



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ZOONOSIS RE-EMERGENTES EN PAISES DESARROLLADOS

MARCOS ESPÉS PIZARRO

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE VETERINARIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL
SEPTIEMBRE 2015

INDICE

1. Resumen.....	2
<i>Abstract</i>	2
2. Introducción.....	3
3. Justificación y objetivos.....	4
4. Metodología.....	5
5. Revisión bibliográfica.....	5
5.1 Introducción a la rabia.....	5
5.2 Situación de la rabia en países desarrollados, importancia de las fronteras.....	8
5.3 Rabia en murciélagos.....	10
5.4 Rabia en países en desarrollo.....	12
5.5 Medidas a adoptar para la disminución de casos de muerte por rabia humana.....	15
5.6 Ejemplos de medidas de control de la rabia.....	16
5.7 Coste para los países desarrollados derivado de la presencia endémica de la rabia en países en desarrollo.....	19
5.8 Coste-beneficio de la implantación de planes de control de la rabia.....	21
6. Conclusiones.....	22
7. Valoración personal.....	23
8. Bibliografía.....	23

1. RESUMEN

En los últimos años, las zoonosis emergentes y re-emergentes han cobrado una importancia sin parangón en el panorama sanitario debido, tanto a las repercusiones en la salud como al enorme gasto económico que supone su control y posterior erradicación (en los casos en los que ésta es posible), así como por sus consecuencias a nivel de comercio internacional y producción primaria. La diseminación, descontrolada en muchos casos, de infecciones zoonóticas ha hecho que numerosas organizaciones de alcance internacional como la OIE, la FAO y la OMS reconozcan la importancia de una acción común y coordinada para hacer frente al progresivo avance de estas enfermedades. Sin embargo, la efectividad de los planes de control frente a zoonosis requiere de unos servicios de Salud Pública y Veterinaria estables y coordinados. Por lo que, a pesar de contar con experiencias exitosas en su control en países con unos servicios sanitarios bien preparados y/o con capacidad para controlar sus reservorios silvestres, en ciertas naciones en vías de desarrollo o en zonas geográficas de difícil acceso (donde la población autóctona puede actuar como reservorio de la enfermedad) estas zoonosis persisten de forma endémica.

A su vez, esta persistencia en diversos países o áreas geográficas entraña un potencial riesgo para la población de países donde dichas enfermedades están bajo control o incluso erradicadas, permitiendo que puedan re-emergir en éstas bajo determinadas condiciones (movimientos demográficos, cambios climáticos, etc...).

En este estudio se abordan los posibles efectos de estas zoonosis persistentes, tanto en los países desarrollados como aquéllos que están en desarrollo, tomando como ejemplo la enfermedad de la rabia.

ABSTRACT

RE-EMERGING ZOOSES IN DEVELOPED COUNTRIES

In recent years, emerging and re-emerging zoonotic disease relevance has increased in the frame of Public Health due to their impact on health and the high costs necessary for their control and subsequent eradication (in cases where this eradication is possible) as well as their consequences on the international trade and primary production. The dissemination, uncontrolled in many cases, of zoonotic infections has forced numerous international

organizations with international scope, as OIE, FAO and WHO to recognize the importance of a common and coordinated position in order to face the progressive advance of these diseases. However, the efficacy of the control plan against these zoonoses requires a stable and coordinated Public and Veterinary health services. Therefore, despite the successful experiences on their control in countries with suitable health policy and controlled wild reservoir, in certain nations still in development or situated on hardly access regions (where population can act as a disease reservoir), these zoonoses persist as endemic diseases.

In turn, zoonotic persistence on these countries or geographical areas involves a potential risk for population from other countries where the diseases are controlled or even eradicated, allowing them to re-emerge under certain circumstances (demographical movements, climatic changes, etc...)

In this study it will be addressed the effects of this persistent zoonoses in developed and developing countries, using the Rabies disease as a reference example.

2. INTRODUCCIÓN

Las zoonosis son definidas por la PAHO (*Pan American Health Organization*) como enfermedades capaces de transmitirse de forma natural de animales vertebrados a humanos y viceversa. La importancia de este tipo de enfermedades está fuera de toda duda, dado que el 60% de las enfermedades que afectan a humanos pueden ser calificadas como zoonosis y alrededor de las tres cuartas partes de las enfermedades infecciosas emergentes aparecidas en las 3 últimas décadas han sido en su origen zoonosis (*World Health Organization, WHO - OMS 2014*). Por supuesto, el impacto social y económico de estas patologías es en muchos casos, extremo; con miles de personas afectadas, enorme impacto en los animales salvajes autóctonos de la región donde emerge la zoonosis, graves pérdidas en cabezas de ganado y severas restricciones al comercio intra- e internacional (Budke, 2006; Maganga et al., 2013).

Una zoonosis emergente tiene gran capacidad para atraer la atención de investigadores, personal sanitario y medios de comunicación, dado que pueden afectar a países desarrollados, además de tener un componente de sorpresa asociado al hecho de haber sobrepasado recientemente la barrera interespecie. Por lo tanto, frente al primer brote de este tipo de zoonosis suele surgir una rápida actuación e intensa investigación para paliar la falta de experiencia y de conocimientos sobre su epidemiología y comportamiento en humanos.

Hay otras zoonosis que, con una epidemiología claramente definida y un impacto estimado con relativa exactitud, reciben una menor atención al ser consideradas endémicas en zonas excluidas geográfica y económicamente. Estas zoonosis normalmente han sido controladas o incluso erradicadas en países desarrollados, pero permanecen como endémicas en países en vías de desarrollo (Hu et al., 2014) o en zonas de exclusión social dentro de un país desarrollado (Vinetz et al., 1996). Estas zoonosis, calificadas como “olvidadas” persisten causando una gran cantidad de muertes e infecciones crónicas en países de Asia, África y Latinoamérica. El mayor problema es que la ausencia de un correcto control sanitario impide conocer su prevalencia real, ya que la escasa formación del personal sanitario en estas zonas y la falta de acceso a información fiable de la población local impiden el correcto diagnóstico de todos los casos. Por ejemplo, la fiebre causada por la brucelosis es comúnmente confundida como un síntoma de malaria, causando una grave subestimación de la prevalencia de brucelosis en humanos.

Hay que tener en cuenta que el hecho de mantener de forma endémica una zoonosis perpetúa la pobreza tanto a nivel estatal, con las ya citadas restricciones comerciales, como a nivel familiar, con la muerte del ganado (fuente única de subsistencia en muchos casos), la incapacitación para el trabajo de uno o varios miembros de la familia y el coste de las visitas al médico y el tratamiento de la enfermedad. Cabe destacar el hecho de que aunque el problema sea propio de un estrato social desfavorecido, sigue teniendo en muchas ocasiones graves repercusiones para la población de países desarrollados, como demuestra el hecho de que aproximadamente el 24% de los casos de rabia en humanos de Estados Unidos entre 1960 y el 2011 se debiera a variantes de rabia canina procedente de otros países (Jackson, 2013). Por ello, el problema de las zoonosis debería de ser tratado de forma global, con proyectos internacionales de apoyo (tanto en forma de asesoramiento como económico) al control de estas afecciones, principalmente en países en desarrollo.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La importancia concedida a las denominadas “zoonosis ignoradas” (*neglected zoonotic diseases*) ha aumentado enormemente en los últimos años, gracias a proyectos llevados a cabo de forma coordinada por la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura), la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal), junto al hecho de que este año 2015 acaba el plazo fijado por la ONU

(Organización de Naciones Unidas) para la consecución de los “Objetivos de Desarrollo del Milenio”, entre los que se incluyen la lucha directa contra algunas de las zoonosis que persisten en poblaciones pobres.

