



Rabia en Chile. 1989-2005

Myriam Favi C., Luis Rodríguez A., Carla Espinosa M. y Verónica Yung P.

Instituto de Salud Pública de Chile, Santiago de Chile

Laboratorio Diagnóstico de Rabia (MFC, LRA, VYP)
Universidad Iberoamericana de Ciencias y Tecnología, Santiago de Chile (CEM).

Recibido: 10 diciembre 2007
Aceptado: 31 enero 2008

Correspondencia a:

Verónica Yung Peredo
vyung@ispch.cl

Rabies in Chile. 1989-2005

A retrospective epidemiological study about epidemiology of rabies in Chile between years 1989 and 2005 was done. A data base of 39793 national registries of rabies samples was analyzed by means of statistical packages. Out of 39793 analyzed cases, 719 bats, 7 dogs, 7 cats, 1 bovine and 1 human were positive to rabies throughout the 17 years of this study. The statistical analysis established a significant increase in the proportions of positivity in bats, with predominance of variant 4 between the reservoirs. Given the complexity of the wild cycle of the rabies in Chile, it is necessary to maintain a program control of rabies, directed to educate people for a responsible possession of domestic animals, due to the risk of rabies transmission from bat to the susceptible species.

Key words: Bats, rabies, viral characterization, antigenic variant.

Palabras clave: Murciélago, rabia, caracterización viral, variante antigénica

Introducción

La rabia es una zoonosis milenaria de alta significancia global en salud pública, agricultura y economía, debido a su amplia distribución mundial y propagación entre reservorios animales¹.

Se describe como una encefalitis viral que puede afectar a cualquier vertebrado homeotermo. Prácticamente todos los mamíferos son susceptibles al virus de la rabia², siendo el perro el principal reservorio, sobre todo en los países en desarrollo. En algunas regiones, donde la rabia en perros se ha controlado con campañas de vacunación, los quirópteros pueden desempeñar un papel muy importante en ese sentido³.

En Chile, la rabia urbana fue endémica entre los años 1950 y 1960, registrándose numerosos casos en humanos y animales. Esto llevó a la instauración en 1960 de un programa de control y prevención de la rabia en el país. Este programa fue orientado a tres importantes objetivos: primero, reducir la población canina; segundo inmunizar masivamente a los perros y finalmente, aumentar la cobertura del diagnóstico de rabia, tanto en animales sospechosos como a través de la vigilancia epidemiológica activa^{4,5}. La efectividad de las medidas adoptadas se hizo evidente a partir de 1962, al producirse una disminución drástica de los casos de rabia, detectándose casos en humanos sólo hasta el año 1972⁶.

Desde el año 1980, se han presentado casos de rabia en forma esporádica en animales domésticos sin que su fuente de infección pudiera ser identificada. Estos casos tuvieron la particularidad de ser de bajo

poder epidémico, presentándose incluso un silencio epidemiológico en los años 1982 y 1984. Este cuadro epidemiológico sugirió que la fuente de infección en estos eventos podría ser de origen silvestre⁷.

La importancia de los animales silvestres en la transmisión de la rabia fue reconocida en Chile en 1985, cuando se detectó por primera vez rabia en murciélagos insectívoros de la especie *Tadarida brasiliensis*^{5,6,8}.

Hasta ese momento, todas las acciones del Programa de Control y Prevención de Rabia estaban focalizadas sobre las especies domésticas, principalmente sobre los perros, existiendo un total desconocimiento de la presencia de la rabia en la fauna silvestre. El reconocimiento de los murciélagos como reservorios de la enfermedad en Chile hizo que se ampliaran las acciones de vigilancia epidemiológica hacia esas especies. A partir de entonces, el patrón epidemiológico de la rabia en Chile se ha caracterizado por una endemia en quirópteros. La importancia de esta nueva situación epidemiológica alcanza su mayor relevancia en el país al reportarse el primer caso humano después de 24 años. Este ocurrió en un niño de siete años de edad, sin antecedentes de mordeduras o exposición al virus, confirmándose como su fuente de infección a murciélago insectívoro (*Tadarida brasiliensis*)⁹.

Este cambio epidemiológico de la rabia donde el promedio de casos positivos en murciélagos ha aumentado, representa un riesgo real de contagio para el hombre y animales, razón que justificó la realización de este estudio, a fin de analizar con mayor precisión el comportamiento epidemiológico de la rabia en Chile, evaluando su evolución durante los últimos 17 años.



