

Rabia: 99,9% mortal, 100% prevenible

Dres. Victoria Frantchez*, Julio Medina†

Resumen

La rabia es una zoonosis de causa viral que provoca una encefalitis aguda y progresiva invariablemente fatal, causante de unas 60.000 muertes anuales. La mayoría de los casos humanos se reportan en África y Asia, pero su distribución es mundial. Si bien se trata de una enfermedad en vías de eliminación en las Américas, ha habido un resurgimiento con nuevas áreas y países afectados en los últimos años. En áreas endémicas los casos humanos están relacionados con mordeduras por perros infectados, mientras que en el resto de los países se asocia a mordeduras de animales silvestres. Luego de las mordeduras, el uso apropiado de la profilaxis posexposición es universalmente efectiva. Por lo tanto, para disminuir la carga global de rabia humana, es fundamental el control de la rabia canina y la expansión de la disponibilidad de profilaxis. En Uruguay, si bien se eliminó la rabia humana en la década de 1960, desde el año 2007 asistimos a una situación epidemiológica compleja con la reintroducción de la rabia animal vinculada a murciélagos. Esto debe poner en alerta a la comunidad médica y veterinaria para evitar el resurgimiento de la rabia humana. Se necesita del esfuerzo conjunto de la medicina humana, veterinaria, de la población y del gobierno a través de políticas públicas con el fin de mantener la vigilancia epidemiológica, actuar sobre el control de la población de perros y aplicar medidas de profilaxis en humanos luego de la mordedura de animales.

En la presente revisión se describe la situación en Uruguay, la presentación clínica de esta enfermedad y las indicaciones de profilaxis.

Palabras clave: RABIA HUMANA
ZONOSIS
PROFILAXIS
URUGUAY

Key words: HUMAN RABIES
ZONOSSES
PROPHYLAXIS
URUGUAY

* Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

† Prof. Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Correspondencia: Dra. Victoria Frantchez, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: vfrantchez@gmail.com. Correo electrónico institucional: clinfec@hc.edu.uy

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Recibido: 15/1/18

Aprobado: 28/5/18

Introducción

La rabia es una zoonosis de distribución mundial que provoca una encefalitis aguda y progresiva casi invariablemente mortal causada por un grupo de virus ARN que utiliza mamíferos como reservorios.

Casi 60.000 personas mueren cada año por esta infección y el 95% de estas muertes se producen en Asia y en África, reflejando el escaso acceso a medidas de profilaxis⁽¹⁻³⁾. A nivel mundial, el 99% de todos los casos de rabia humana se produce a través de la transmisión por perros, en los países donde se ha eliminado la rabia canina la transmisión se produce fundamentalmente por murciélagos^(1,4,5). Además de las implicancias médicas, la exposición al virus tiene implicancias económicas significativas, ya que cada año hasta 10 millones de personas reciben el tratamiento posexposición en todo el mundo^(1,2). Se trata de una enfermedad completamente prevenible y la ocurrencia de casos humanos está relacionada con la falla de campañas de vacunación canina, fallos en la promoción, vigilancia y control de los sistemas de salud y a la falta de acceso a los mismos, estando relacionada directamente a la pobreza y ambientes desfavorecidos⁽⁵⁾. Por lo tanto, se trata de una zoonosis para combatir con el modelo de gestión Una sola salud, donde la medicina humana, veterinaria, la población y los gobiernos deben trabajar en conjunto.

Etiología y patogenia

El virus de la rabia pertenece al género *Lyssavirus*, familia Rhabdoviridae. Este género comprende siete serotipos, siendo el serotipo 1 el virus de la rabia clásica.

La transmisión se produce con el contacto del virus (generalmente a través de saliva) con piel no indemne y mucosas o menos frecuentemente por el tracto respiratorio^(6,7). En el sitio de inoculación, el virus presenta una baja tasa de replicación a nivel de las células musculares y posteriormente afecta a los husos neuromusculares y el nervio que inerva el huso. Si el inóculo es alto o hay inoculación directamente sobre el nervio, la infección llegará a las placas terminales motoras sin una replicación previa en el músculo, lo que puede explicar la variabilidad en el tiempo de incubación de la enfermedad⁽⁷⁾. Desde el sitio de inoculación el virus se propaga de forma centrípeta por los nervios periféricos hacia el sistema nervioso central (SNC), donde prolifera y comienza la propagación centrífuga, nuevamente por nervios periféricos hacia otros tejidos (entre ellos, glándulas salivales)⁽⁶⁾. El virus de la rabia no es viable fuera del huésped y puede ser inactivado por la luz del sol, el calor y la desecación⁽⁶⁾.

