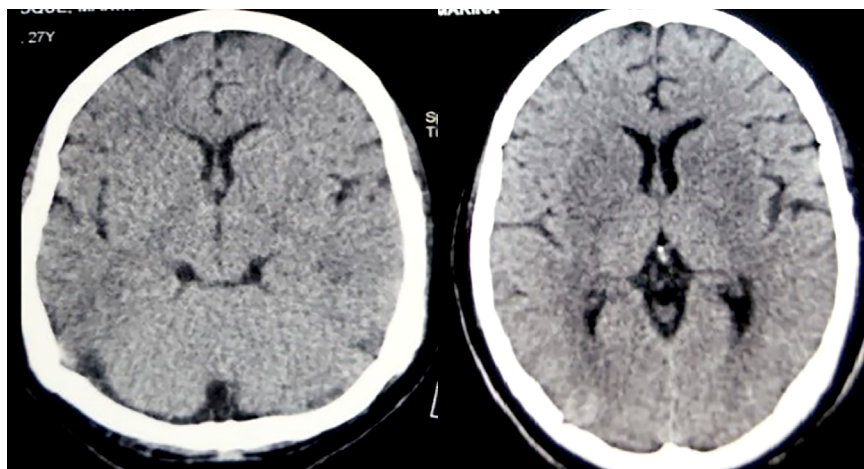


Figura 1. Tomografías cerebrales iniciales en mujer gestante con encefalitis por rabia o encefalitis post-vacunal, sin alteraciones.

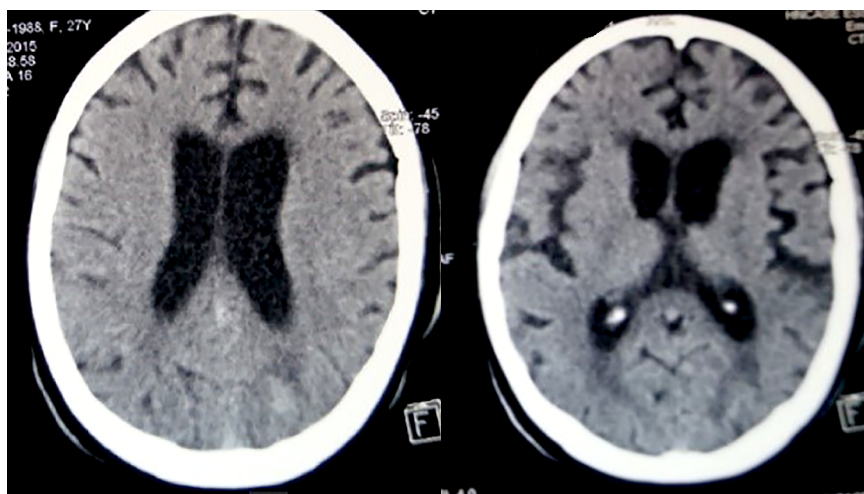


Figura 2. Tomografías realizadas al segundo mes de evolución de mujer gestante con encefalitis por rabia o encefalitis post-vacunal, con signos de atrofia cerebral rápidamente progresiva y lesión subcortical en vertex izquierdo de aspecto desmielinizante inespecífico.

