

CASO CLINICO

## Meningoencefalomielitis por vacunación antirrábica con vacuna preparada en cerebro de ratón lactante

ALFONSO ESCOBAR\*†  
FRANCISCA LEDESMA DE DAUZÓN‡ Y  
CAYETANO ROMERO‡

Uno de los problemas que pueden presentarse durante el curso de la vacunación antirrábica lo constituyen las complicaciones neurológicas. Estas pueden afectar sólo los nervios periféricos, en los casos leves que se manifiestan como de polirradiculoneuropatía idéntica al síndrome de Guillain-Barré-Strohl y que afortunadamente constituyen la mayoría. Sin embargo, en otros pacientes se desencadenan lesiones graves del tejido nervioso central de tipo mielítico o encefalítico, que pueden ser fatales.<sup>1</sup>

En la actualidad las complicaciones neurológicas por vacunación antirrábica han disminuido desde que la antigua vacuna de tipo Semple fue reemplazada por las vacunas preparadas en embrión de pato y en cerebro de ratón lactante. Estas dos nuevas vacunas se desarrollaron en tejido nervioso pobre en mielina, o sea el elemento del tejido nervioso que posee la mayor acción encefalitogénica.<sup>1</sup> Sin embargo, las reacciones que producen complicaciones neurológicas postvacunales se han seguido presentando, aunque en menor proporción que antes.<sup>2</sup> En 1967 se describieron los primeros 32 casos de com-

plicaciones neurológicas por la vacuna preparada en cerebro de ratón lactante;<sup>3</sup> también se sabe de casos provocados por la vacuna preparada en embrión de pato.<sup>4-7</sup>

La vacuna tipo Semple dejó de ser utilizada en México desde 1966 y fue substituida por la vacuna preparada en cerebro de ratón lactante tipo Fuenzalida. Hasta ahora no existe información de casos mexicanos en los que se hayan desarrollado complicaciones por este tipo de vacuna. Es el propósito de esta comunicación informar de un caso de meningoencefalomielitis provocada por la vacuna tipo Fuenzalida.

### Caso clínico

Hombre de 29 años de edad, soltero, campesino originario y residente de Espinal, Veracruz. Inició su padecimiento 30 días antes de su ingreso, al sufrir mordedura de un perro sospechoso de ser portador de rabia. Cuatro días más tarde el paciente inició vacunación antirrábica por espacio de 14 días en forma consecutiva. Cuatro días después de la última aplicación presentó hipertermia no medida, diarrea durante dos días, desorientación, soliloquios, alucinaciones visuales, desviación de la mirada conjugada hacia la derecha y gran ataque al estado general.

Desde mayo de 1977 era controlado en la consulta externa en el Instituto Nacional de Enfermedades Pulmonares, por sufrir tuberculosis pulmonar. Provenía de un medio socioeconómico bajo, con deficientes hábitos

\* Académico titular.

† Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y Departamento de Neurobiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.

‡ Instituto Nacional de Enfermedades Pulmonares. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

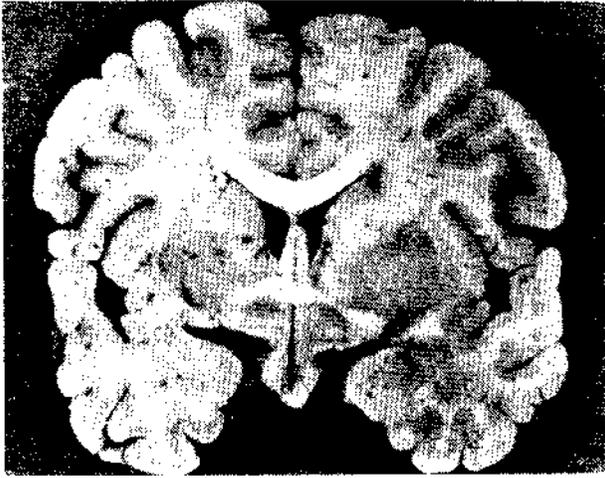


Fig. 1. Corte del cerebro al nivel de la comisura anterior. Nótase el puntilleo hemorrágico, tanto en sustancia blanca como en la gris.

de higiene y alimentación. Fue alcohólico durante tres años; negó serlo en la actualidad.