No están claros los mecanismos de lesión neuronal que provocan la enfermedad, ya que los hallazgos anatomo-

mopatológicos de necrosis en el SNC suelen ser mínimos o inexistentes^(4,6).

Ciclo y epidemiología

Rabia animal. La rabia es una enfermedad enzoótica, y a veces epizootica, en diferentes mamíferos. Todos los mamíferos son susceptibles y pueden transmitir el virus de la rabia, pero el reservorio primario en todo el mundo son los mamíferos carnívoros (perros, zorros, zorrillos, etcétera) y los murciélagos. Los herbívoros (bovinos, equinos, ovinos) actúan como huéspedes accidentales y terminales del virus de la rabia, comportándose como centinelas de la existencia del virus con bajísima o nula probabilidad de transmitirse. Lo opuesto ocurre con otros huéspedes, como perros, gatos, zorros y monos, ya que la infección con saliva a través de la mordedura de estos es la principal vía de transmisión a humanos^(1,6,8).

A nivel mundial, dada la epidemiología de los países en vías de desarrollo, donde existe la rabia canina, con ciclos urbanos, los perros son el principal reservorio y vector de este virus. En los países más desarrollados, donde los programas de vacunación canina y el control de animales callejeros ha reducido o erradicado los casos de rabia animal doméstica, los animales salvajes son la fuente de infección más importante tanto para humanos como para animales domésticos^(1,6). En estos países los murciélagos son una fuente cada vez más importante de casos humanos de rabia. Por otro lado, el comportamiento de la rabia en murciélagos y otros animales silvestres está cambiando en los últimos años, afectando especies que antes raramente lo eran⁽⁶⁾.

Rabia humana. Se trata de una de las enfermedades zoonóticas denominadas “desatendidas”, si bien está presente en gran parte del mundo, la mayoría de las muertes humanas ocurren en Asia y en África, fundamentalmente en niños menores de 15 años^(1,5).

Las estimaciones de la carga de enfermedad a nivel mundial se basan en modelos de incidencia de mordeduras de perro, estableciendo casi 60.000 muertes humanas anuales, representando la zoonosis con más mortalidad atribuible^(1-3,5,8). En Asia, se estiman 30.000 las muertes anuales por esta causa y más de 3 mil millones de personas están expuestas cada año a la rabia canina. India, Nepal, Sri Lanka, Bangladés y Pakistán son las áreas más afectadas⁽⁸⁻¹⁰⁾. En África se estiman en 24.000 las muertes anuales, la mayoría en comunidades rurales empobrecidas con un gran porcentaje de niños. Angola, Namibia, Mozambique, Zimbabue, Sudáfrica y Zambia se consideran áreas de alto riesgo⁽¹¹⁾. En Europa, si bien la rabia no está erradicada, la rabia humana ha desaparecido de muchos países, por ejemplo en España, Portugal, Reino Unido y Grecia. Esto probablemente se deba a políticas fuertes de vacunación animal (cobertura ma-

yor al 80% de la población canina estimada) y al control de los perros callejeros⁽¹²⁾. En Estados Unidos, si bien se experimentó una disminución notable en los casos de rabia, se reportan anualmente aproximadamente dos casos de rabia humana fundamentalmente vinculada a animales salvajes⁽¹³⁾. En las Américas la rabia humana transmitida por perros se encuentra en vías de eliminación, pero aún se registran casos en Bolivia, Haití, Guatemala, Brasil y República Dominicana. Además, desde 2014 se han registrado casos de rabia canina en áreas de Argentina, Paraguay, Brasil y Perú, en zonas declaradas sin rabia canina desde hace más de diez años, lo que llevó a una alerta epidemiológica en junio de 2015 por parte de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la salud (OPS/OMS)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Es así que la epidemiología de la rabia humana está determinada por la epidemiología de la rabia animal en un área determinada. En las zonas en vías de desarrollo, donde existe la rabia canina, la mayoría de los casos humanos se deben a mordeduras de perros, mientras que en los países donde estos animales están inmunizados, los casos suelen deberse a la exposición a animales salvajes infectados. En los países con baja prevalencia cada vez son más frecuente los casos donde no se detecta la fuente de exposición y los importados. La transmisión persona a persona es excepcional, si bien se han descrito casos vinculados a trasplante de órgano sólido, se ha documentado también la adquisición de la infección por vía respiratoria al inhalar el virus en el contexto de manipulación de tejidos infectados o en cuevas, o lugares no ventilados con una gran densidad de murciélagos infectados^(17,18).