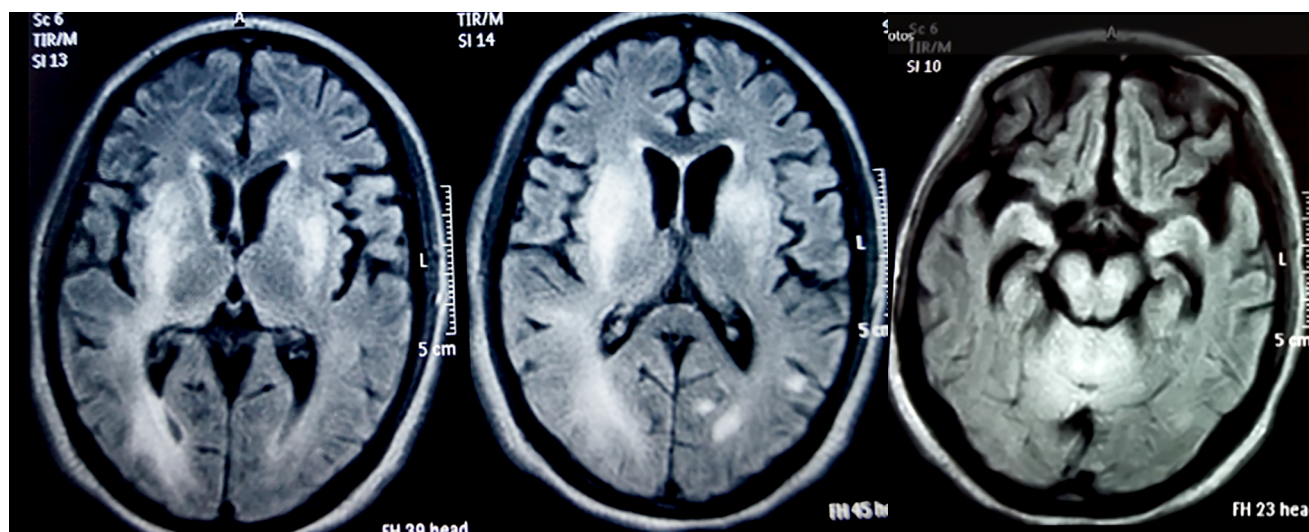


Figura 3. Resonancia magnética cerebral en T2 Flair, realizadas al segundo mes de evolución, con lesiones hiperintensas en T2 y T2 Flair no captadoras, predominantemente difusas en placas y otras escasas

de la rabia, debería reproducir la enfermedad en ratones, lo cual no fue observado. La biopsia de piel de la nuca con la técnica de IFD, que se considera el estándar para la detección del antígeno viral, fue negativa.

Se procesó muestras de LCR y suero sanguíneo, mediante la técnica de RIFFT⁽¹²⁾ cuyos resultados fueron positivos; es decir, se encontraron anticuerpos contra el virus de la rabia que no discriminaría si los anticuerpos detectados son dependientes del virus de la rabia o del virus atenuado de la vacuna. Por otro lado, la presencia de los mismos en el LCR no es patognomónico de la infección del virus de la rabia. En estudios, se ha descrito mayor cantidad de anticuerpos para la vacuna que para el virus en el LCR⁽³⁾. De igual manera, el estudio RIFFT, no es un estudio categórico para diagnosticar infección por el virus de la rabia, y más aún si los antígenos de la vacuna circularon en mayor proporción. En suma, los estudios realizados para detectar el virus o anticuerpos específicos para el virus de la rabia no fueron relevantes por lo que no se podría afirmar que la paciente tuvo rabia humana.

La tomografía cerebral mostró en controles posteriores atrofia cerebral. Sin embargo, la RM cerebral, reveló compromiso importante de la sustancia blanca y la asimetría de las lesiones hace pensar en una encefalomyelitis aguda diseminada^(12,13,14). Por otro lado, mencionamos que se siguió de manera incompleta el protocolo de Milwaukee⁽⁶⁾.

Los estudios como el EEG, ecografía doppler transcraneana y la medición de la PIC no evidenciaron alteraciones. El estudio citoquímico del LCR mostró un proceso inflamatorio inespecífico que podría presentarse en ambas entidades: rabia humana o EDMA.

Por otro lado, el recién nacido presentó desarrollo normal y por los hallazgos en el cordón umbilical implicaría que el antígeno del virus de la rabia estuvo ausente pero los anticuerpos contra la rabia sí estuvieron presentes^(8,15).