**Exploración general.** Paciente en mal estado general, afebril con mucosa bucal regularmente hidratada. En los campos pulmonares se auscultaban escasos estertores de predominio derecho. Area cardíaca con ruidos rítmicos, de buena intensidad, sin fenómenos acústicos agregados y con frecuencia de 80 minutos. Abdomen blando, no doloroso, sin visceromegalia y con peristalsis presente.

**Exploración neurológica.** Consciente, somnoliento, desorientado, presenta en ocasiones risa inmotivada. Pupilas normales. Desviación de la mirada a la derecha, nistagmus bilateral sin especificarse el tipo, tendencia a desviar la lengua a la derecha. Rigidez de nuca moderada. Reflejos miotáticos ligeramente exaltados en miembro inferior derecho, signo de Babinski en el lado derecho.

**Evolución.** En el curso de los primeros días de estancia hospitalaria se le notó mal estado general, soporoso, pero con signos vitales estables; dudosa rigidez de nuca, miembros inferiores con reflejos miotáticos disminuidos y flaccidez muscular; Babinski negativo. El cuarto día presentó acentuado deterioro del estado de conciencia sin responder al estímulo verbal, pero sí al nociceptivo. No había rigidez de nuca ni nistagmus. Se auscultaban estertores diseminados. Se le trasladó al servicio de terapia intensiva, inconsciente, con insuficiencia respiratoria aguda, pupilas mióticas con pobre respuesta al estímulo luminoso, desviación ocular a la derecha, rigidez de nuca y ausencia de reflejos miotáticos en los cuatro miembros. Falleció al quinto día de su ingreso.

En la autopsia se comprobó que había tuberculosis pulmonar. Los hallazgos neuropatológicos mostraron edema cerebral grave. En el examen macroscópico había abundantes hemorragias puntiformes con predominio en la sustancia blanca, tanto en los hemisferios como en el tronco cerebral (fig. 1). El estudio histológico demostró abundante exudado inflamatorio linfocitario alrededor de los espacios perivascuales, sobre todo al-

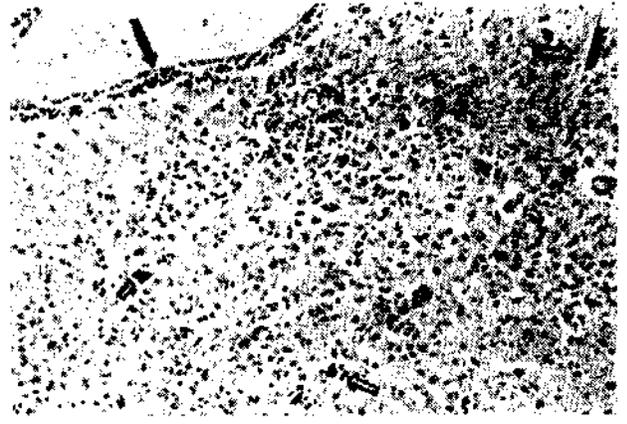


Fig. 2. Parénquima del tegmento mesencefálico. En la parte superior izquierda un vaso con infiltrado perivascular (flecha). En el seno del infiltrado inflamatorio difuso pueden verse aún algunas neuronas del locus niger (flecha clara).

rededor de las vénulas. Este hallazgo abarca tanto a los vasos meníngeos como parenquimatosos. Las paredes vasculares mostraron en algunos sitios necrosis fibrinoide. Además, hubo movilización de la microglía y gliosis astrocitaria reactiva, que tendía a confluir formando un conjunto abigarrado que produjo hiper celularidad en el tejido de las zonas más afectadas. En el bulbo raquídeo se vieron "nódulos gliales" típicos. Las lesiones fueron más intensas en el tronco cerebral, en el que prácticamente todos los núcleos estaban afectados (fig. 2). En el cerebelo (fig. 3) había también múltiples lesiones aunque se hallaron en menor extensión, al igual que en la médula. En los hemisferios, los lóbulos occipitales y frontales, así como las zonas diencefálicas fueron las más afectadas. Hubo desmielinización difusa con fragmentación de los axones, sobre todo alrededor de los vasos y en las zonas con necrobiosis. La mayoría de las neuronas en las zonas afectadas mostraron diversos grados de degeneración con lisis del citoplasma, o bien tumefacción del soma con cromatolisis y núcleo excéntrico, hasta la destrucción total. El diagnóstico neuropatológico fue de meningoencefalomielitis postvacunal.

**Comentario al caso clínico y a los hallazgos neuropatológicos.** La sintomatología en este caso señaló directamente la afección cerebral difusa, lo cual se manifestó por el estado confusional y alucinatorio. Las alteraciones en los movimientos oculares obviamente estuvieron relacionadas con las lesiones en el tronco cerebral y sin duda las lesiones espinales se manifestaron por las alteraciones en los reflejos miotáticos. Algunos de los síntomas variaron de un día al otro, como ocurrió con la rigidez de nuca, pero esto puede explicarse por el progreso de las lesiones. Además, en estos casos la reacción inflamatoria genera tumefacción del tejido nervioso, que en este caso fue muy intensa al final de la enfermedad. Seguramente el edema del tronco generó insuficiencia

respiratoria aguda, que condujo al paciente a la muerte.

### Comentario

Sólo tres años después de que Pasteur (1885) introdujo la vacuna para la rabia, González (1888) comunicó las primeras complicaciones neuromusculares. En 1889, Bareggi describió cinco casos fatales de paraplejia con síntomas bulbares y oculares que se desarrollaron una semana después de la vacunación antirrábica. En 1908, Babes y Minoresco publicaron la autopsia de un caso de parálisis ascendente tipo Landry, con mielitis dorsolumbar, posterior a la aplicación de 14 dosis de vacuna antirrábica.

### Etiopatogenia

Inicialmente se consideró que los accidentes neuromusculares eran debidos a la presencia, en la vacuna antirrábica, del virus rábico "fijado" y que este era el responsable de una encefalitis rábica atenuada. Otra teoría postulaba la presencia de un virus latente, diferente al rábico, que se encontraría presente en la vacuna o en el tejido nervioso del paciente inoculado y que, bajo ciertas circunstancias, pudiera ser activado, para así causar daño cerebral.

Actualmente se considera que las lesiones se producen por una reacción antígeno-anticuerpo que se desarrolla en el tejido nervioso, merced a la sensibilización que produce la inyección repetida de tejido cerebral. En 1933, Rivers y col. produjeron encefalomiéлитis por la inyección de tejido cerebral. Posteriormente Morgan, en 1947<sup>8</sup> y Kabat y col. en 1951, emplearon la emulsión cerebral más coadyuvante de Freund (bacilos tuberculosos muertos), y se logró así la producción más constante y rápida de la encefalomiéлитis, denominada desde entonces encefalomiéлитis alérgica experimental (EAE).<sup>9</sup>

Se acepta la existencia de un agente o factor encefalitógeno, una proteína mielínica, específicamente un polipéptido que contiene triptófano, el aminoácido esencial para sensibilizar los linfocitos.<sup>10, 11</sup>

Los hallazgos neuropatológicos referidos por varios autores son similares.<sup>12-14</sup> Los más importantes son los siguientes: la lesión principal afecta tanto a la sustancia blanca como a la gris del cerebro de la médula espinal. Se aprecia infiltración perivascular de células mononucleadas, linfocitos y células plasmáticas, entremezcladas con histiocitos y células epiteloides en menor abundancia. Igualmente se observan pequeñas áreas de desmielinización. De Vries (cit. en<sup>9</sup>) describió una reacción poco común, que ocurre solamente después de la vacunación a niños no inmunizados, la "encefalitis microglial", que consiste en proliferación microglial y desmielinización de la sustancia blanca de los hemisferios, tallo y médula espinal. La proliferación microglial es difusa pero no intensa; no se aprecian linfocitos perivasculares.

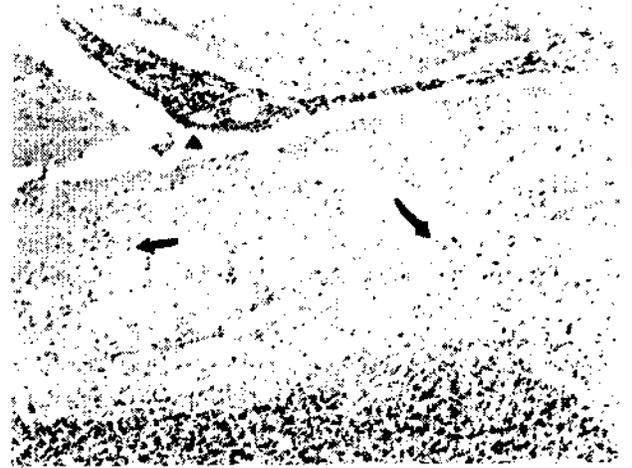


Fig. 3. Cerebelo. Infiltrado inflamatorio difuso en la capa molecular (flecha) y en las leptomeninges (triángulo).

### Tipos de vacunas

La frecuencia de reacciones neuromusculares y el tipo de dichas reacciones va en función al tipo de vacuna empleada. Hasta la fecha se han descrito quince distintos tipos de vacunas antirrábicas. Tres de ellas son las más importantes por la amplia aplicación y difusión que han tenido: 1) tipo Semple; 2) la de ratón lactante y 3) la de embrión de pato. La primera ya no se emplea; la segunda se usa en Iberoamérica, y la tercera, que vino a sustituir a la de tipo Semple, se usa principalmente en los Estados Unidos de Norteamérica. La vacuna tipo Semple consiste en una suspensión del virus rábico en cerebro de conejo infectado, tratado con fenol. La frecuencia de las complicaciones neurológicas por este tipo de vacuna varía entre 1 caso por cada 600 a 1 caso por cada 1 575. Sin embargo, tal y como lo mencionan Nieto y Escobar,<sup>1</sup> estas cifras con seguridad fueron menores a las verdaderas.

### Manifestaciones clínicas<sup>1, 4, 5, 7, 9, 10, 14, 15</sup>

Las manifestaciones clínicas se han catalogado en complicaciones extraneurales y reacciones nerviosas. Las complicaciones extraneurales pueden ser de dos tipos: a) erupción cutánea generalizada, del tipo urticaria, que aparece en individuos predispuestos, inmediatamente después de iniciarse el tratamiento y b) reacciones locales, que pueden consistir en simples fenómenos inflamatorios en el sitio de la inyección o acompañarse con cefalea, malestar general, fiebre y linfadenopatía.

El tiempo entre la primera inyección de vacuna antirrábica y la aparición de las manifestaciones neurológicas varía de ocho a veintiún días, aunque a veces el periodo fue tan corto como 6 días o tan largo como 45 días.

Las manifestaciones neurológicas se agrupan ac-

tualmente en tres tipos:

1. **Tipo encefalítico.** En la mayoría de los casos hay fiebre, cefalea, dolor corporal generalizado, que incluye las extremidades, alteraciones del estado mental, con alucinaciones y confusión; rigidez de nuca con signos de Kernig y Brudzinski positivos; alteraciones de los reflejos profundos y superficiales; ocasionalmente ocurren hiperestesia generalizada, parestesias, vértigo, ataxia, visión borrosa, diplopia y disartria.
2. **Mielitis dorsolumbar.** En esta forma el comienzo no es tan brusco y suele no haber fiebre, o esta es muy ligera. Los primeros síntomas consisten en dolor de espalda y parestesias en las extremidades inferiores. Poco a poco se instala parálisis de las piernas, con disminución o abolición de la sensibilidad hasta un nivel más o menos alto en el tronco. Al mismo tiempo se pierde el control de esfínteres. La parálisis suele ser flácida, con disminución o abolición de los reflejos profundos y, muy frecuentemente, signo de Babinski. El proceso mielítico suele detenerse a un nivel más o menos alto de la médula dorsal. En el curso de unas semanas los síntomas regresan y tiene lugar un restablecimiento completo, o bien se produce una mejoría lenta y quedan trastornos residuales.
3. **Tipo neurítico.** En esta forma se producen parálisis de los nervios periféricos en cualquier parte del cuerpo. Son frecuentes las parálisis faciales periféricas. La forma más grave en este tipo es la parálisis ascendente aguda de tipo Landry. Los síntomas suelen instalarse en forma brusca con fiebre, cefalea, vómitos, dolores dorsolumbares, insomnio y ansiedad. Al día siguiente se presentan debilidad de las piernas y alteraciones en el control de esfínteres. En pocas horas las extremidades inferiores se paralizan por completo, y a continuación las superiores. Suele haber dolor en el tórax, cuello y brazos. Pronto resulta invadido el bulbo y se presentan trastornos de la deglución y en la articulación del lenguaje, disnea y taquicardia. A menudo, el cuadro termina con la muerte, pero en otras ocasiones el proceso se detiene y los síntomas comienzan a regresar en orden inverso al de su presentación. En el curso de unas cuatro semanas puede haber un restablecimiento completo. A veces pueden quedar durante mucho tiempo debilidad en las piernas y fatigabilidad.

Appelbaum<sup>10</sup> publicó en 1953, sus observaciones acerca de las complicaciones neurológicas por vacunación antirrábica, con particular énfasis en las características del líquido cefalorraquídeo, describiéndolo como transparente con incremento de células y predominio de linfocitos; las proteínas generalmente se encontraron elevadas y la glucosa fue normal.

### Curso clínico

El curso clínico es usualmente corto, con recuperación casi total en una a dos semanas; sin embargo en algunos casos la recuperación es más lenta. La mortalidad, según algunas series, entre ellas la de Greenwood, varía entre 10 y 25 por ciento.

En la serie de Appelbaum, 64 por ciento de 45 pacientes tuvo recuperación total; el resto presentó secuelas como parálisis facial, nistagmus, ataxia y dificultad para el control vesical.

### Epidemiología

En la serie de Appelbaum<sup>10</sup> como en otras, se apreció un franco predominio del sexo masculino; la frecuencia es menor en lactantes y predominó entre las edades de 3 y 14 años.<sup>10</sup> Se está de acuerdo que el riesgo de sufrir las complicaciones es mayor cuando se recibe el esquema completo de 14 o más inyecciones.

### Vacuna elaborada en cerebro de ratón lactante<sup>16</sup>

La vacuna CRL fue desarrollada por Fuenzalida y Palacios en Chile. En 1955 se la ensayó inicialmente en perros; y fue aplicada en el hombre a partir de 1960. Es la vacuna preferida en varios países de Iberoamérica, y en Colombia, desde 1967, es prácticamente la única que se usa.

Las complicaciones que se presentan con esta vacuna son prácticamente las mismas que se observan con la de tipo Semple; sin embargo, en 78 por ciento predomina el cuadro clínico tipo neurítico, como forma de polirradiculoneuropatía, idéntico al síndrome de Guillain-Barré-Strohl.

La etiopatogenia de las complicaciones de este tipo de vacuna es la misma que para las ocasionadas con la del tipo Semple. Dicha vacuna es preparada en cerebro de ratón lactante, que no posee mielina sino hasta el noveno día, por lo tanto, se considera que el factor paralitígeno se encuentra en los precursores mielínicos.

La dosis igual de esta vacuna es de catorce aplicaciones, pero se ha observado que siete pueden ser suficientes, ya que con ellas se logra la máxima tasa de anticuerpos, disminuyendo posteriormente el ritmo de ascenso.

Al igual que como ocurre con la vacuna tipo Semple, a menor número de inyecciones disminuye el riesgo de presentar las complicaciones neurológicas.

### Vacuna de embrión de pato<sup>16</sup>

Peck y col., en 1955, desarrollaron la vacuna antirrábica derivada de embrión de pato. Consiste en una suspensión al 10 por ciento de embrión de pato, que contiene poco o nada del factor paralitígeno que se encuentra presente en el tejido cerebral del conejo.

En 1957 se introdujo en los Estados Unidos de Norteamérica y sustituyó a la de tipo Semple. Rubin<sup>6</sup> comunicó las reacciones adversas consecutivas a

esta vacuna. De 1958 a 1971, lapso en que aproximadamente 424 000 personas recibieron la vacuna, se comunicaron las siguientes reacciones: 22 casos de anafilaxia, once de dolor abdominal con náusea y vómito, cinco de neuropatía craneal periférica, cuatro de mielitis transversa, dos de encefalitis fatal, dos de encefalopatía no fatal y uno de púrpura trombocitopénica. De 1 679 personas que recibieron profilaxis preexposición, 67 por ciento desarrolló reacción dérmica local, 10 por ciento síntomas generales y el 0.5 por ciento, anafilaxia. De 116 personas que recibieron terapia postexposición, cien por ciento presentó reacción local, 33 por ciento síntomas generales y 0.9 por ciento anafilaxia. La dosis usada como profilaxis preexposición fue de tres a cuatro dosis y la de profilaxis postexposición, de 14 a 23 dosis. De esto se concluye que la vacuna producida en embrión de pato causa una alta incidencia de reacciones menores y raramente complicaciones serias. Como desventaja, esta vacuna posee menor poder antigénico.

#### Vacuna antirrábica de células diploides (VCD)<sup>17</sup>

Se ha venido utilizando recientemente, una nueva vacuna producida en cultivo de células diploides humanas. Bahmanyar<sup>18</sup> comunicó una serie de 45 personas mordidas seriamente por perros y lobos con rabia en Irán. Se les administró la VCD, producida por el Instituto Merieux en Lyon, además de una inyección de suero hiperinmune rábico. El resultado fue de una completa protección contra la rabia. Esta vacuna, en contraste con las anteriores, no produce reacciones secundarias de importancia y posee una gran potencia antigénica, ya que una o dos dosis producen niveles de anticuerpos igual o mayor a los obtenidos en la forma tradicional de catorce dosis que contienen tejido cerebral.

#### AGRADECIMIENTO

A la Srita. Grazianna Piñera por su ayuda en la transcripción de este trabajo.

#### REFERENCIAS

1. Nieto, D. y Escobar A.: *Estudio clínico y neuropatológico de los accidentes provocados por la vacunación*

- antirrábica*. Bol. Inst. Est. Méd. Biol. (Méx) 17: 27, 1959.
2. Silva, M.: *Tratamiento profiláctico después de la exposición*. Salud Páb. Méx. 16: 481, 1974.
  3. Held, Jr. y López-Adaros, H.: *Neurological disease in man following administration of suckling mouse brain antirabies vaccine*. Bull. WHO 46: 321, 1972.
  4. Prussin, G. y Katabi, G.: *Dorsolumbar myelitis following antirabies vaccination with duck embryo vaccine*. Ann. Intern. Med. 60: 114, 1964.
  5. Rubin, R. H.; Hattwick, M. A. W.; Jones, S. y Gregg, M. B.: *Adverse reactions to duck embryo rabies vaccine*. Ann. Int. Med. 78: 643, 1973.
  6. Mozar, H. N.; Finningan, F. B.; Petzold, H.; Spitler, L. E.; Emmon, R. W. y Rothenberg, B.: *Myelopathy after duck embryo rabies vaccine*. JAMA 224: 1605, 1973.
  7. Harrington, R. B. y Oliu, R.: *Incomplete transverse myelitis following rabies duck-embryo vaccination*. JAMA 216: 2137, 1971.
  8. Morgan, I. M.: *Allergic encephalomyelitis in monkeys in response to injection of normal nervous tissue*. J. Exper. Med. 85: 131, 1947.
  9. Baker, A. B.: *Viral encephalitis*. En: *Clinical neurology*. Baker, A. B. y Baker, L. H. (Eds.). Baltimore, Harper. 1976, vol. 2, p. 31
  10. Appelbaum, E.; Greenberg, M. y Nelson, J.: *Neurological complications following antirabies vaccination*. JAMA 151: 188, 1958.
  11. Hurst, E. W.: *The effects of the injection of normal brain emulsion into rabbits, with special reference to the aetiology of the paralytic accidents of antirabic treatment*. J. Hyg. 32: 33, 1952.
  12. Jones, E.: *Pathoanatomic and histopathologic character of lesions in the central nervous system in man following antirabic treatment*. J. Neuropath. Exp. Neurol. 17: 315, 1958.
  13. Oppenheimer, D. R.: *Demyelinating diseases*. En: *Greenfield's neuropathology*. Blackwood, W. y Corsellis, J. (Eds.). Londres, Arnold. 1976, p. 487.
  14. Shiraki, H.; Otanis, S. y Tamthai, B.: *Rabies postvaccinal encephalomyelitis and genuine rabies in human beings*. World Neurol. 3: 125, 1962.
  15. Toro, G.; Vergara, I. y Román, G.: *Neuroparalytic accidents of antirabies vaccination with suckling mouse brain vaccine*. Arch. Neurol. 34: 693, 1977.
  16. Salido-Rengell, F.: *Vacunas antirrábicas; aplicación, indicaciones y resultados*. Salud Páb. Méx. 16: 489, 1974.
  17. Aoky, F. Y.; Tyrrel, D. A. J. y Hill, L. E.: *Immunogenicity and acceptability of human diploid-cell culture rabies vaccine in volunteers*. Lancet I: 660, 1975.
  18. Bahmanyar, H.; Fayaz, A.; Nour-Saleni, S.; Nohamadi, M. y Koprowski, H.: *Successful protection of humans exposed to rabies infection*. JAMA 236: 2751, 1976.