Dado el ya citado impacto de estas afecciones y la atención internacional que han generado últimamente, queda justificada la realización de una revisión bibliográfica con varios objetivos:

1. Revisar el estado actual de estas “zoonosis ignoradas” utilizando como ejemplo una de las más representativas, la rabia, haciendo hincapié en las diferencias entre países en desarrollo y desarrollados, y los problemas de las fronteras como barrera artificial que pone freno a los métodos de control de estas enfermedades.
2. Realizar una revisión exhaustiva sobre la efectividad de las estrategias utilizadas por las organizaciones sanitarias nacionales e internacionales para controlar y reducir la expansión de esta enfermedad en los países en desarrollo, citando diversos proyectos llevados a cabo.
3. Llevar a cabo una valoración del efecto sobre la población y la economía local y nacional que han tenido las medidas de control de esta enfermedad.

4. METODOLOGIA

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han utilizado varias bases de datos (principalmente *Pubmed* y *ScienceDirect*), haciendo uso de artículos de diferentes revistas de divulgación científica y trabajos de investigación indexados en dichas bases de datos. También se ha utilizado como medios de consulta libros actualizados sobre la zoonosis tratada en la revisión, así como los diferentes boletines sobre el estado de salud de diferentes poblaciones emitidos por organizaciones de alcance nacional como el CDC (Centro para el control y prevención de las enfermedades de los Estados Unidos) y otros de ámbito supranacional como la OMS y la OIE.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1 Introducción a la rabia

La rabia es una enfermedad caracterizada por una encefalomiелitis aguda (fatal en la gran mayoría de los casos) causada por un virus del género *Lyssavirus*. Este género de virus neurotrofos se encuentra distribuido de forma mundial en numerosas especies de mamíferos

que actúan como reservorios naturales. Incluyendo el virus de la rabia clásico (RABV), hay un total de 14 especies de *Lyssavirus* capaces de desarrollar la encefalomiелitis aguda típica de la rabia clínica, aunque este número está en constante revisión, ya que estudios recientes realizados en murciélagos de Europa revelan posibles nuevas especies (Arechiga et al., 2013).

El virus de la rabia (RABV), concretamente su variante canina, es responsable del 95% de muertes anuales por rabia en humanos (entre 26400 y 60000, OMS 2013). Gran número de carnívoros y especies de murciélagos sirven como reservorio para este virus; sin embargo, el ser humano no actúa como tal y se comporta como huésped terminal, lo que implica que la transmisión entre humanos es muy poco probable, aunque en alguna ocasión se haya sospechado (Fekadu et al., 1996). En cuanto a su transmisión en condiciones naturales, la vía de infección más importante es el contacto transdérmico con material infectante (principalmente saliva); el virus puede penetrar a través de las heridas o también por contacto con mucosa sin lesiones, aunque con algo más de dificultad (Manning et al., 2008). Por ello, el método más común de infección es a través de la mordedura de un animal. Esto explica que la gran parte de casos de rabia en humanos se dé en áreas rurales y periurbanas de Asia y África (OMS, 2005) donde suele haber una mayor densidad de reservorios (especialmente perros) y también mayor contacto con ellos. Se ha sospechado en algún caso de infección vía respiratoria, al existir la posibilidad de formarse aerosoles del virus en áreas de gran concentración de animales infectados, pero con unas condiciones demasiado específicas como para que constituyan un riesgo considerable (Constantine, 1962). También se han archivado casos de transmisión a través de trasplantes (Maier et al., 2010; Srinivasan et al., 2005).

Una vez se ha producido la entrada de virus en el cuerpo, éste se replica inicialmente en la zona de la mordedura durante un tiempo variable, muy dependiente de la zona donde se haya producido la exposición. Factores como la inervación de la zona, la gravedad de la exposición y la cercanía de la zona al Sistema Nervioso Central (SNC) condicionan la duración de esta fase. Tras esta replicación inicial, lo más usual es que el virus alcance las placas neuromusculares cercanas a la zona afectada y comience una migración sináptica rápida a través de los axones de neuronas motoras hasta el SNC del afectado. A veces se puede dar la infección directa de axones de neuronas motoras tras una mordedura, lo que reduce extremadamente el tiempo de incubación, hasta un mínimo de 5 días. Otros métodos de migración incluyen el uso de neuronas sensoriales e incluso la difusión pasiva de las partículas virales, ambos casos a una menor velocidad que en la difusión por neuronas motoras. Tras la invasión del SNC, el virus comienza una distribución centrífuga, diseminándose hacia tejidos nerviosos periféricos y

otros tejidos, tales como las glándulas salivares (Finke et al., 2005). Cuando la mayor parte de tejidos se encuentran invadidos por el virus, comienzan los síntomas de la enfermedad que suelen aparecer unos 2 - 3 meses tras la exposición, habiéndose descrito casos desde 5 días de incubación hasta incluso varios años (WHO, 2013). Los síntomas iniciales del proceso son muy difícilmente diferenciables de otros procesos como la gripe, ya que incluyen fiebre, dolor de cabeza y malestar general. Estos síntomas generales suelen durar entre 2-10 días, tras lo cual se instauran graves síntomas neurológicos, entre los que se incluyen cambios de comportamiento e hipersensibilidad a diferentes estímulos (la hidrofobia suele estar presente en la mayoría de los casos). Una vez estos síntomas se han instaurado la enfermedad es mortal prácticamente en el 100% de los casos, siendo el soporte vital el único tratamiento hasta la fecha. Aunque ya hay varios protocolos frente a la rabia clínica en prueba (Jackson et al., 2003; Appolinario et al., 2015), hasta la actualidad sólo 2 personas han sobrevivido a la fase clínica de la enfermedad.

Por lo tanto, dada la ineffectividad del tratamiento de la enfermedad, la prevención de los casos de rabia es clave para evitar las muertes. La profilaxis post-exposición es el método más efectivo y utilizado para evitar el desarrollo de la enfermedad. Consiste en varias pautas, siendo el punto en común el tratamiento inmediato de la herida por mordedura, con abundante agua y desinfectantes, tras lo cual se infiltra la zona con inmunoglobulina antirrábica para evitar o dificultar la replicación inicial que el virus realiza en el músculo de la zona afectada. Por último, se administra una pauta intramuscular o intradérmica de vacuna antirrábica cultivada en células de embrión de pollo. Es importante que la pauta vacunal incluya como mínimo 3 dosis de vacuna en la primera semana del tratamiento para desarrollar una inmunidad rápidamente, antes de que el efecto de las inmunoglobulinas desaparezca, ya que en caso contrario el virus tendría oportunidad de replicarse y llegar al sistema nervioso periférico, donde ya es mucho más complicado su control. La profilaxis pre-exposición consiste en la vacunación en pautas de 4 días, tanto vía intramuscular como intradérmica, en los días 0 (inicio del tratamiento) 7, 21 y 28, consiguiéndose así una tasa de inmunidad suficiente en la persona tratada, lo que asegura que a la hora de una exposición tenga una tasa inmune suficiente para retrasar la multiplicación del virus. Sin embargo, el tratamiento pre-exposición se considera insuficiente a la hora de evitar el desarrollo clínico de la enfermedad en caso de infección, recomendándose que el afectado se someta también a tratamiento post-exposición (en este caso, generalmente se excluye el uso de inmunoglobulinas y se reduce la pauta vacunal a 2 dosis intramusculares en 2 días o incluso a 4 dosis intradérmicas en un solo día; WHO, 2013)

5.2 Situación de la rabia en países desarrollados, importancia de las fronteras.

La variante canina del RABV ha sido erradicada en la mayor parte de los países industrializados, habiendo conseguido con ello reducir la cantidad de muertes humanas debido a esta zoonosis hasta prácticamente cero. Sin embargo, en muchas ocasiones no se ha tenido en cuenta la presencia de hospedadores de vida salvaje que podían actuar como vectores de la rabia, capaces de infectar con distintas variantes del virus a animales domésticos, manteniendo la presencia del virus en el país y convirtiéndose en un riesgo para la Salud Pública, ya sea de forma directa (*Morbidity and Mortality Weekly Report*, CDC - Nov 2003; Turkmen, 2012) o indirecta (Chang et al., 2002). La consecuencia última de la presencia del virus en la vida salvaje es la aparición de casos de rabia en humanos, o en su defecto, el requerimiento de tratamientos profilácticos administrados a humanos tras la exposición a mordeduras de animales sospechosos (Krebs, 1998).