Situación en Uruguay. Luego de la introducción de la rabia a comienzos del siglo XIX, Uruguay fue declarado libre de rabia en 1960. Posteriormente, en 1964, se asistió a un rebrote de la enfermedad, registrándose el último caso de rabia humana en 1966, manteniéndose la epidemia con casos animales hasta 1968. Nuevamente en 1982 y 1983 se registraron dos casos de rabia canina en Rivera y en Rocha, departamentos de frontera con Brasil, país donde se mantenía la transmisión activa de rabia urbana⁽¹⁹⁻²²⁾.

En octubre de 2007, luego de 25 años sin registros de rabia en el país, se reintroduce la rabia por la frontera brasilera con un brote o epizootia de rabia parálitica que afectó a bovinos, equinos, ovinos y suinos con más de 300 casos hasta 2014 en los departamentos de Rivera, Tacuarembó, Artigas y Cerro Largo, vinculados a murciélagos hematófagos⁽¹⁹⁻²²⁾.

En Uruguay existen 22 especies de murciélagos, una sola especie de murciélagos hematófagos llamada *Desmodus rotundus*, y 21 especies insectívoras, dos de estas especies también frugívoras⁽²²⁾.

En los últimos diez años, además del aumento de las colonias de *Desmodus rotundus* en el norte del país vinculado a la reforestación, comenzaron a reportarse murciélagos insectívoros (*Tadarida*, *Myotis*, *Molossus*) infectados por el virus de la rabia⁽²²⁾. Este cambio epidemiológico representa un problema para nuestro país, ya que estos murciélagos pueden ser urbanos, lo que constituye un riesgo para la reintroducción de rabia en animales domésticos y humanos (rabia urbana). Un ejemplo de esto es el reciente hallazgo de un murciélago insectívoro infectado con el virus de la rabia en Montevideo, en el barrio de Pocitos, en junio de 2017⁽²³⁾.

Otros de los peligros para la reintroducción de la rabia urbana es que existen en Uruguay aproximadamente 1.700.000 de perros en hogares, no estando contemplado el número de perros callejeros (para una población de 3.444.157 habitantes)^(24,25) y no existen campañas de vacunación antirrábica para estos animales desde el año 2001.

Por otro lado, se notifican anualmente unas 2.500 mordeduras de animales, el 97% de las mismas causadas por perros, el resto por otros animales domésticos: gato, animales silvestres y murciélagos⁽²⁶⁾.

Este complejo panorama hace que se deba mantener una estrecha vigilancia epidemiológica, educar a la población sobre la vacunación y tenencia responsable de perros y cómo actuar frente a una mordedura, así como informar al colectivo médico sobre esta enfermedad.

Cuadro clínico de rabia humana

Puede tener una gran variedad de presentaciones, clasificándose en rabia clásica y rabia no clásica.

Rabia clásica: en general asociada al genotipo 1 del virus, en ella se reconocen cinco etapas.

- Incubación: la duración de este período está vinculada con el tiempo que se requiere para la replicación viral en la puerta de entrada, por lo tanto las laceraciones o mordeduras profundas cerca de la cabeza o cuello, o en aquellas que el virus se inocula directamente en el tejido nervioso, se asocian con períodos de incubación más cortos. Generalmente es entre uno a tres meses (60% de los casos), pero debe tenerse en cuenta que puede durar desde pocos días a varios años^(6,7,27).
- Pródromo: generalmente tiene dos a diez días de duración, comenzando una vez que el virus ha viajado desde el sistema nervioso periférico al SNC. Se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar general, irritabilidad, náuseas y vómitos. También se describen parestesias, dolor neuropático y prurito en el sitio de inoculación^(6,27-30).