La bibliografía no ha sido consistente sobre casos de sobrevivencia de rabia humana y los pocos casos descritos están envueltos con cierta incertidumbre. No hay un tratamiento estándar. Por lo que la prevención y la aplicación de suero antirrábico son lo más importante, medidas no contraindicadas en mujeres embarazadas^(8,10).

En nuestro caso, no hay duda que la paciente fue mordida por un perro con rabia, pero la exposición tanto al virus como a la vacuna fue casi de forma simultánea y, por los hallazgos clínicos, imagenológicos y evolutivos se sospechó de una EDMA, y que hubo un efecto protector de la vacuna para prevenir la encefalitis viral⁽³⁾; sin embargo, aún quedaría por definir si se trató de un caso de encefalitis por rabia humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rabia [Internet]. [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
2. Alerta Epidemiológica: Rabia [Internet]. Organización Panamericana de la salud (OPS); 2015 jun [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/40942/download?token=uzlgagf>
3. Warrell MJ, Looareesuwan S, Manatsathit S, White NJ, Phuapradit P, Vejajivva A, et al. Rapid diagnosis of rabies and post-vaccinal encephalitis. *Clin Exp Immunol*. febrero de 1988;71(2):229-34.
4. Kumar M, Kamath S, Sunder A. Post-vaccinal encephalomyelitis - Probable acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) -: A case report. *J Fam Med Prim Care*. octubre de 2019;8(10):3425-7. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_651_19
5. Jackson AC. Atualização sobre a patogênese da raiva. *Rev Pan-Amaz Saude* [Internet]. marzo de 2010 [citado 6 de marzo de 2021];1(1):167-72. Disponible en: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2176-62232010000100023&lng=pt&nrm=iso&tng=es
6. Zeiler FA, Jackson AC. Critical Appraisal of the Milwaukee Protocol for Rabies: This Failed Approach Should Be Abandoned. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. enero de 2016;43(1):44-51. DOI: 10.1017/cjn.2015.331
7. Frantchez V, Medina J, Frantchez V, Medina J. Rabia: 99,9% mortal, 100% prevenible. *Rev Médica Urug* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 6 de marzo de 2021];34(3):86-107. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-03902018000300086&lng=es&nrm=iso&tng=es
8. Fayaz A, Simani S, Fallahian V, Eslamifard A, Hazrati M, Farahat J, et al. Rabies antibody levels in pregnant women and their newborns after rabies post-exposure prophylaxis. *Iran J Reprod Med*. marzo de 2012;10(2):161-3.

9. Wilde H. Acute demyelinating encephalomyelitis due to neural antirabies vaccine. *J Travel Med.* junio de 2008;15(3):206; author reply 206. DOI: 10.1111/j.1708-8305.2008.00211_1.x
10. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlertdacha B, Guerra M, *et al.* Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 23 de mayo de 2008;57(RR-3):1-28.
11. Norma Técnica de Salud para la Prevención y Control de Rabia Humana en el Perú. NTS N° 131-MINSA/2017 [Internet]. Ministerio de Salud de Perú; 2017 [citado 6 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4193.pdf>
12. Kulkarni V, Nadgir D, Tapiawala S, Malabari A, Kalgikar A, Kela R, *et al.* Biphasic demyelination of the nervous system following anti-rabies vaccination. *Neurol India.* marzo de 2004;52(1):106-8.
13. Mani J, Reddy BC, Borgohain R, Sitajayalakshmi S, Sundaram C, Mohandas S. Magnetic resonance imaging in rabies. *Postgrad Med J.* junio de 2003;79(932):352-4. DOI: 10.1136/pmj.79.932.352
14. Awasthi M, Parmar H, Patankar T, Castillo M. Imaging findings in rabies encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* abril de 2001;22(4):677-80.
15. Aguemon CT, Tarantola A, Zoumènou E, Goyet S, Assouto P, Ly S, *et al.* Rabies transmission risks during peripartum--Two cases and a review of the literature. *Vaccine.* 4 de abril de 2016;34(15):1752-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.065