Sin embargo, el control de la rabia en los mamíferos terrestres es posible. Uno de los ejemplos más claros se encuentra en Europa, concretamente en uno de los hospedadores silvestres más extendido, el zorro rojo (*Vulpes Vulpes*). En los años 40, como consecuencia de la segunda guerra mundial, se inició una epizootia en la población de zorros rojos de toda Europa, teniendo su origen en Polonia. La epizootia avanzó una media de 25 a 60 kilómetros por año, extendiéndose hacia Europa occidental y Rusia (Wandeler, 1980). Al principio, como método para poner freno a su expansión, se usó el control de la población de zorros con diversos métodos, desde la caza controlada hasta el uso de diversos gases tóxicos en las madrigueras de los zorros. Sin embargo, estos métodos se mostraron poco efectivos consiguiendo únicamente la ralentización del avance, a la par que producían daños colaterales en especies animales que cohabitaban con el zorro. No es hasta el año 1978, utilizando la vacunación oral por medio de cebos en poblaciones de zorros de toda Europa, cuando se consiguió el control de la epizootia y en algunos países la erradicación de la variante del virus. Es en este punto donde la importancia de las fronteras se hace evidente.

En el caso concreto del zorro, las poblaciones se pueden agrupar tanto en forma de individuos solitarios (lo más común) como por parejas o en grupos sociales de determinado tamaño, y una vez se ha establecido en un territorio, no es común que lo abandone en condiciones normales. Sin embargo, estos territorios pueden abarcar la frontera entre dos países, lo que implica un movimiento prácticamente libre de los animales entre un país y otro, siempre que

la frontera política no coincida con fronteras naturales, como cordilleras o ríos. Esto significa que esta frontera puede ser el paso de una zona con medidas de control de la rabia estrictas a una zona con un tratamiento mucho más laxo del problema, limitando enormemente la efectividad de las soluciones expuestas e incluso provocando un encarecimiento de las campañas de control. Un ejemplo claro de esta problemática lo podemos encontrar en el caso de las campañas de vacunación oral usadas en Letonia, Lituania y Estonia. Los estados bálticos, como paso posterior a su adhesión a la Unión Europea (UE), obtuvieron el respaldo económico necesario para iniciar programas de erradicación en 2005, asistidos y aconsejados por el programa *PHARE*, un programa europeo creado con el objetivo de ayudar, tanto de forma logística como económica, a naciones que vayan a entrar a la UE o que acaben de unirse. En los años previos al establecimiento de estos programas, estos países, aunque libres de casos de rabia en humanos debidas a mordedura de animales domésticos, habían observado una re-emergencia de los casos de rabia en perros, gatos y animales de abasto a pesar del mantenimiento de programas de vacunación y gestión de animales callejeros (Niin et al., 2008). Finalmente esta situación se asoció a la llegada al país desde Polonia de la epizootia de rabia en el zorro rojo, agravada más tarde por la invasión desde el este de una especie alóctona, el perro mapache (*Nyctereutes procyonoides*) que ha visto en los últimos años muy aumentada su actividad como reservorio y vector de la rabia (Kauhala et al., 2011). Tras alguna prueba de campo de alcance mucho más reducido (Niin et al., 2006), el programa de vacunación empezó en los tres países en la primavera de 2006, obteniéndose resultados diferentes en los tres países. Mientras en Estonia no se detectaron casos de rabia desde marzo de 2008 (salvo 4 casos entre 2009 y 2011 en las cercanías de la frontera con Rusia), en Letonia y Lituania, a pesar de una disminución notoria de los casos de rabia, no fue hasta 2011 cuando se consiguió erradicar la rabia en el país. Las razones por las cuales las campañas de vacunación tuvieron diferentes efectos en cada uno de los países podrían dividirse en tres puntos clave (Cliquet et al., 2012):

- Tipo de vacuna, y cebo utilizado en la campaña.
- Metodología de distribución de la vacuna.
- Situación geográfica de los países objetivo de la campaña.

A pesar de que los tres países utilizaron una base muy similar para la elaboración del plan de vacunación, la metodología de distribución de cebos y la vacuna utilizada fue diferente. En Estonia se trazaron rutas aéreas de distribución más compactas y se usó como vacuna para los

cebos la cepa atenuada SAG2, más cara, pero estable en el medio ambiente (Agencia Europea de Medicamentos, EMA, *Scientific discussion*, 2004). Las vacunas utilizadas en Lituania y Letonia eran considerablemente más baratas, pero no tan estables una vez liberadas con el cebo. Estas diferencias disminuyeron enormemente la efectividad de la campaña en estos dos últimos países, lo que se sumó a la problemática de su situación geográfica, dado que los tres estados bálticos comparten una gran porción de frontera con Rusia, un país que de momento no ha instaurado medidas efectivas de control y que sigue reportando numerosos casos de rabia al año (Berger, 2015). En el caso de Lituania, también con Polonia, lo que causa que el libre tránsito de animales entre la frontera disminuya el éxito de la campaña, dado que la accesibilidad al cebo con vacuna puede ser imposible para animales que habiten entre ambas fronteras. En este caso, un animal no inmunizado podría entrar en contacto con animales infectados al otro lado de la frontera. De hecho, ésta es la causa que se sospecha en los 4 casos que se describieron en Estonia, en una zona limítrofe con la frontera rusa. Otra consecuencia de compartir frontera con una nación que no ha establecido medidas de control es que obliga a mantener de forma continua una franja de seguridad en fronteras limítrofes con países infectados en los que se debe mantener la distribución de cebos con vacuna de forma continua para evitar que se propague de nuevo la enfermedad debido a la entrada de animales infectados desde estos países (Pärtel, 2013). En el caso de Estonia, estas zonas abarcan entre 20 y 50 kilómetros desde las fronteras con Rusia y Letonia. Por lo tanto, el mantenimiento de fronteras libres de rabia puede llegar a resultar muy costoso, llegándose a estimar un coste de entre 10 y 32 millones de euros anuales para mantener una zona de seguridad en Europa (Freuling et al., 2008).

Este ejemplo pone de relieve la importancia de una actuación conjunta de los países para el control de la rabia, de forma que las fronteras no supongan una barrera a las medidas de control y permita que las instituciones sanitarias de los países implicados trabajen de forma coordinada, lo cual ahorraría gran cantidad de costes y aceleraría el control de la enfermedad.