- Fase neurológica aguda: cuando el virus comienza a replicarse en el SNC y luego se extiende a órganos y tejidos se progresa a la fase neurológica aguda, caracterizada por la disfunción neurológica. Las principales características están relacionadas a la encefalo-mielo-radikulitis y a la disautonomía (hipersalivación, sudoración excesiva, piloerección, anomalías pupilares, inestabilidad hemodinámica y arritmias cardíacas, priapismo y, rara vez, edema pulmonar neurogénico). La fiebre es un elemento constante. La fase dura hasta una semana y puede manifestarse como rabia encefalítica o paralítica^(9, 6, 27-30).

La rabia encefalítica (furiosa) es la presentación más frecuente (80% de los casos) y los síntomas incluyen hiperexcitabilidad agravada por estímulos (como miedo, luz o ruido), hiperactividad, alucinaciones, salivación excesiva, hidrofobia y aerofobia (espasmos faríngeos y laríngeos cuando los pacientes intentan beber agua o sienten una brisa)^(6,7, 27-30).

En la rabia paralítica el elemento cardinal es la parálisis de la extremidad donde se encuentra el sitio de la inoculación del virus, pudiendo progresar a cuadriplejía simétrica o asimétrica y agregando incontinencia urinaria y fecal. La muerte puede ser secundaria al desarrollo de parálisis diafragmática y bulbar en unas pocas semanas^(6,7, 27-30).

- Coma: esta etapa puede extenderse por cinco a catorce días y es el resultado de la progresión clínica tanto en las formas encefalíticas como paralíticas y se asocia con insuficiencia multiorgánica e inestabilidad autonómica. El coma es secundario al daño funcional en el hipotálamo y en el tronco cerebral^(6,7,27-30).
- Muerte: las causas de muerte son multifactoriales, pero fundamentalmente son secundarias a alteraciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, hipotensión, shock, arritmias) y respiratorias (hipoxemia y depresión respiratoria). Además, 60% de los pacientes presentan hematemesis en las horas previas a la muerte^(6,7,27-30).

Rabia no clásica: en general está relacionada con mordeduras de murciélago (genotipos no 1) y pueden no tener las características mencionadas en la rabia clásica. En la fase prodrómica, en el miembro donde asienta la puerta de entrada, además del dolor neuropático puede existir dolor radicular, déficit motor o sensitivo y movimientos coreiformes. Posteriormente se agregan alucinaciones y convulsiones^(6,7,29,30).

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la rabia se basa en dos pilares:

- La presencia de los síntomas y signos cardinales: conciencia fluctuante con deterioro gradual hasta el coma, espasmos fóbicos o inspiratorios y signos de disfunción autonómica.
- Información epizootiológica sobre la exposición.

Para el diagnóstico definitivo existen varias herramientas, pero ninguna de ellas permite detectar la enfermedad antes del inicio de la fase clínica:

- Búsqueda de antígeno viral mediante técnicas de anticuerpos fluorescentes en biopsias de piel tomadas de la nuca con folículos pilosos que contienen nervios periféricos. Tiene una sensibilidad de 67% y no requiere de la presencia de anticuerpos para rabia al momento del diagnóstico⁽³⁰⁾.
- Aislamiento viral, utilizando células de neuroblastoma o la inoculación intracraneal de ratones con saliva del paciente. En pacientes que presentan anticuerpos positivos la sensibilidad es muy baja, en seronegativos oscila entre 50%-60%⁽³⁰⁾.
- Anticuerpos neutralizantes en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR). En pacientes no inmunizados es diagnóstica con una sensibilidad mayor a 90%, la principal dificultad es que los anticuerpos aparecen recién hacia el día 14 luego del comienzo de los síntomas neurológicos (entre 7 a 14 días)^(30,31).
- Biología molecular por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se trata de una técnica rápida y con adecuada sensibilidad y especificidad en biopsia de folículos pilosos de nuca y saliva (sensibilidad 60%-100%). Muy baja sensibilidad en LCR⁽³²⁾.

Por otro lado, la resonancia magnética puede ser de ayuda, mostrando una extensa participación de la sustancia gris, incluyendo tálamo, ganglios basales, mesencéfalo y médula espinal. El LCR es patológico en el 87% de los pacientes⁽²⁹⁾.

Diagnóstico diferencial: incluye otras encefalitis virales infecciosas como las causadas por virus herpes simple y en casos importados, con encefalitis japonesa y virus del Nilo occidental. Puede confundirse con otras etiologías infecciosas, como el compromiso cerebral por malaria, o no infecciosas, como abuso de sustancias o intoxicación por organofosforados. En el caso de la rabia paralítica, el síndrome de Guillain-Barré puede ser un diagnóstico diferencial^(6,29,30).

Historia natural y tratamiento: la rabia es rápidamente progresiva y la muerte ocurre generalmente en los primeros tres días de hospitalización (cinco a siete días luego del inicio de los síntomas) o con una media de supervivencia de 18 días en aquellos pacientes que reciben cuidados intensivos⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Dado el mal pronóstico de estos pacientes, el tratamiento es sintomático, de todas formas se aconseja realizar la profilaxis posexposición con vacuna e inmunoglobulina contra la rabia, ya que los escasos sobrevivientes a la enfermedad la recibieron.

Se han intentado varios protocolos de tratamientos sin éxito. Uno de estos, publicado en 2005, llamado protocolo Milwaukee, basado en la inducción de coma terapéutico, administración de ketamina y amantadina y en el cribado, profilaxis y tratamiento del vasoespasma cerebral, fue recibido inicialmente con entusiasmo, pero los ensayos posteriores han fallado, por lo que no se justifica actualmente su uso^(7,27,33-35).

Profilaxis posexposición: dado que se necesita un tiempo para la replicación viral en el sitio de inoculación antes de la infección en el sistema nervioso, la administración oportuna de profilaxis puede prevenir el desarrollo de la enfermedad. Una vez que el virus penetra en los nervios periféricos, la replicación y propagación al SNC es inevitable.

Es fundamental una correcta anamnesis acerca de la exposición, tipo de animal, sitio de mordida, laceración o lamida, tiempo de evolución, etcétera.

La profilaxis luego de la exposición se basa en tres pilares^(1,36):

- Cuidados de la herida
 - Lavado generoso de la herida por 15 minutos, con agua, jabón y antiséptico tópico (iodopovidona). No cepillar.
 - Evitar la sutura de la herida, pueden aproximarse los bordes y proceder a la reparación definitiva entre los siete y catorce días.
 - Profilaxis con vacuna antitetánica y si corresponde antimicrobianos.
- **Vacuna antirrábica:** las vacunas utilizadas actualmente son con virus inactivados cultivadas en líneas celulares y vacunas de huevos embrionados. Son seguras y eficaces⁽³⁶⁾.

Hay varios esquemas para la inmunización recomendados por la OMS. La Asociación Panamericana de Infectología recomienda en personas sin vacunación previa un esquema con una dosis de 1 ml o 0,5 ml (según la vacuna) IM los días 0, 3, 7 y 14 en inmunocompetentes, agregando una dosis al día 28 en inmunodeprimidos. En personas con vacunación previa (al menos siete días antes de la exposición) el esquema es con las mismas dosis pero solo en los días 0 y 3. No presentan contraindicaciones y los efectos adversos más frecuentes son locales⁽³⁶⁾. En nuestro país la vacuna utilizada es VERORAB® (inactivada, producida en células VERO) para el tratamiento posexposición, es gratuita y administrada,

Tabla 1. Tipos de contacto y profilaxis posexposición recomendada.

Tipo de contacto con un animal con sospecha de rabia	Medidas profilácticas recomendadas
Tipo I: tocar o alimentar animales, lamedura sobre piel intacta	Ninguna
Tipo II: mordisco, arañazo o erosión leves, sin sangrado	Tratamiento local de la herida y vacunación
Tipo III: mordeduras o arañazos transdérmicos, lamedura en piel no intacta, contaminación de mucosas con saliva por lamedura. Contacto con murciélagos	Tratamiento local de la herida, vacunación e inmunoglobulina antirrábica

World Health Organization. Rabies fact sheet. 2017⁽¹⁾.

con indicación médica, por la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa (CHLA-EP) en todo el país. En Montevideo en el vacunatorio del Centro Hospitalario Pereira Rossell y en las capitales departamentales del interior en los vacunatorios de la CHLA-EP.

- **Inmunoglobulina:** se administra en las exposiciones de mayor riesgo, en pacientes no vacunados previamente, para lograr inmunidad hasta la respuesta de la vacunación entre el día 10 y 14. El suero antirrábico humano se obtiene de donantes inmunizados con vacuna antirrábica. El suero de origen equino es el que está disponible generalmente en países de escasos recursos, es seguro y de bajo costo. La dosis a administrar es de 20 UI/kg infiltrando cuanto sea posible alrededor de la herida y el remanente de forma IM en una extremidad diferente a donde se administró la vacuna⁽³⁶⁾.

Profilaxis posexposición recomendada por OMS⁽¹⁾: en función de la gravedad del contacto con el animal presuntamente rabioso, la OMS recomienda distintas medidas profilácticas tras la exposición (tabla 1).

El riesgo de adquirir la infección es mayor cuando en las exposiciones tipo II y III se suman otros factores que deben interrogarse:

- El mamífero agresor es de una especie que puede ser reservorio o vector de la rabia.
- La exposición tuvo lugar en una zona donde hay rabia enzoótica.
- El animal tiene mal aspecto o su conducta es anormal y la mordedura no se produjo como respuesta a una provocación (signos de rabia).

- El animal no está vacunado (si bien los datos sobre la vacunación del animal no se debe tomar en cuenta para definir la profilaxis).
- La mordedura es extensa o en cara, cabeza o cuello.

Gestión integrada de animales en los casos de mordedura: en nuestro país las mordeduras por animales en humanos son de notificación obligatoria al Ministerio de Salud por ley desde 2004, pudiendo realizarse desde los servicios de salud, policía, veterinarios, etcétera (Algoritmo de notificación y manejo de personas mordidas en Uruguay)⁽³⁷⁾.

Si se trata de mordedura por perros y gatos sanos, y es posible, se debe poner al animal en observación por un período de diez días. Si se trata de perros o gatos con elementos presuntivos de rabia, animales salvajes o murciélagos, si es posible, se debe someter a eutanasia al animal para examinarlo de inmediato en el laboratorio. La profilaxis se administrará por ese período (diez días o hasta las pruebas de laboratorio), si luego de la observación el perro o gato está sano, o las pruebas de laboratorio son negativas para rabia, el tratamiento puede interrumpirse. Cuando no se pueda atrapar al animal sospechoso o no sea posible realizar las pruebas, se debe administrar la profilaxis completa^(1,37).

Profilaxis preexposición: se debe considerar en personas pertenecientes a grupos de riesgo^(1,36):

- Por exposición laboral: veterinarios, cuidadores de animales, trabajadores de laboratorios que trabajan con el virus, etcétera.
- Viajes internacionales: a áreas endémicas o con ciclos urbanos que realicen actividades al aire libre como espeleología o montañismo, o puedan estar expuestos a mordeduras de animales. Fundamentalmente en países de escasos recursos donde puedan no estar disponibles rápidamente los productos para la profilaxis posexposición^(39,40).

La serie primaria será con una dosis de vacuna IM los días 0, 7 y 21 o 28. En personas con riesgo mantenido se recomienda un refuerzo al año y la medición de anticuerpos a los 14 días del refuerzo⁽³⁶⁾.

Conclusiones

La rabia es una zoonosis casi invariablemente mortal distribuida a nivel mundial. En la transmisión a humanos, los perros y otros animales silvestres tienen un rol importante.

Si bien se trata de una enfermedad completamente prevenible, se necesita del esfuerzo conjunto de la medicina humana, veterinaria, de la población y del gobierno a través de políticas públicas con el fin de mantener la vigilancia epidemiológica, actuar sobre el control de la po-

blación de perros y aplicar medidas de profilaxis en humanos luego de la mordedura de animales. En Uruguay, luego de más de 40 años sin rabia humana y más de 25 años sin rabia animal, en octubre de 2007 se reintroduce la rabia animal vinculada a murciélagos. A este problema se suma el incremento de las colonias de murciélagos y un aumento creciente de la población canina, lo que nos pone en peligro de la reintroducción de la rabia en animales domésticos y humanos. Es de fundamental importancia que el cuerpo médico conozca la situación epidemiológica actual en nuestro país, el cuadro clínico de esta enfermedad y maneje correctamente las medidas de profilaxis frente a una mordedura de animal.

Summary

Rabies is a viral zoonosis that provokes severe and progressively fatal encephalitis, causing approximately 60,000 deaths per year. Most cases are reported in Africa and Asia, although it is globally distributed. Despite it being a disease that is about to be eradicated in the Americas, there has been an outbreak in new areas, affecting other countries in recent years.

In endemic areas, human cases are caused by bites of an infected dog, whereas in the rest of the countries it is associated to bites by wild animals. After the bite, the appropriate use of the post-exposure prophylaxis is universally effective. Thus, in order to reduce the global burden of human rabies, it is essential to control dog rabies and to make prophylaxis even more available. In Uruguay, although human rabies was eradicated in the 60s, we have witnessed an epidemiologically complex situation since 2007, upon the new introduction of animal rabies associated to bats. The medical and veterinarian community needs to be alert to avoid this new outbreak of human rabies. We need the joint efforts of human medicine, veterinarians, the population and government by means of public policies with the purpose of conducting epidemiological surveillance, and work towards controlling the dog population and applying prophylactic measures in humans after dog bites.

This review describes the situation in Uruguay, accounts for the clinical presentation of the disease and provides prophylactic guidelines

Bibliografía

1. **World Health Organization.** Rabies fact sheet. Geneva: WHO, 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/es/> [Consulta:].
2. **Warrell MJ, Warrell DA.** Rabies: the clinical features, management and prevention of the classic zoonosis. *Clin Med (Lond)* 2015; 15(1):78-81.
3. **Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda ME, et al.** Re-evaluating the burden of ra-

- bies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 360-8.
4. **Fooks AR, Banyard AC, Horton D, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC.** Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet* 2014; 384(9951):1389-99.
 5. **WHO, World Organization for Animal Health.** Stimulus package for eliminating dog-mediated human rabies. A concept (leaflet). WHO: Geneva, 2016: 6 p. (WHO/HTM/NTD/NZD/2016.6.) Disponible en: http://www.who.int/rabies/resources/who_htm_ntd_nzd_2016.6/en/ [Consulta:].
 6. **Singh K, Rupprecht CE, Bleck TP.** Rabia (rabdovirus). En: Douglas Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ed. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* 8ª ed. Madrid: Elsevier, 2015:2256-66.
 7. **Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J.** Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2013; 12:498-513.
 8. **Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Atflan M, et al.** Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9(4):e0003709.
 9. **Beck S, Gunawardena P, Horton DL, Hicks DJ, Marston DA, Ortiz-Pelaez A, et al.** Pathobiological investigation of naturally infected canine rabies cases from Sri Lanka. *BMC Vet Res* 2017; 13(1):99.
 10. **Wilde H, Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Lumlerdacha B, Tepsumethanon V.** Rabies in Asia: the classical zoonosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 365:185-203.
 11. **Scott TP, Coetzer A, de Balogh K, Wright N, Nel LH.** The Pan-African Rabies Control Network (PARACON): A unified approach to eliminating canine rabies in Africa. *Antiviral Res* 2015; 124:93-100.
 12. **Cliquet F, Picard-Meyer E, Robardet E.** Rabies in Europe: what are the risks? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12(8):905-8.
 13. **Centers for Disease Control and Prevention.** Rabies in the U.S. 2011. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rabies/location/usa/index.html> [Consulta:].
 14. **Organización Panamericana de la Salud.** Alerta Epidemiológica: Rabia. 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=46&Itemid=40766&lang=es [Consulta:].
 15. **Vigilato MA, Cosivi O, Knöbl T, Clavijo A, Silva HM.** Rabies update for Latin America and the Caribbean. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(4):678-9.
 16. **Castilho JG, de Souza DN, Oliveira RN, Carnieli P Jr, Batista HBCR, Pereira PMC, et al.** The epidemiological importance of bats in the transmission of rabies to dogs and cats in the state of São Paulo, Brazil, between 2005 and 2014. *Zoonoses Public Health* 2017; 64(6):423-30.
 17. **Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V, et al.** Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1112-9.
 18. **Johnson N, Phillpotts R, Fooks AR.** Airborne transmission of lyssaviruses. *J Med Microbiol* 2006; 55:785-90.
 19. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública.** Boletín Epidemiológico: agosto 2017. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20Agosto%202017.%2008.17.pdf [Consulta:].
 20. **Organización Panamericana de la Salud.** Comisión Nacional de Zoonosis. Guía práctica de hidatidosis y zoonosis desatendidas.[2011?] Disponible en: http://www.zoonosis.gub.uy/webzoonosis/materiales/pdf/guia_practica_zoonosis.pdf [Consulta:].
 21. **Días L, Vitale E.** Consideraciones generales sobre la rabia paralítica en Uruguay. *Rev Plan Agropec* 2008; 125:40-3. Disponible en: https://www.planagropecuario.org.uy/publicaciones/revista/R125/R_125_40.pdf [Consulta:].
 22. **Guarino H, Castilho JG, Souto J, Oliveira R de N, Carriero ML, Kotait I.** Antigenic and genetic characterization of rabies virus isolates from Uruguay. *Virus Res* 2013; 173:415-20.
 23. **Uruguay. MSP-DIGESA.** División Epidemiología, Unidad Zoonosis y Vectores. [Comunicado] Junio 2017. Disponible en: http://msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Comunicado%20rabia%20en%20murci%C3%A9lagos-1.pdf[Consulta:].
 24. **Informe de Comisión de Tenencia Responsable y Bienestar Animal (COTRYBA).** 2017. Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/unidad-ejecutora/comision-de-tenencia-responsable-y-bienestar-animal/institucional/informes-de-cotryba> [Consulta:].
 25. **Equipos Consultores.** Estudio cuantificación y caracterización de la población de perros y gatos hogareña. Mayo 2017. Disponible en: http://www.equipos.com.uy/noticias_despliegue.php?i=266 [Consulta:].
 26. **Uruguay. MSP-DIGESA. División Epidemiología.** Notificación obligatoria de enfermedades. http://www.msp.gub.uy/categoriaepidemiologia_136_1_1.html [Consulta:].
 27. **Jackson AC.** Human rabies: a 2016 update. *Curr Infect Dis Rep* 2016; 18(11):38.
 28. **Weant KA, Baker SN.** Review of human rabies prophylaxis and treatment. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2013; 25(2):225-42.
 29. **Murthy JM, Dastur FD, Khadilkar SV, Kochar DK.** Rabies, tetanus, leprosy, and malaria. *Handb Clin Neurol* 2014; 121:1501-20.
 30. **Willoughby RE Jr.** Rabies: rare human infection-common questions. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29(4):637-50.
 31. **Hemachudha T, Wacharapluesadee S.** Antemortem diagnosis of human rabies. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1085-6.
 32. **Mani RS, Madhusudana SN, Mahadevan A, Reddy V, Belludi AY, Shankar SK.** Utility of real-time Taqman PCR for antemortem and postmortem diagnosis of human rabies. *J Med Virol* 2014; 86:1804-12.

33. **Franka R, Rupprecht CE.** Treatment of rabies in the 21st century: curing the incurable? *Future Microbiol* 2011; 6(10):1135-40.
34. **Mahadevan A, Suja MS, Mani RS, Shankar SK.** Perspectives in diagnosis and treatment of rabies viral encephalitis: insights from pathogenesis. *Neurotherapeutics* 2016; 13(3):477-92.
35. **Fooks AR, Cliquet F, Finke S, Freuling C, Hemachudha T, Mani RS, et al.** Rabies. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17091.
36. **Bavestrello L, Vergara R. Rabia.** En: **Savio E, Celi AP, Pérez G, Vazquez H.** Vacunaciones de los adultos: manual práctico. 3ª ed. Quito: Asociación Panamericana de Infectología, 2017:169-82. Disponible en: http://www.apinfectologia.com/wp-content/uploads/2017/08/manual_inmunizaciones_API2017_print4abr2017-3.pdf [Consulta:].
37. **Uruguay. MSP-DIGESA. División Epidemiología.** Algoritmo de notificación y manejo de personas mordidas. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/algoritmo%20final%2017%20de%20setiembre%201%20rabia.pdf [Consulta:].
38. **Burnett MW.** Rabies: 2015 update. *J Spec Oper Med* 2015; 15(3):105-7.
39. **Hatz CFR, Kuenzli E, Funk M.** Rabies: relevance, prevention, and management in travel medicine. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26(3):739-53.
40. **Gautret P, Harvey K, Pandey P, Lim PL, Leder K, Piyapane W, et al.** Animal-associated exposure to rabies virus among travelers, 1997-2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(4):569-77.