Material y Métodos

Para la realización de este estudio, se revisó la información que mantiene el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), utilizando los 39.793 registros existentes entre los años 1989 y 2005. Se incorporaron estos registros a un archivo Excel ingresando a la planilla los siguientes datos: comunas del país, fecha, especie involucrada (perro, gato, murciélago y otras especies), diagnóstico de laboratorio de rabia del ISP (positivo o negativo), categorización de vigilancia epidemiológica (sospecha o vigilancia) e identificación de la variante antigénica de las especies que obtuvieron resultados positivos.

El diagnóstico de rabia se realizó por la técnica de inmunofluorescencia directa (IFD) y para la identificación antigénica se utilizó un panel de ocho anticuerpos monoclonales dirigidos contra la glicoproteína viral (elaborados y donados por el CDC, Atlanta, E.U.A.), con el que se pudo identificar las distintas variantes antigénicas virales de acuerdo al panel de reacción (Tabla 1).

Una vez construida la base de datos, se utilizaron tablas dinámicas de Excel para comprimir, resumir y cruzar numerosas variables, obteniendo tabulados descriptivos de sumas parciales y totales por mes, año, comunas del país, especies animales involucradas, y sus interacciones. Esta información fue guardada como documentos de texto para permitir su ingreso a los paquetes estadísticos Statgraphics versión 5.0 y Stata versión 8 y, ocasionalmente, el Applet Sisa (Internet), para obtener estimaciones y gráficos¹⁰.

Se empleó regresión binomial negativa debido a que la gran dispersión de datos ("Deviance" > 1,5) impidió usar regresión de Poisson que es la indicada

para recuentos o proporciones de recuentos. Para verificar la ausencia de autocorrelación se recurrió a la regresión de Cochrane-Orcutt que, en esta versión de Stata, entrega una estimación exacta de presencia de auto-correlación. La prueba exacta de Fisher se prefirió cuando alguna de las casillas de la tablas 2x2 tenía valores muy pequeños. Los procedimientos de tendencia y series de tiempo se emplearon para verificar numérica y gráficamente la presencia de dispersión de los datos y la tendencia ascendente de la proporción de murciélagos positivos. Para los análisis se usaron Stata versión 8 (Stata Corp. 4905 Lakeway Drive. College Station, Texas 77845. USA) y STATGRAPHICS versión 5.0 (Statistical Graphics Corp. 2325 Dulles Corner Blvd. Ste. 500 Herndon, VA. USA).

Resultados

Se analizó un total de 39.793 muestras del período 1989 a 2005, de las cuales 17.081 correspondieron a murciélagos.

Del total de murciélagos analizados, 719 fueron positivos para el virus rabia; la especie *Tadarida brasiliensis* presentó el mayor número de casos positivos (672), en comparación con las otras especies de murciélagos *Histiotus macrotus* (13), *Lasiurus sp* (27) y *Myotis chiloensis* (7), para cada año evaluado (Tabla 2).

Las regiones con mayor número de casos son la Región Metropolitana (39,5% de los casos), Región del Bío-Bío (VIIIª Región) (22,5%) y la Región de Valparaíso (Vª Región) (12,9% de los casos) (Tabla 3).

De las 39.793 muestras analizadas, 735 correspondieron a casos positivos para el virus rabia en todas las especies (humano, canino, felino, bovino y murcié-

Tabla 1. Panel de identificación anticuerposa monoclonales

	C ₁	C ₄	C ₉	C ₁₀	C ₁₂	C ₁₅	C ₁₈	C ₁₉	Variante
CVS/ERA	+	+	+	+	+	+	+	+	Lab.
Perro/humano	+	+	+	+	+	+	-	+	V1
Perro	+	+	+	+	+	+	-	+	V2
Vampiro	-	+	+	+	+	-	-	+	V3
<i>T. brasiliensis</i>	-	+	+	+	+	-	-	-	V4
Vampiro	-	+	V	+	+	V	-	V	V5
<i>L. cinereus</i>	V	+	+	+	+	-	-	-	V6
Zorro	+	+	+	-	+	+	-	+	V7
Zorrillo	-	+	+	+	+	+	+	+	V8
<i>T. brasiliensis</i> Mex.	+	+	+	-	+	+	-	+	V9

V: variable (= positivo o negativo)



lago). En 10 casos no fue posible aislar el virus rábico, por lo tanto no se pudo determinar la variante antigénica; la variante antigénica 4 se identificó en 671 murciélagos *T. brasiliensis*, dos perros, un gato y un humano. La variante 6 se identificó en 27 murciélagos

Lasiurus sp y la variante 3 se identificó en siete murciélagos *M. chiloensis*, la variante NT (no tipificado por el panel de ocho anticuerpos monoclonales y que corresponde genéticamente a *Histiotes macrotus*) se identificó en 13 murciélagos *H. macrotus*, un gato, y un murciélago *T. brasiliensis*. La variante 1 canina se identificó en un perro aislado en el año 1990 (Tabla 4).

Con relación a la positividad en muestras de murciélagos obtenidas por demanda espontánea (sospecha) y aquellas procedentes de capturas (vigilancia), se observó una diferencia altamente significativa al aplicar la prueba exacta de Fisher. La única excepción la constituye el año 1990, en que no se observó diferencia significativa (P exacto = 0,736) (Tabla 5).

Para comprobar este análisis recurrimos a la curva suavizante de Winter (Figura 1). Mediante esta curva se puede observar que a pesar de la gran dispersión hay una línea que tiene una manifiesta tendencia ascendente con límites de confianza de 95% lo que es bastante ancho; esta anchura es debida a la gran dispersión de datos; no obstante, hacía falta una mayor información para comprobar si era esta tendencia un producto casual. Se aplicó entonces la prueba de tendencia de Sen-Man-Kendall (Tabla 6), en la cual se analizaron las proporciones de murciélagos positivos por sospecha, vigilancia y los totales para los años 1989 al 2005. Se obtuvo un valor P de = 0,024 que sugiere que efectivamente ha habido un aumento en la proporción de murciélagos positivos en Chile a lo largo del tiempo. Cuando se separaron por sospecha y vigilancia se encontró que ninguna de estas dos variables era significativa con la combinación de todos los datos.

Tabla 2. Murciélagos con detección de virus rábico por año de ocurrencia

Año	<i>Histiotes sp</i> ¹	<i>Lasiurus sp</i> ²	<i>M. chiloensis</i> ³	<i>T. brasiliensis</i> ⁴	Total
1989				33	
90				99	
91				88	
92				88	
93				17	17
94				17	17
95				18	18
96		2		55	57
97		1		29	30
98				99	
99	3	2	1	32	38
2000	1	4		62	67
01	5	6	1	51	63
02	2	2	1	106	111
03		2		72	74
04	1	3	2	80	86
05	1	5	2	96	104
Total	13	27	7	672	719

1. *Histiotes macrotus* e *Histiotes montanus*; 2. *Lasiurus cinereus* y *Lasiurus borealis*; 3. *Myotis chiloensis*; 4. *Tadarida brasiliensis*

Tabla 3. Casos de infección rábica, según especie afectada. Distribución por regiones. Chile, 1989- 2005

Región	Humano	Canino	Felino	Bovino	Murciélagos				Total
					<i>T. brasiliensis</i>	<i>M. chiloensis</i>	<i>Lasiurus sp</i>	<i>Histiotes sp</i>	
I ^a		1							1
III ^a					2				2
IV ^a					17	1			18
V ^a			2		88	1	1	3	95
VI ^a	1	2	1		48		2		54
VII ^a					45				45
VIII ^a					158		5	3	166
IX ^a				1	10	1			12
X ^a			1		44	2			47
XII ^a								4	4
RM		4	3		260	2	19	3	291
Total	1	7	7	1	672	7	27	13	735

Histiotes sp: *Histiotes macrotus* e *Histiotes montanus*. *Lasiurus sp*: *Lasiurus cinereus* y *Lasiurus borealis*. *M. chiloensis*: *Myotis chiloensis*. *T. brasiliensis*: *Tadarida brasiliensis*


Tabla 4. Tipificación antigénica del virus rabia detectado, mediante anticuerpos monoclonales

Variante antigénica	Humano	Canino	Felino	Bovino	Especie				Total
					<i>Histiotes sp.</i>	Murciélagos			
						<i>Lasiurus sp.</i>	<i>M. chilensis</i>	<i>T. brasiliensis</i>	
N.T.	-	-	1	-	13	-	-	1	15
1	-	1	-	-	-	-	-	-	1
3	-	-	-	-	-	-	7	-	7
4	1	2	1	-	-	-	-	671	675
6	-	-	-	-	-	27	-	-	27
S.D.	-	4	5	1	-	-	-	-	10
Total	1	7	7	1	13	27	7	672	735