5.3 Rabia en murciélagos

Los quirópteros constituyen actualmente una de los mayores obstáculos para el control de la rabia en animales salvajes. Numerosas especies de murciélagos actúan como reservorio de hasta 12 especies de *Lyssavirus*, incluido el virus RABV. Recientes estudios genéticos llevan a la conclusión de que las variantes de *Lyssavirus* que se adaptaron a las diferentes especies de carnívoros terrestres puedan tener su origen en mutaciones a partir de los *Lyssavirus* adaptados a los quirópteros (Badrane y Tordo, 2001), por lo que existe la posibilidad, aunque

sea remota, de que nuevas variantes que puedan afectar a otras especies del virus de la rabia surjan a partir de estos *Lyssavirus*.

Los *Lyssavirus* portados por este orden de mamíferos son capaces de causar enfermedad clínica en humanos (Johnson et al., 2008) y puede ser prevenida con el mismo tratamiento post-exposición usado contra el virus de la rabia original (Malerczyk et al., 2009). Sin embargo, en algunos casos la persona afectada no es consciente de que ha recibido la mordedura, debido al pequeño tamaño de la mandíbula y la consiguiente herida causada, discreta en la mayoría de los casos (*Illinois Department of Public Health*, 2005). En otras, no es consciente de que la mordedura de un murciélago puede llegar a transmitirle la rabia (Robertson, 2011). Ambos casos suponen un riesgo evitable de desarrollar la enfermedad. Ante el primer caso, en países como Estados Unidos se ha ampliado el rango de posibles causas por las que se recomienda recibir el tratamiento post-exposición, incluso la mera presencia de un murciélago en un mismo espacio cerrado junto a una persona. Ante casos como el segundo, se requiere de mayor información accesible para todo el mundo en lo relativo a las posibilidades de infección por rabia para alcanzar un nivel de sensibilización suficiente.

El número de casos de rabia en murciélagos está actualmente en crecimiento. En Estados Unidos son desde hace tiempo, y cada vez con más peso porcentual, el segundo grupo animal con más casos de rabia, sólo por detrás de los mapaches (*Rabies surveillance in USA* 2005, 2013). En Latinoamérica, tras el éxito de las campañas de control de la rabia en perros, el número de casos en humanos causados por murciélagos hematófagos ya supera a los causados por mordedura de perro en varias zonas (Consulta de Expertos en rabia de la PAHO, 2006), a lo que hay que sumar las abundantes pérdidas de ganado debidas a la rabia transmitida por esta especie de Sudamérica y Centroamérica, y la posibilidad de que a partir de murciélagos portadores del virus se formen nuevas epizootias que echen por tierra los esfuerzos realizados para controlar la enfermedad. Todo ello justifica la atención que han generado estos animales últimamente, con un aumento de los estudios epidemiológicos al respecto e intentos por controlar la epidemiología.

El mayor problema es que las medidas de control de rabia son de momento inalcanzables en las grandes colonias de murciélagos, sin la posibilidad de acceder a un número suficiente de animales para establecer un porcentaje de inmunización en las poblaciones suficiente. Las medidas de control de población en los murciélagos es, además de bastante inefectivo, imposible de llevar a cabo en regiones como Europa, donde las poblaciones de murciélagos están en ocasiones protegidas por legislación. En cuanto al control de casos debidos a especies

hematófagas, numerosos intentos de control del problema se han llevado a cabo, teniendo sobre todo en consideración la reducción de las poblaciones. Estos programas incluían la destrucción de sus hábitats, la colocación de trampas por su zona de actividad o el tratamiento con anticoagulante de forma sistémica o aplicado en la periferia de una lesión precedente en el ganado para causar la muerte a todo murciélago que mordiera ese animal o también, administrado directamente en murciélagos capturados. A pesar de reducir de forma rápida la cantidad de ataques de estos murciélagos por la reducción de población (Thompson et al., 1972), el nicho rápidamente fue sustituido por vampiros errantes que ocupan el área de nuevo, reiniciando los ataques contra ganado y personas. También existe la posibilidad de vacunar al ganado de forma oral con alimentos modificados genéticamente para expresar porciones inmunogénicas del virus (McGarvey et al., 1995; Loza-Rubio et al., 2008). Un avance prometedor en este campo tiene que ver con la vacunación vía oral o vía aerosol de las poblaciones de murciélagos (Aguilar-Setien et al., 2002), aunque sigue existiendo el inconveniente que conlleva el gran coste de estas campañas, además de la gran extensión territorial de los murciélagos, siendo prácticamente imposible alcanzar todas las poblaciones.

Por lo tanto, el carácter de reservorio de los murciélagos es ya un problema de Salud Pública que debe ser tratado no sólo por las pérdidas que genera, sino por la posibilidad de que poblaciones de murciélagos hematófagos puedan extenderse a nuevas localizaciones geográficas, aumentando el número de afectados (Lee et al., 2012).

5.4 Rabia en países en desarrollo

La rabia en países en desarrollo constituye un grave problema de salud, como ya se ha justificado previamente. En las zonas de Asia y África ocurren hasta 50000 muertes de personas al año por rabia. Aun así, el impacto real de esta enfermedad puede continuar estando subestimado debido a la dificultad de obtener información fiable, así como a la falta de laboratorios localizados en dichas zonas adecuadamente equipados para la detección y confirmación de casos, ya sea en humanos como en animales.

En el informe de la OMS en 2005 "*Expert Consultation on Rabies*" se presenta una estimación del coste de la rabia en áreas desfavorecidas, expresado tanto en euros como en DALY (Años de Vida Ajustado por Discapacidad), que muestra los años de vida saludable perdidos (Seuc et al., 2000). Según este informe la rabia causa una pérdida anual de 1,74 millones de DALY directos, a lo que hay que sumar los DALY perdidos resultantes de reacciones adversas a vacunas que rondarían los 45.000 DALY. El coste monetario del tratamiento post-exposición

directo sería de unos 583 millones de euros para el conjunto de Asia y África. El coste indirecto, mucho más complejo de calcular, implica la pérdida de productividad de familiares del afectado y gasto en desplazamientos (cabe recordar que muchas de las exposiciones de riesgo se dan en zonas rurales alejadas de núcleos de población con hospitales equipados para aplicar el tratamiento post-exposición).

La posterior revisión en 2013 del estado de la rabia en el mundo (*WHO Rabies Report 2013*) arroja una información preocupante, y es que a pesar de algunos avances positivos en lo relativo al uso de vacunas y al desarrollo de métodos para estimar de forma más fiable el alcance del problema, la cantidad de muertes en el mundo debido a la rabia se mantiene prácticamente constante, con 1,9 millones de DALY perdidos, que representarían un coste actual de dos mil millones de dólares en concepto de pérdida de productividad, así como un gasto mundial de 1.600 millones en tratamientos post-exposición. Aun así, estos datos no son los más pesimistas, pues otros estudios estiman una repercusión aún mayor de la rabia. A partir de estos estudios también se puede concluir que los gastos debidos a muertes prematuras y a la administración de tratamientos post-exposición son los que más contribuyen al total de gasto mundial atribuible a la rabia, con el 55,2% y 20,1% del gasto total, respectivamente (Hampson et al., 2015). Mientras, el gasto debido a la vacunación de perros y gatos representa todavía una parte porcentual muy pequeña del total (en torno al 1,5% del total). Por otra parte, en aquellos países donde la rabia causa mayor perjuicio económico los gastos en vacunación son prácticamente inexistentes, lo que pone de relevancia el ahorro a largo plazo que suponen las campañas de vacunación y el control de población de perros y gatos.

A pesar del contrastado impacto de la rabia en la Salud Pública mundial, la lucha contra esta enfermedad ha avanzado muy poco en los últimos años. Esto puede ser debido a diversos puntos clave. En primer lugar, la pobreza de las zonas donde es endémica la enfermedad. No sólo se debe a la escasez de fondos para poner en marcha el control de la enfermedad, sino que también se debe a la falta de disponibilidad de tratamiento adecuado, del sistema de carreteras y comunicaciones y la capacidad adquisitiva de la población. Como ya se ha citado antes la mayoría de los casos de exposición a animales sospechosos de transmitir la rabia se dan en áreas rurales de estos países, que en algunos casos están realmente alejadas de poblaciones capaces de proporcionar el tratamiento frente a una exposición al virus. Esto implica la necesidad de realizar sucesivos desplazamientos por parte de la persona afectada hasta un centro hospitalario adecuadamente equipado para recibir el tratamiento post-

exposición. Una vez llegado al centro e identificado el riesgo, en la mayor parte de los casos el afectado debe correr con los costes del tratamiento, lo que puede suponer una parte importante de su salario anual. Esto puede obligar a vender objetos personales o incluso el ganado con el que se gana la vida. Consecuentemente, un alto porcentaje de la población rural desiste en seguir con el tratamiento, lo que puede reducir drásticamente su efectividad, o consiente el uso de vacunas cuyo origen es tejido neuronal, un tipo de vacunas que aunque resultan más baratas, están en desuso debido a las gravísimas reacciones adversas que se han observado con una frecuencia aproximada de 0,3 - 0,8 / 1000 casos (*WHO Expert Consultation 2013*). Además de la pobreza de la zona geográfica, y probablemente asociado a ella, se encuentra el desconocimiento sobre el estado de la enfermedad en estos países. Desde un plano nacional destacaría la falta de vigilancia epidemiológica de los casos y la escasa cantidad de estudios de campo llevados a cabo (siendo, los pocos trabajos que hay en estos países, principalmente gracias a financiación exterior). Desde un plano sanitario, la falta de formación y medios adecuados para el diagnóstico de los casos contribuiría al problema. Son pocos los laboratorios equipados para llevar a cabo diagnósticos fiables y además, el personal médico se encuentra con la dificultad de diferenciar la sintomatología de otras patologías, muy frecuente en casos de infección por arañazos o contacto de heridas abiertas con saliva, debido a que los tiempos de incubación pueden llegar a ser de varios meses y el paciente no da importancia al contacto, o directamente no lo recuerda. En un plano individual, la falta de información acerca de la enfermedad y las posibles vías de transmisión causa que en algunos casos haya una demora importante desde el contacto de riesgo hasta la búsqueda de atención médica, lo que puede ser clave para el fracaso de estos tratamientos. O también puede suceder, como ya se ha citado, que el afectado no asocie el contacto con la posibilidad de contraer la enfermedad (Robertson, 2011).

También se puede dar el caso de que el Gobierno haya instaurado medidas, pero éstas se lleven a cabo de forma errónea o incluso que se estén aplicando medidas de control que por sí solas no son capaces de controlar el problema. Por ejemplo, en ciertos países de Oriente Medio la forma de control más extendida es el control poblacional de perros y gatos callejeros, medida que por sí sola tiene muy poco o ningún efecto sobre el control de la extensión de la rabia (Seimenis, 2008), dado que eliminan tan sólo las poblaciones caninas alrededor de las ciudades, sin llevar un censo ni un control estricto de las poblaciones asilvestradas, lo que transforma esta reducción poblacional en prácticamente inútil. En otros casos, las medidas se adoptan sólo en determinadas zonas del país, generalmente zonas con un historial de alta prevalencia. Finalmente, a pesar de reducir la incidencia de casos en humanos en estas zonas,

la laxitud de las medidas de vigilancia en zonas de baja prevalencia permite que los movimientos internacionales de reservorios haga re-emergir los casos (Hong-Wu et al., 2015).

La situación geográfica de estos países en desarrollo es otra dificultad más para la resolución del problema, puesto que la mayoría de los países de la zona se encuentran también con numerosos casos de rabia, por lo que haría necesario un control coordinado entre países para hacer frente al problema, objetivo al que tampoco ayuda la inestabilidad política de muchos de estas naciones.

5.5 Medidas a adoptar para la disminución de casos de muerte por rabia humana

Como se ha comentado anteriormente, en el caso de la rabia la ratio de supervivencia una vez se ha presentado síntomas clínicos es bajísimo. La enfermedad clínica cursa con prácticamente un 100% de mortalidad. Consecuentemente, se considera que las medidas para disminuir los casos en humanos deberían incluir:

- La educación de los habitantes de las zonas en riesgo, con el objetivo de que eviten posibles situaciones de riesgo y, en caso de que exista un contacto, conozcan la necesidad de buscar atención médica inmediata.

- La vacunación y control de la población y movimiento de los animales de compañía (perros y gatos), incluyendo la disminución de poblaciones callejeras y el control serológico de animales ya vacunados.

- La distribución adecuada de laboratorios con capacidad para llevar a cabo el diagnóstico definitivo de los posibles casos de rabia, vigilancia epidemiológica y la cuarentena en los posibles casos de sospecha.

- La creación de nuevos centros de atención sanitaria con capacidad de almacenaje de las dosis vacunales y de inmunoglobulina antirrábica purificada (RIG), así como personal formado para la correcta aplicación del protocolo. Aunque se ha demostrado una alta tasa de éxito en el tratamiento post-exposición, los fallos humanos a la hora de aplicar la vacuna y/o almacenarla han causado que la inmunidad generada en algunos casos fuera insuficiente y el paciente tratado desarrollara la fase clínica de la enfermedad (Wilde et al., 1996; Shantavasinkul, 2010). En aquellas comunidades aisladas con grandes barreras naturales que impidan crear un centro sanitario relativamente cercano (zonas de alta montaña o comunidades del Amazonas, por ejemplo) debería ponerse en práctica la vacunación pre-exposición frente a la rabia si el riesgo de contacto es alto en su zona. Aunque el tratamiento pre-exposición no alcanza el 100% de

protección, como ya se ha avanzado, en el caso de que se produjera exposición, eliminaría la necesidad de administrar inmunoglobulina y reduciría el número de dosis de vacuna post-exposición necesarias (*Morbidity and Mortality Weekly Report*, CDC Mayo 2008; Wharrel, 2012), reduciendo enormemente el coste del tratamiento.

El mayor hándicap a la hora de la aplicación de estos métodos continúa siendo el coste que acarrea su implantación y mantenimiento. Por ejemplo, para los casos severos de exposición al virus, donde la recomendación de la OMS es la aplicación de inmunización y la infiltración de la herida (*WHO*, 2013), el precio resulta bastante elevado, entre 23 y 183 Euros por dosis (Hampson et al., 2011), lo que limita enormemente e impide su uso en zonas de extendida pobreza. No obstante, hay ciertas medidas que permiten reducir el coste de algunos de estos métodos, como la aplicación de las vacunas del procedimiento post-exposición por vía intradérmica, en lugar de la aplicación intramuscular. La aplicación intradérmica consigue reducir el número de aplicaciones (de 5 a 3 - 4) necesarias para alcanzar una inmunidad protectora en el paciente de forma segura y usando también una dosis menor de vacuna (Warrell, 1985). Aunque requiere un nivel más exigente de formación del personal que administre la vacuna vía intradérmica, el ahorro en dosis resulta muy beneficioso y permite además que personas de muy bajo poder adquisitivo puedan tener acceso a un tratamiento post-exposición completo (Hampson et al., 2011).

5.6 Ejemplos de medidas de control de la propagación de la rabia

En la actualidad se están llevando a cabo numerosos programas para el control de casos de rabia en humanos en países de todo el mundo, cada uno con resultados dispares según diversos condicionantes. A continuación se expondrán los programas de control llevados a cabo en Haití (promovido mayoritariamente por el CDC) y en Filipinas (llevado a cabo por iniciativa nacional con el apoyo de ONG y organismos internacionales). Ambos han gestionado estos programas de manera muy diferente y como consecuencia, han obtenido resultados muy distintos por posibles causas que se tratarán de concluir en este trabajo.

En 1983 la PAHO anunció su intención de llevar a cabo un programa multinacional para el control de la rabia en todos los países de Latinoamérica y el Caribe. Se trataba de un programa muy ambicioso, con un gran presupuesto, que proponía acabar con los casos de rabia en humanos para el año 2005 (posteriormente se prorrogaría hasta 2015). Los métodos a utilizar incluían las campañas de vacunación masiva de perros hasta conseguir que un 80% de la población canina presentara una tasa de inmunización óptima, así como la educación y

sensibilización de la población, y el aumento de los centros de tratamiento para esta zoonosis hasta lograr una ratio mínima de 1 / 100.000 habitantes. Hasta el momento el programa está siendo un éxito en gran parte de América Latina, con una reducción del 95% de los casos de rabia en humanos y de un 98% de casos de rabia en perros. Sin embargo, algunas zonas muy concretas de América Latina no han mostrado el mismo avance en su control, entre las que se incluye Haití (*Health in the Americas, Haití volume 2012*), país con mayor cantidad de muertes humanas debidas a la rabia en todo el continente americano. En 2003 seguía apareciendo una alta proporción de casos de rabia humana transmitida por perros en los alrededores de Puerto Príncipe, la capital del país. Este hecho se asoció a que una gran cantidad de animales en estas áreas empobrecidas de la ciudad escapaban de las campañas de vacunación, siendo la cobertura inmunológica menor al 20% en la población canina del país, junto con el problema de que Haití presentaba una deficiente estrategia de vigilancia, ya que las campañas de toma de muestras eran muy limitadas recogiéndose 20 veces menos muestras de las consideradas como óptimas para una vigilancia epidemiológica adecuada (Natal Vigilato et al., 2013). Por otro lado, el terremoto que asoló Haití en enero del 2010 contribuyó a empeorar la situación, dado que cortó los planes de control poblacional de perros ya existentes y causó graves daños a las estructuras sanitarias del país (Boletín epidemiológico de la Republica Dominicana, 2010). Los planes de refuerzo de Salud Pública en el país que se llevaron a cabo posteriormente al terremoto demostraron la grave situación de subestimación de los casos de rabia (Millien et al. 2015; *Morbidity and Mortality Weekly Report*, CDC 2010). Entonces, el CDC, en conjunto con diversas ONG y la PAHO, estableció el Programa de vigilancia de rabia animal en Haití. En esta ocasión, el plan se enfocó en agilizar la comunicación de posibles casos a las autoridades sanitarias, el diagnóstico sintomático y la vigilancia de la enfermedad a través del entrenamiento de numerosos profesionales veterinarios, a los que se encargó a su vez la educación de personal de salud (como enfermeros) en localidades más pequeñas. Mientras que en los datos oficiales emitidos por el país constaban únicamente 6 casos en el año 2012, los casos recabados por la vigilancia pasiva estimaban un total de 42 casos de rabia en perro solamente en las 3 áreas residenciales de Puerto Príncipe en las que pudo llevarse a cabo esta vigilancia. También los casos oficiales de rabia en humanos parecían estar muy subestimados; mientras que los datos oficiales hablan de entre 1 y 10 muertes debidas a la rabia de forma anual, las últimas estimaciones hablan de entre 100 y 200 casos en humanos. Los programas de educación de la población local parecen estar mostrando más recientemente su efectividad. Como ejemplo, el aviso de una enfermera previamente formada en el ámbito de este programa frenó un brote de rabia en una zona rural alejada y mal comunicada con el centro

(CDC, 2015). A pesar de estos éxitos logrados, son necesarios tanto una campaña de vacunación seria y adaptada al número de perros en el país, como la restitución de la infraestructura sanitaria, aspecto que de momento sólo puede lograrse gracias a fuentes de financiación externa. Desgraciadamente, esta ayuda no suele llegar a tiempo. Sirva como ejemplo, la ayuda concedida para la realización de la campaña de vacunación en perros de 2013 llegó en 2014, poniendo en peligro el trabajo de años previos (Millien et al., 2015). Este ejemplo demuestra que a pesar de la precariedad de la situación en un país, una rápida actuación de la ayuda externa puede instaurar medidas preliminares de control que eviten que la situación empeore mientras se reúnen fondos para volver a acometer las acciones propias del plan de control normalizado.

El segundo de los ejemplos fue llevado a cabo en la isla de Bohol, en Filipinas, y fue utilizado como prueba piloto para la posterior aplicación de un plan equivalente a nivel nacional. Bohol es la décima isla en cuanto a tamaño de las islas Filipinas y en el año 2007 era el cuarto distrito con más muertes humanas (oficiales) debido a la rabia del país. El programa de control de la rabia en Bohol se lanzó en 2007 con el objetivo de eliminar los casos de rabia en humanos y perros en 3 años. Se partió de un enfoque multidisciplinar y coordinado entre las diferentes instituciones de la isla que incluía como núcleo esencial la vacunación masiva de los perros y posteriores vacunas de puesta al día, además de campañas de concienciación social a través de la educación de los niños especialmente (al acontecer más afectados en este grupo de edad que en otros sectores de la población) y mejora de los elementos de vigilancia y diagnóstico de la enfermedad. A nivel nacional se establecieron nuevas leyes para reforzar las bases del control y establecer un centro de datos centralizado y legislar los diferentes aspectos del plan (Miranda, 2009). A pesar de que el presupuesto inicial (410.000 euros) fue aportado por diversas ONG, Gobierno local y nacional, así como donaciones privadas, este programa contaba con la posibilidad de que los fondos necesarios para su mantenimiento escasearan en algún punto de su puesta en marcha, por lo que establecieron diferentes pautas para asegurar su autosuficiencia. En primer lugar, las labores educativas se centraron en hacer ver a la población local la importancia de la puesta en marcha de este plan y sus posibles beneficios. La campaña de concienciación permitió conseguir una implicación ciudadana masiva, lo que aumentó el número de voluntarios durante el desarrollo del programa hasta casi 15.000, facilitando que la vigilancia llegara incluso a las zonas más remotas de la isla. En segundo lugar, avalado por las leyes nacionales y por normativas locales, se estableció una tasa a pagar por el dueño para realizar el registro de cada perro, con dos objetivos: la regulación de la cantidad de perros mantenidos en cada casa y la financiación de forma parcial del programa, pues el hecho

de registrar al perro daba acceso a la vacunación antirrábica para la mascota de forma gratuita. La cantidad de fondos generada desde la comunidad fue suficiente como para financiar la campaña del año 2011. También los responsables de salud locales fueron entrenados para la aplicación de vacunas de forma intradérmica, ahorrando aún más costes. Este programa también se benefició de una cooperación entre diferentes sectores del país, algunos no directamente relacionados con el campo de la salud, como por ejemplo, el Departamento de Educación, que se encargó de la campaña de concienciación de los niños escolarizados, integrando en la materia habitual de los niños clases sobre la rabia y la tenencia responsable de los animales domésticos, teniendo un alcance y efectividad mayor que si hubiera sido llevado a cabo por los Departamentos de Salud. El resultado final de la campaña fue que en 18 meses los casos de rabia en humanos se redujeron de 0,77 cada 100.000 habitantes a cero en el año 2009. Hubo 1 caso en humano en el 2010 tras el cual se instauraron medidas en la población donde ocurrió para evitar que volviera a suceder un caso como éste (se reforzó la campaña de concienciación y se realizó una vacunación de refuerzo en la población local de perros). La situación de la rabia canina también ha mejorado sensiblemente, con una gran reducción de los casos y una tasa de inmunización entre la población canina de más del 70% (Lapiz et al., 2012). Este ejemplo pone de manifiesto que con una buena planificación y sin un presupuesto desorbitado se puede establecer un programa de control muy efectivo a través de la colaboración ciudadana y métodos de financiación externa.

5.7 Coste para los países desarrollados derivado de la presencia endémica de la rabia en países en desarrollo

Los países desarrollados, a pesar de declararse libres de rabia en humanos y mamíferos terrestres, siguen teniendo costes directamente relacionados con zonas donde la rabia continúa siendo endémica.

En el caso de países libres de rabia que comparten frontera con naciones en proceso de desarrollo, ya se ha comentado que el coste de llevar a cabo campañas de control aumenta de forma muy notoria. Pero no sólo eso, sino que en algunos casos resulta totalmente imposible mantener el estatus libre de rabia debido al cercano contacto entre fronteras. En esta situación se situaría España, ya que mientras la zona de la península, junto con las islas Canarias y Baleares mantienen el estatus libre de rabia, en Ceuta y Melilla continúa habiendo casos de rabia canina, debido sobre todo al paso de perros infectados a través de la frontera con Marruecos, país donde la rabia sigue siendo endémica.

En España se diagnosticó recientemente un caso de rabia importada desde Marruecos. El 12 de diciembre de 2012, el caso origen viajó con sus dueños a Marruecos para una estancia de unos 4 meses, habiendo recibido su primera vacunación antirrábica el 1 diciembre del 2012, por lo que a su llegada a Marruecos no había pasado el tiempo mínimo para el desarrollo de anticuerpos inmunizantes frente a la rabia. De vuelta en España, el animal junto con sus dueños habitó en varios municipios de España pertenecientes a las comunidades de Cataluña, Aragón y Castilla la Mancha. El 27 de Mayo de 2013 comenzó a mostrar cambios de comportamiento y 4 días después el animal huyó del lugar de residencia, situado en una localidad a 10 km de Toledo. En esta ciudad, el animal fue abatido por la policía el 1 de junio del 2013. Al notificarse al menos cinco ataques a humanos, cuatro niños y un adulto, por parte del animal (Pérez de Diego et al., 2015), se activó un nivel de alerta máxima para el control de dicho foco, incluyendo tratamiento post-exposición para todo aquel que hubiera entrado en contacto con el animal. Se inició una nueva campaña de vacunación para los gatos, perros y hurones de toda la zona afectada, vigilancia de la población de perros callejeros (incluyendo sacrificios preventivos) y una investigación para hallar a todos los animales que hubieran tenido contacto con el perro infectado con el fin de controlar su título de anticuerpos y así valorar la necesidad de realizar cuarentena o incluso sacrificio. También se llevó a cabo una vigilancia pasiva de los animales salvajes encontrados muertos, realizando pruebas laboratoriales para descartar rabia como posible causa de la muerte. El resultado final fue un estado de alerta que duró 6 meses, en los que aunque sólo el perro que originó el brote resultó ser positivo a rabia, se administraron 248 tratamientos post-exposición a personas que podían haber sido mordidas por animales infectados (184 de ellos completos, incluyendo inmunoglobulina), cuatro perros que habían tenido contacto directo con el animal infectado fueron directamente sacrificados y otros 29 fueron puestos en cuarentena bajo estricta vigilancia y con estudios serológicos continuados (Suarez-Rodríguez et al., 2013). Además, abundantes dosis de inmunoglobulinas y vacunas antirrábicas fueron adquiridas para prepararse ante un posible aumento de la demanda de tratamientos post-exposición (*WHO Rabies information system*, 2013). Además de los gastos directos producidos por el mantenimiento de la alerta sanitaria, la gran repercusión y amplia cobertura que tienen este tipo de casos en Europa podría llegar a crear cierta desconfianza en relación con la seguridad para viajar o no a la zona afectada, lo que podría afectar en la afluencia de turistas o visitantes. Por otra parte, el caso abrió el debate sobre la idoneidad de que algunas Comunidades Autónomas hicieran voluntaria la vacunación antirrábica de los perros, dado que en algunas zonas por donde el perro infectado había transitado tenían un porcentaje de perros

inmunizados frente a rabia de un 50%, inferior al 70% que como mínimo aconseja la OMS. La re-instauración de las campañas de vacunación antirrábica obligatoria en todo el territorio nacional que podría haber implicado el diagnóstico de este caso, representaría un gran coste asociado.

Otro de los posibles problemas causados por los casos importados tiene también relación con el tratamiento que los medios de comunicación dan al caso. La relevancia de una cobertura informativa responsable es un punto clave para evitar reacciones exageradas en la sociedad que puedan llevar a un colapso del sistema. Un buen ejemplo de ello lo constituye un caso parecido al español que ocurrió en Francia en el verano de 2004, en el que un perro transportado desde Marruecos hasta Francia causó hasta 9 contactos de riesgo. Los medios de comunicación nacionales fueron utilizados con el objetivo de encontrar rápidamente a las personas en riesgo, pero sin embargo, la consecuencia negativa fue que aumentó el número de peticiones de tratamientos post-exposición por encima del *stock* que poseían los Centros de salud, lo que retrasó en algunos casos la aplicación del tratamiento post-exposición, crítico para el éxito de la protección (*Mortality and Morbidity Weekly Report*, CDC, 23 Mayo 2008). Este retraso obligó a permitir el uso de otra marca comercial que tratara de suplir rápidamente el número de peticiones, lo que implica a su vez un aumento de costes logísticos y retrasos en la aplicación del tratamiento hasta que la nueva marca comercial se distribuyera por los centros sanitarios que la solicitaron (Lardon et al., 2010).

Tampoco se pueden olvidar los casos de rabia humana debido a exposición de la persona en un país con rabia endémica, que desarrolla la enfermedad al llegar a su país, con los consiguientes riesgos que implica (Gautret et al., 2012; Carrara et al., 2013).

5.8 Coste-beneficio de la implantación de planes de control de la rabia

Como ya se ha comentado previamente, la mayor parte de los costes actuales asociados a la rabia se derivan de los años perdidos por muerte prematura (contabilizados en forma de DALY) y por la administración de numerosos tratamientos post-exposición en países en desarrollo. Estas dos fuentes de gasto podrían ser rápidamente reducidas mediante planes de vacunación de perros, ya que se ha demostrado que los gastos en tratamientos post-exposición demandados así como la cantidad de muertes disminuye en proporción a la extensión de la inmunización en la población de perros (Fitzpatrick et al., 2014). Sin embargo, el establecimiento de esta vacunación puede ser, sobre todo en los primeros años, muy costoso (Fishbein et al., 1991), por lo que estos planes son generalmente considerados como temas

secundarios e incluso menospreciados por las instituciones sanitarias de estos países que tienen otras preocupaciones. Así, hay muchos países que todavía utilizan solamente la administración de tratamientos post-exposición como única forma de evitar las muertes humanas, ante la ausencia de otros planes de control, ya sea debido a falta de preocupación de la clase política o a falta de fondos. En estos casos, no sólo es un plan de control que no reduce futuras exposiciones de personas a la rabia, sino que en algunos casos no se llega a solicitar el tratamiento, reduciendo la efectividad del tratamiento. En estos casos donde un tratamiento es difícilmente alcanzable por la población se hace más notoria la necesidad de instaurar otra clase de control. El objetivo es, por lo tanto resaltar que el ahorro en vidas humanas y en tratamientos post-exposición asociado a un programa de vacunación frente a la rabia y control de población en perros puede convertirse en una fuente de ahorro en tan sólo 5 años (Bögel et al., 1990; Fishbein et al., 1991; Zinsstaq et al., 2009) lo que supondría una tranquilidad para el sistema sanitario de un país en desarrollo, permitiendo un ahorro y su consiguiente inversión en otras prioridades.

6. CONCLUSIONES

El ejemplo de la rabia pone de manifiesto que la lucha contra las zoonosis ignoradas (*neglected zoonotic diseases*) en países en desarrollo es posible, e incluso puede generar un ahorro en países desarrollados. Sin duda, la asistencia técnica que los países que han conseguido erradicar una enfermedad pueden dar a aquellos que aún se encuentran luchando contra ella es un recurso muy valioso que puede ayudar a prevenir muchas muertes de una forma muy rápida.

Por otro lado, un poco más de apoyo económico internacional para ayudar a la erradicación de este tipo de zoonosis podría permitir sentar las bases de programas que sean autofinanciables en un corto espacio de tiempo (como el ejemplo visto en la provincia de Bohol). Es necesario señalar que la cooperación internacional es clave en la lucha de estas enfermedades. Pese a la existencia de métodos de control de probada eficacia frente a esta zoonosis, siguen ocurriendo cientos de miles de muertes al año y otras tantas dolencias incapacitantes en sectores ya de por sí desfavorecidos. Quizás si el esfuerzo invertido en países desarrollados por evitar la importación de casos desde países en desarrollo fuera dirigido también hacia la lucha en el origen de estos casos, podrían salvarse muchas vidas e incluso incurrir en un ahorro económico a largo plazo.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo ha supuesto un ejercicio de búsqueda y síntesis de textos de carácter científico que nunca antes me había visto abocado a hacer a lo largo de esta carrera, lo que servirá de inestimable ayuda a la hora de enfrentarme a experiencias similares en un futuro próximo. Quitando el plano académico, en la vertiente personal este trabajo ha permitido profundizar mi conocimiento en temas que aunque ya habían despertado previamente mi interés, nunca me había lanzado a su investigación.

8. BIBLIOGRAFIA

- Aguilar-Setién, A.; Leon Campos, Y. Vaccination of vampire bats using recombinant Vaccinia-rabies virus. *J Wildlife Dis.* 38(3): 539–544 (2002)
- Appolinaro, C.M.; Jackson, A.C. Antiviral therapy for human rabies. *Antivir Ther* 20(1):1-10 (2015)
- Arechiga Ceballos, N.; Vázquez Morón, S.; Berciano, J.M.; Nicolás, O.; Aznar López, C.; Juste, J.; Rodríguez Nevado, C.; Aguilar-Setién, A.; Echevarría, J.E. Novel Bat Lyssavirus in Spain. *Emerg Infect Dis.* 19(5): 793–795 (2013)
- Badrane, H.; Tordo, N. Host switching in Lyssavirus History from the *Chiroptera* to the Carnivora Orders. *J Virol.* 75(17): 8096–8104 (2001)
- Berger, S. Infectious diseases of the Russian Federation- 2015 edition. Los Angeles, California, USA, Gideon Informatics INC: 400-405 (2015)
- Blanton, J.D. Rabies surveillance in the United States during 2005 *J Am Vet Med Assoc.* 229(12):1897-911 (2006)
- Bögel, K.; Meslim, F.X. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. *Bull World Health Organ* 281–291 (1990)
- Budke, C.M.; Deplazes, P.; Torgerson, P.R. Global socioeconomic impact of Cystic Echinococcosis. *Emerg Infect Dis.* 12(2): 296–303 (2006)

- Carrara, P.; Parola, P.; Brouqui, P.; Gautret, P. Imported Human Rabies Cases Worldwide, 1990–2012. *PloS Negl Trop Dis*. DOI:10.1371/journal.pntd.0002209 (2013)
- CDC, Launching a National Surveillance System After an Earthquake, Haiti. *MMWR* 59(30): 933-938 (2010)
- Chang H.H.; Edison, M.; Noonan-Toly, C.; Trimarchi, C.V.; Rudd, R.; Wallace, B.J.; Smith, P.F.; Morse, D.L. Public health impact of reemergence of rabies. *Emerg Infect Dis*. 8(9): 909–913 (2002)
- Cliquet, F.; Robardet, E.; Must, K.; Laine, M.; Peik, K.; Picard-Meyer, E.; Guiot, A.L.; Niin, E.; Eliminating Rabies in Estonia. *PLoS Negl Trop Dis*. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001535 (2012)
- Constantine, D.G. Rabies transmission by nonbite route. *Public Health Rep*. 77(4): 287–289 (1962)
- Dietzschold, B.; Schnell, M.; Koprowski, H. Pathogenesis of rabies. *Curr Top Microbiol Immunol* 292:45-56 (2005)
- Dyer, J.L. Rabies Surveillance in the United States during 2013. *J Am Vet Med Assoc*. 245(10):1111-23 (2014)
- Fekadu, M.; Endeshaw, T.; Alemu, W.; Bogale, Y.; Teshager, T.; Olson, J.G. Possible human to human transmission of rabies in Ethiopia. *Ethiop Med J* 34(2):123-7 (1996)
- Finke, S., Conzelmann, KK. Replication strategies of Rabies Virus. *Virus Res* 111(2):120-31 (2005)
- Fishbein, D.B.; Miranda, N.J.; Merrill, P.; Camba, R.A.; Meltzer, M.; Carlos, E.T.; Bautista, C.F.; Sopungco, P.V.; Mangahas, L.C.; Hernandez, L.M. Rabies control in the Republic of the Philippines: benefits and costs of elimination *Vaccine* 9(8); 581–587 (1991)
- Fitzpatrick, M.C.; Hampson, K.; Cleaveland, S.; Mzimhiri, I.; Lankester, F.; Lembo, T.; Meyers, L.A.; Paltiel, A.D.; Galvani, A.P. Cost-effectiveness of canine vaccination to prevent human rabies in rural Tanzania. *Ann Intern Med*. 160(2): 91–100 (2014)

- Freuling, C.; Selhorst, T.; Bätza, H.J.; Müller, T. The financial challenge of keeping a large region rabies-free the EU example. *Dev Biol (Basel)* 131: 273-282 (2008)
- Gautret, P.; Parola, P. Rabies vaccination for international travelers. *Vaccine* 30(2):126-33 (2012)
- Grill, A.K. Approach to management of suspected rabies exposures. *Can Fam Physician.* 55(3): 247–251 (2009)
- Hampson, K.; Cleaveland, S.; Briggs, D.; Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. *PLoS Negl Trop Dis.* DOI: 10.1371/journal.pntd.0000982 (2011)
- Hampson, K.; Coudeville, L.; Lembo, T.; Maganga, S.; Kieffer, A.; Attlan, M.; Barrat, J.; Blanton, J.D.; Briggs, D.; Cleaveland, S.; Costa, P.; Freuling, C.M.; Hiby, E.; Knopf, L.; Leanes, F.; Meslin, F.X.; Metlin, A.; Miranda, M.E.; Müller, T.; Nel, L.H; Recuenco, S.; Rupprecht, C.H.; Schumacher, C.; Taylor, L.; Natal Vigilato, M.A.; Zinsstag, J.; Dushoff, J. Estimating the global Burden of endemic canine rabies. *Plos Negl Trop Dis* DOI: 10.1371/journal.pntd.0003709 (2015)
- Hong-Wu, Y.; Yang, Y.; