

DIAGNOSTICO DE UN CASO DE RABIA HUMANA EN JUJUY, 2008

FEDERICO GURY-DOHMEN¹, BERTA BASPINEIRO², GRACIELA GURY¹, LEILA MARTINEZ⁴,
MARIA ROSA MIRANDA³, DANIEL M. CISTERNA⁴

¹Instituto de Zoonosis Dr. Luis Pasteur, ²Servicio de Terapia Intensiva, ³Servicio de Infectología, Hospital de Niños Dr. Héctor Quintana, Jujuy, ⁴Servicio de Neurovirosis, INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, Argentina

Resumen El 22 de Julio de 2008, un niño de 8 años de edad, residente en la provincia de Jujuy, Argentina, falleció por una encefalitis producida por el virus de la rabia. El diagnóstico se realizó mediante la detección de anticuerpos en suero y se confirmó por inmunofluorescencia en el cerebro. La tipificación antigénica correspondió a la variante 1 transmitida por perros. El análisis molecular estableció que el virus detectado es de la misma variante genética que circula en Jujuy desde 2003. Este trabajo resume la evolución clínica del paciente y la posterior investigación epidemiológica que reveló el antecedente de mordedura por un perro 60 días antes de la iniciación de la enfermedad y la ausencia de un tratamiento antirrábico post-exposición.

Palabras clave: rabia humana, Jujuy, canino

Abstract *Diagnosis of a human rabies case in Jujuy, 2008.* On July 22, 2008, a previously healthy 8 years old boy from Jujuy, Argentina, died of encephalitis later confirmed as rabies. Diagnosis was made on the basis rabies-specific antibodies presence in a serum sample and it was confirmed by detection of the viral antigens in brain necropsy using the immunofluorescent test. Antigenic characterization identified dog as source of infection. Molecular analysis recognized the same genetic variant circulating in Jujuy since 2003. This report presents the patient's clinical course and the epidemiologic investigation that revealed a dog bite 60 days before the illness onset and the lack of rabies treatment.

Key words: human rabies, Jujuy, dog

La rabia es una zoonosis infectocontagiosa de evolución aguda y curso mortal. Se caracteriza por presentar lesiones principalmente en el sistema nervioso central. Es causada por el virus de la rabia (RABV, acrónimo del inglés) que se transmite entre los animales de sangre caliente y el hombre. Es primariamente una enfermedad de animales y, por lo tanto, la epidemiología de la rabia humana está directamente relacionada con su epizootiología.

El empleo de un panel de anticuerpos monoclonales desarrollado por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. ha permitido la identificación en nuestro país de 5 variantes (V) cuyos reservorios son el perro (V1 y V2), el murciélago hematófago *Desmodus rotundus* (V3) y los murciélagos

insectívoros *Tadarida brasiliensis* y *Lasiurus cinereus* (V4 y V6, respectivamente)¹⁻³.

En áreas donde la rabia en animales domésticos no se ha controlado, los perros son responsables de la mayoría de los casos humanos informados. En 1976 se notificaron 15 casos de rabia humana y 5594 casos de rabia canina en la ciudad de Buenos Aires, el Gran Buenos Aires y en 12 provincias argentinas del centro y norte del país⁴. El éxito de las campañas de vacunación permitió un marcado descenso de la rabia urbana, restringiéndose en los años 90 a la circulación en las provincias del noroeste argentino (NOA). Entre 1999-2001 se notificaron 23 casos caninos en la provincia de Salta (V1). En 2002, el número de casos alcanzó su máximo (45 casos). En 2003, en la provincia de Jujuy, se detectó un importante brote de rabia canina (105 casos)^{5,6}. El brote prosiguió durante 2004 (71 casos) y aunque fue mayormente controlado, se continuaron detectando entre 2005 y 2008 de 10 a 20 perros con rabia en dicha provincia (Fig. 1).

En junio de 2008, en San Salvador de Jujuy, un niño de 8 años de edad desarrolló una encefalitis rábica con una evolución fatal. El presente trabajo presenta la información clínica, epidemiológica y de laboratorio relacionada con este caso.

Recibido: 13-III-2009

Aceptado: 20-VII-2009

Dirección postal: Dr. Daniel M. Cisterna, Servicio de Neurovirosis, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Av. Vélez Sarsfield 563, 1281 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4302-5064 e-mail: dcisterna@anlis.gov.ar

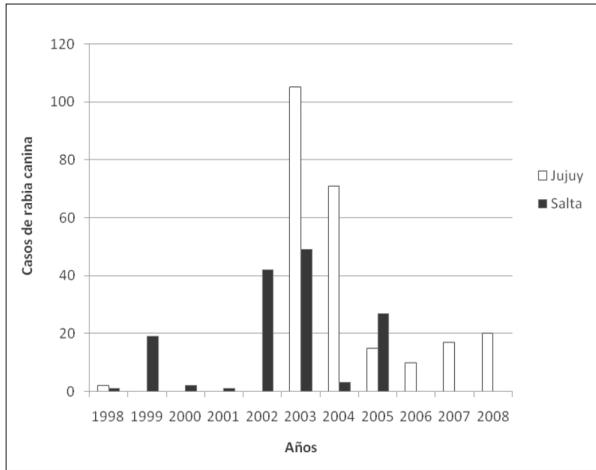


Fig. 1.- Distribución temporal de la rabia canina en Jujuy y Salta, 2003-2008.

Caso clínico

El 29 de junio de 2008 el niño ingresó al Hospital de Niños Dr. Héctor Quintana con fiebre, desorientación, mala conducta alimentaria, mareo y dificultad en el habla. Cursaba con 4 días de fiebre, temperatura axilar de 38 °C, y dolor abdominal en el flanco derecho. El paciente había consultado en la guardia del hospital en dos oportunidades, descartándose abdomen agudo quirúrgico. Además, presentaba sensorio alterante, disartria, temblor fino en mentón, desviación de comi-

sura bucal hacia la izquierda, signo de Romberg positivo, disbasia, náuseas, pupilas isocóricas reactivas y ausencia de rigidez de nuca. Se le realizó una tomografía axial computada que fue normal. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) reveló una pleocitosis de 16 células/mm³, 80% linfocitos, glucosa: 70 mg/dl y proteínas: 0.40 mg/dl. Los estudios bacteriológicos fueron negativos. Se estableció como diagnóstico presuntivo meningoencefalitis de posible etiología viral y se inició tratamiento con aciclovir.

El 4 de julio, el paciente alternó excitabilidad con depresión, reflejos osteotendinosos aumentados, hiperexcitabilidad con la administración de oxígeno y los estímulos e hipotonía en miembros superiores. No se detectó enterovirus y herpes simplex por PCR en el LCR. Todos los estudios para *Mycobacterium tuberculosis* (ensayo de BAAR, cultivo, y PCR) fueron negativos. Tampoco se detectaron anticuerpos para el virus de Epstein Barr ni para *Bartonella henselae*.

El 5 de julio su estado no mejoró, presentando hipoxemia y atelectasia del pulmón derecho por lo cual se decidió su ingreso en asistencia respiratoria motora.

Ante el deterioro progresivo del paciente se realizó un reinterrogatorio a su familia. Del mismo surgió el antecedente de una mordedura en la cabeza por el perro de un vecino el 23 de abril de 2008. El paciente había recibido atención primaria: sutura de cuero cabelludo, antibióticos y vacuna antitetánica. No obstante, no recibió tratamiento antirrábico post-exposición y no se efectuó la denuncia policial correspondiente. El animal fue sacrificado por su dueño cinco días después de la mordedura debido a su comportamiento agresivo.

Con estos antecedentes se planteó el diagnóstico de encefalitis rábica. El día 14 de julio se tomó una segunda muestra de LCR y muestras de suero, biopsia de piel de la región occipital, saliva e hisopado ocular y se enviaron al Instituto de Zoonosis Dr. Luis Pasteur y al Servicio de Neurovirosis,

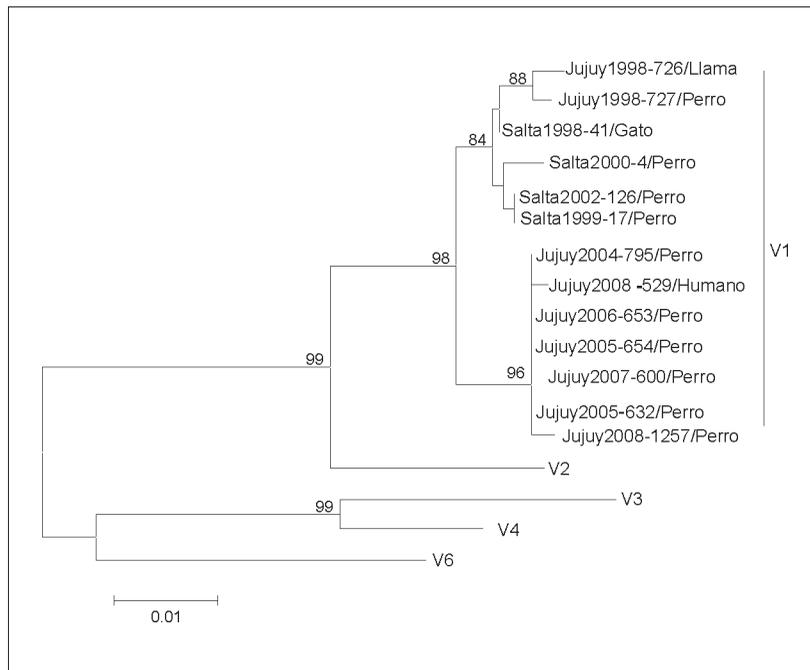


Fig. 2.- Arbol filogenético del caso humano y representantes de casos de rabia canina ocurridos en la provincia de Jujuy y Salta, 1998-2008. Los aislamientos de V1 estudiados fueron numerados de acuerdo al siguiente código: provincia/año-número de muestra/especie. Representantes de las variantes V2, V3, V4 y V6 se incluyeron para su comparación.

INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán para la realización de estudios para RABV. Se detectaron anticuerpos antirrábicos en suero (4 UEq/ml) mediante ELISA (*PLATELIA RABIES II, BIO-RAD*). Se investigó la presencia de antígenos de RABV mediante inmunofluorescencia directa (IFD) en la biopsia de piel y el hisopado ocular y de ácido nucleico viral en todas las muestras (con excepción del suero) usando una RT-PCR. Todos los ensayos fueron negativos.

El 22 de julio el paciente falleció. En la necropsia se tomaron muestras de cerebro, detectándose el virus de la rabia por IFD y RT-PCR. También se aisló el virus por inoculación en ratones lactantes después de un segundo pasaje. La caracterización antigénica identificó el virus como V1 (perro). La secuenciación nucleotídica parcial de la nucleoproteína viral y el posterior análisis filogenético confirmaron estos resultados. Las relaciones genéticas se calcularon utilizando un fragmento de 264 pares de bases de la región 5' del gen de la nucleoproteína del virus de la rabia mediante el método de *neighbor joining* (programa *MEGA 4.1*)⁷. Además, la comparación con otras cepas de rabia canina aisladas previamente en Jujuy y Salta determinó que es de la misma variante genética que circula en Jujuy desde el inicio del brote en el año 2003 (Fig. 2).

Discusión

En la Argentina, la rabia humana es una enfermedad muy infrecuente. El último caso asociado a un canino había ocurrido en 1991 en Tucumán⁸. Los primeros síntomas son inespecíficos y se asemejan a aquellos presentes en otras encefalitis virales. En consecuencia, muchas veces el personal médico no tiene en cuenta inicialmente al RABV entre los posibles agentes causales⁹. En este caso, lo que permitió el diagnóstico fue el interrogatorio exhaustivo a la familia del paciente que se realizó, dada la evolución atípica del cuadro clínico y los resultados negativos de los análisis de laboratorio y estudios complementarios. Por lo tanto, es importante considerar la investigación de RABV en cualquier paciente que presente una encefalopatía aguda progresiva de etiología desconocida, especialmente en áreas donde existe circulación de este virus.

El diagnóstico de laboratorio *ante mortem* de la rabia humana es complejo, requiere la recolección de muestras múltiples y la realización de diferentes pruebas. En el período agudo, la detección de antígenos virales en la biopsia de piel por IFD presenta una sensibilidad de 50-86%⁹⁻¹¹. También se recomienda la búsqueda del ácido nucleico viral en saliva por RT-PCR. En este caso no se detectó el virus en ninguna de estas muestras, debido posiblemente a una extracción superficial de la biopsia de piel (insuficiente cantidad de folículos pilosos) o a la presencia de títulos altos de anticuerpos neutralizantes, que pueden disminuir la expresión viral¹². Tampoco se detectó el genoma rábico en el LCR mediante RT-PCR. A diferencia de lo que sucede en otras encefalopatías virales, el LCR generalmente se mantiene negativo^{10, 12}.

Finalmente, el diagnóstico se estableció en base a la presencia de anticuerpos específicos en suero. En este aspecto, deben considerarse la existencia de antecedentes previos de vacunación y el tiempo de evolución dado que los anticuerpos recién aparecen después de 10-15 días de la exposición.

Existen antecedentes epidemiológicos que señalan la reintroducción de la rabia canina en Salta desde Bolivia a fines de los años 90¹³. Se ha propuesto que el origen del extenso brote ocurrido en Jujuy, fue el ingreso desde Salta de animales portando la enfermedad, aunque nunca fue demostrado⁶. Sin embargo, el análisis genético de las muestras representativas de los brotes de Salta y Jujuy sugiere dos ciclos epizooticos independientes. Es necesario realizar otros estudios epidemiológicos que incluyan cepas de Bolivia para comprender la dinámica de la circulación del RABV entre las provincias del NOA y Bolivia.

La aparición de un caso de rabia humana transmitida por perro en el país, después de 17 años, advierte acerca de la posibilidad de su ocurrencia en áreas enzoóticas de rabia canina. Para evitarlos deben aplicarse las medidas preventivas y métodos básicos de control recomendados por los organismos sanitarios nacionales e internacionales, que incluyen campañas regulares de vacunación de perros y eutanasia a los animales vagabundos y sin dueño^{14, 15}. Además, debe considerarse que la mordedura en la cabeza por perro constituye una exposición grave que requiere la limpieza de la herida con abundante agua y jabón o detergente y la aplicación de antiglobulina antirrábica, vacuna antirrábica o ambas, según corresponda. No se recomienda suturar la herida excepto que sea inevitable. El animal mordedor debe ser observado durante 10 días a fin de detectar síntomas de enfermedad rábica y si hubiera sido sacrificado debe recuperarse para su investigación.

La aplicación efectiva de estas medidas depende de la adecuada provisión de vacunas canina y humana y demás elementos necesarios, accesibles a todos los centros de atención. El personal de salud debe estar informado, con un programa detallado de las conductas a seguir ante un caso sospechoso y debe informarse a la población para su cooperación y alerta. Sólo puede haber una consecuencia positiva de este desgraciado caso: que sirva como experiencia, reforzando las medidas necesarias para que no vuelva a ocurrir.

Agradecimientos: Los autores agradecen a Fernando Beltrán por su asistencia técnica y a Carlos Mena Segura y María Cecilia Freire por su asistencia en la elaboración de este manuscrito. Asimismo, desean agradecer a los revisores por sus valiosas sugerencias.

Conflictos de interés: No existen conflictos financieros o personales que hayan influenciado este trabajo.

Bibliografía

1. Cisterna D, Bonaventura R, Caillou S, et al. Antigenic and molecular characterization of rabies virus in Argentina. *Virus Res* 2005; 109: 139-47.
2. Delpietro HA, Gury-Dhomen F, Larghi OP, Mena-Segura C, Abramo L. Monoclonal antibody characterization of rabies virus strains isolated in the River Plate Basin. *Zentralbl Veterinarmed B* 1997; 44: 477-83.
3. Gury Dohmen F, Mena Segura C. Rabia en murciélagos insectívoros de la Argentina. En: *Temas de Zoonosis II*. Buenos Aires, Argentina: Asociación Argentina de Zoonosis (eds); 2004, p 123-129.
4. Larghi OP. Rabies situation in the Province of Buenos Aires, Argentina. In: Kuwert EK, Meriux C, Koprowski H, (eds). *Rabies in the Tropics*. New York: Springer-Verlag; 1983. p 587-591.
5. Rabia. Situación en la provincia de Jujuy. En: *Boletín Epidemiológico Periódico: Departamento de Epidemiología*, Ministerio de Salud de la Nación; 2003. p 4-6.
6. Campero L, Pereyra JE, Ríos JE, Rivas MP. Informe de rabia urbana en Palpalá y San Salvador de Jujuy. Descripción y análisis. *RAZ y Eie* 2007; 4: 61-70.
7. Tamura K, Dudley J, Nei M, Kumar S. MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0. *Mol Biol Evol* 2007; 24: 1596-9.
8. Belotto A, Leanes LF, Schneider MC, Tamayo H, Correa E. Overview of rabies in the Americas. *Virus Res* 2005; 111: 5-12.
9. Bleck T, Rupprecht CE. Rabies Virus. In: Mandell GL BJ, Dolin R., (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*: Churchill - Livingstone; 2000. p 1811- 9.
10. Elmgren LD, Nadin-Davis SA, Muldoon FT, Wandeler AI. Diagnosis and analysis of a recent case of human rabies in Canada. *Can J Infect Dis* 2002; 13: 129-33.
11. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H. Intravitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1117-21.
12. Macedo CI, Carnieli Jr P, Brandao PE, Travassos da Rosa ES, Oliveira R de N, Castilho JG, et al. Diagnosis of human rabies cases by polymerase chain reaction of neck-skin samples. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 341-5.
13. DeMattos C, Cisterna D, Gury Dhomen F. Dog rabies in Latin America: genetic characterization and epidemiological relationships. XVI International Conference on Rabies in the Americas. Ottawa, Canada; 2001.
14. Manual de normas y procedimientos para la vigilancia, prevención y control de la rabia. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires; 2007.
15. Chin JE. El control de las enfermedades transmisibles. *Publicación Científica y Técnica N° 581*. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C.; 2001.

En una comarca cercana a nuestras montañas, las mujeres tienen por uso, a la vez que claman desolándose y ensalzando las virtudes de su difunto esposo, ir publicando también sus defectos, como compensación y diversión de su dolor, pasando así de la piedad al desprecio. Mejor hacen en esto que nosotros, que en cuanto sabemos la muerte de cualquier mero conocido, empezamos a tributarle falsas alabanzas y a presentarle de un modo distinto a como era cuando vivía. Parece como si el dolor fuera cosa instructiva y como si las lágrimas, lavando nuestro entendimiento, lo aclarasen. Yo renuncio desde ahora a los favorables testimonios que de mí quieran darse, no porque sea digno de ellos, sino porque haya muerto.

Michel de Montaigne (1533-1592)

Ensayos (Essais, 1580-1588-1595-póstumos-). De la diversión. Libro III, IV, p 48. Traducción de Juan G. de Luaces. Buenos Aires: Hyspamérica, 1984.