N.T.: No tipificada. S.D.: Sin determinar

Debido al exagerado valor de dispersión se utilizó la regresión binomial negativa la cual indica la influencia que tiene el tiempo sobre la proporción de murciélagos positivos se complementó este estudio buscando un sistema que nos permitiera establecer si había una auto correlación significativa. El valor P correspondiente a $Z = 5,259$ fue 0,000000072, con lo cual se hace creíble la influencia de la variable $ao = \text{Tiempo en años}$ en el aumento de la proporción de murciélagos positivos a lo largo de los 17 años estudiados (Tabla 7). Lo normal a utilizar en estos casos es la regresión de Poisson pero tenía un altísimo valor de dispersión, por

lo tanto, era obligatorio quedarse con los resultados de la regresión binomial negativa; se descarta la autocorrelación al usar la regresión de Cochrane-Orcutt como prueba complementaria con el propósito descartar una posible autocorrelación que habría hecho insostenible la significación obtenida con la regresión binomial negativa.

Mediante la regresión de Cochrane-Orcutt se obtuvo un valor $p = 0,175$ que es alto y permite mostrar ausencia de autocorrelación y demostrar que lo único que influye en el aumento de positividad es el tiempo.

Tabla 5. Positivos según el total de murciélagos analizados por sospecha y vigilancia de rabia

Año	Sospecha		Vigilancia		Prueba exacta de Fisher
	Positivo/Total	% de positividad	Positivo/Total	% de positividad	
1989	3/15	20	0/291	0	0,000096
90	5/267	1,8	4/164	0,9	0,736
91	7/92	7,6	1/314	0,3	0,000166
92	7/74	9,4	1/305	0,3	0,000057
93	12/55	21,8	5/206	2,4	0,000007
94	15/98	15,3	2/61	3,3	0,018
95	16/270	5,9	2/347	0,6	0,000012
96	48/467	10,3	9/756	1,2	$3,3 \times 10^{-13}$
97	22/301	7,3	8/837	0,9	$7,2 \times 10^{-8}$
98	9/265	3,4	0/625	0	0,000017
99	38/766	5,0	0/1510	0	$5,7 \times 10^{-19}$
2000	67/848	7,9	0/509	0	$7,15 \times 10^{-15}$
01	63/741	8,5	0/337	0	$2,3 \times 10^{-11}$
02	108/878	12,3	3/637	0,5	$2,8 \times 10^{-23}$
03	73/744	9,8	1/694	0,1	$8,3 \times 10^{-21}$
04	81/896	9,0	5/922	0,5	$2,9 \times 10^{-20}$
05	103/1042	9,9	1/747	0,1	$3,35 \times 10^{-24}$
Total	677/7819	8,6	42/9262	0,45	

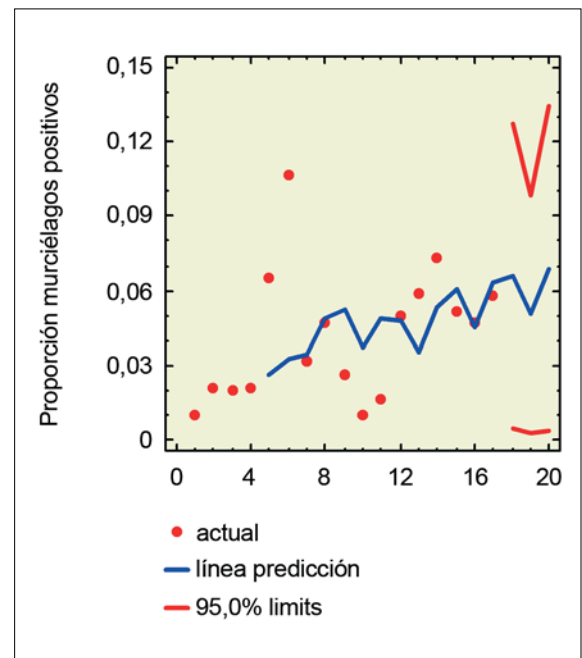

Figura 1. Tendencia y predicción de positividad a rabia. Laboratorio de Rabia. Instituto de Salud Pública. Chile 1989-2005. Suavizado exponencial de Winters.



Tabla 6. Proporción de positivos sobre total de murciélagos. Período (1989-2005)

Años	Muestras totales = Vigilancia + Sospecha		
	Totales	Sospecha	Vigilancia
1989	0,009804	0,2	0
90	0,02088	0,0187	0,025
91	0,0197	0,0761	0,003185
92	0,0211	0,0946	0,00329
93	0,06513	0,2182	0,02427
94	0,1069	0,153	0,0328
95	0,031746	0,07272	0,005764
96	0,04666	0,1028	0,0119
97	0,02636	0,0731	0,00956
98	0,0101	0,03396	0
99	0,0167	0,04961	0
2000	0,049374	0,079	0
01	0,05844	0,085	0
02	0,07327	0,123	0,00471
03	0,05146	0,09812	0,001441
04	0,0473	0,0904	0,005423
05	0,058133	0,00885	0,001339

Para Total se obtuvo: $Z = 1,977$ con $p = 0,024$ S
 Para Sospecha, $Z = -0,247$ con $p = 0,247$ NS
 Para Vigilancia $Z = -1,1529$ con $p = 0,1245$ NS

Tabla 7. Análisis de la asociación entre Tiempo en Años (ao) y Proporción de Murciélagos positivos (prop) usando regresión binomial negativa

Número de observaciones = 17						
LR $\chi^2(1)$ = 17,66						
Prob > χ^2 = 0,0000						
Log verosimilitud = -66,544819						
Pseudo R2 = 0,1172						
Positivo	Coefficiente	Error estándar	z	P > z	[IC 95%]	
ao	,1257739	,0239149	5,259	0,000	,0789016	,1726462
_cons	-244,4468	47,77898	-5,116	0,000	-338,0919	-150,8018
Prop (exposición)						
/lnalfa	-1,903447	,414259			-2,71538	-1,091515
alpha	,1490539	,0617469	2,414	0,016	,0661798	,3357076

Razón de verosimilitud: test de alfa = 0: $\chi^2(1) = 51,80$ Prob > $\chi^2 = 0,0000$

Discusión

La relevancia de los murciélagos no hematófagos en la epidemiología de la rabia en los centros urbanos de América del Sur ha sido previamente demostrada. Las características poblacionales y la diversidad de estas especies en América Latina hacen que su infec-

ción con el virus rábico, aún con una baja incidencia, sea una fuente de infección muy importante para humanos y animales domésticos^{11,12}.

El control de la rabia urbana permite que se haga evidente la presencia de ciclos silvestres en áreas geográficas donde previamente eran inadvertidos¹³.

La caracterización antigénica de aislamientos del virus rábico obtenidos de diferentes especies animales y un humano en Chile, confirmó que actualmente la especie *T. brasiliensis* es el reservorio más importante de la rabia en los centros urbanos y rurales del país. Esta situación es la que actualmente caracteriza el cuadro epidemiológico en Chile donde, el último caso producido por la variante 1 (canina) fue en el año 1990. Todos los casos en animales domésticos detectados posteriormente, correspondieron a variantes antigénicas distintas a la variante 1, lo que nos permite decir que hasta el momento no hay circulación de la variante canina y los reservorios identificados antigénica y genéticamente son cuatro (*M. chiloensis*, *T. brasiliensis*, *Lasiurus* sp e *Histiotus* sp)¹⁴. La identificación antigénica y genética del caso humano del año 1996 correspondió a variante 4 (*T. brasiliensis*), lo que permite afirmar que estos quirópteros, por sus hábitos antropofílicos, representan un riesgo real para el hombre. Este evento epidemiológico es similar a numerosos casos de rabia humana ocurridos en E.U.A. durante las últimas dos décadas, en los que no se pudo determinar la forma de exposición al virus o comprobar historia alguna de mordedura^{15,16}.

En circunstancias como ésta, en que se comprobó un aumento de la positividad a lo largo de los años la correcta y pronta identificación de la variante antigénica implicada, y en algunos casos su caracterización genética, permiten la definición del cuadro epidemiológico que, a su vez, se traduce inmediatamente en medidas de vigilancia y control más eficaces. Dada la complejidad del ciclo silvestre de la rabia en Chile, que ya ha cobrado una vida humana, es necesario mantener un programa de control de rabia dirigido a la educación de la población y además crear conciencia en relación con la tenencia responsable de los animales domésticos.

Agradecimientos: Al personal del Laboratorio de Diagnóstico de Rabia del Instituto de Salud Pública de Chile y en forma muy especial a Cristina Toledo por su valiosa colaboración en la recolección de los antecedentes para realizar este estudio.

Resumen

Se realizó este estudio para actualizar el conocimiento epidemiológico de la rabia en Chile, entre los años 1989 y 2005. Se trabajó con una base de datos de



39.793 registros históricos nacionales de muestras para el diagnóstico de rabia que mantiene el Instituto de Salud Pública de Chile, analizando los datos mediante paquetes estadísticos. De los 39.793 casos analizados se detectaron positivos a rabia en murciélagos (n: 719), perros (n: 7), gatos (n: 7), bovino (n: 1) y humano (n:1) a lo largo de los 17 años de estudio; estos representan el total de casos confirmados en Chile durante ese período. El análisis estadístico determinó un aumento

lento pero significativo de positividad a rabia en murciélagos con un predominio de la variante 4 entre los reservorios circulantes. Dada la complejidad del ciclo silvestre de la rabia en Chile, es necesario mantener un programa de control de rabia dirigido a la educación de la población en pro de la tenencia responsable de los animales domésticos; existe riesgo de transmisión de la rabia desde murciélago a las especies susceptibles.

Referencias

- 1.- Plotkin S. La enfermedad e historia de la vacunación. Boletín Informativo Pasteur Mérieux Connaught, Rhône-Poulenc Group. 2000.
- 2.- Averill D Jr, Beal C, Blakemore W, Braund K. Symposium on Advances in Veterinary Neurology. Vet Clin North Am. Small Animal Practice. W B Saunders Company, Philadelphia, USA. 1980; 50-5.
- 3.- Favi M, Yung V, Pavletic C, Ramírez E, De Mattos C C, De Mattos C A. Rol de los murciélagos insectívoros en la transmisión de la rabia en Chile. Arch Med Vet 1999; 31(2): 157-65.
- 4.- Favi M, Catalán R. Rabia en murciélagos en Chile. Av Cs Vet 1986; 1 : 73-6.
- 5.- Núñez S F, Favi M, Urcelay V S, Sepúlveda C, Fabrega F. Rabia silvestre en murciélagos insectívoros en Chile. Bol Of Sanit Panam 1987; 103(2): 140-5 (English version in Wild Dis Rev VI (2): 88-93).
- 6.- Favi M, Durán J C. Epidemiología de la rabia en Chile (1929-1988) y perspectivas en mamíferos silvestres. Av Cs Vet 1991; 6: 13-21.
- 7.- Nieto D A. Antecedentes sobre rabia silvestre en la comunidad de Pirque. Tesis de Pregrado, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Chile, Santiago Chile. 1985.
- 8.- Mann G. Los pequeños mamíferos de Chile. Ediciones Universidad de Concepción. Concepción, Chile. 1978.
- 9.- Favi M, De Mattos C A, Yung V, Chala E, López L, De Mattos C C. First case of human rabies in Chile due to an insectivorous bats virus variant. Emerg Infect Dis 2002; 8: 79-81.
- 10.- Campbell M J. Statistics at Square Two. 2nd Ed. Blackwell Publishing (BMJ Books), June 2006.
- 11.- Lord R. Importancia de los murciélagos en la epidemiología de las zoonosis con énfasis en la rabia bovina. Publ Cient Org Panam Salud 1976; 334: 89-97.
- 12.- De Mattos C A, Favi M, Yung V, Pavletic C, De Mattos C C. Bats rabies in urban centers in Chile. J Wildlife Dis 2000; 36: 231-40.
- 13.- Ruíz A, Arambulo III O. Program for the elimination of rabies in Latin América. AVMA Annual Meeting. San Francisco. 1994; 131: 9-13.
- 14.- Yung V, Favi M, Fernández J. Genetic and antigenic typing of rabies virus in Chile. Arch Virol 2002; 147: 2197-205.
- 15.- Krebs J W, Smith J S, Rupprecht C E, Childs J E. Rabies surveillance in the US during 1966. J Am Vet Med Assoc 1996; 211: 1525-39.
- 16.- CDC. Human rabies prevention-United States. 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1999; 48 RR 1: 1- 20.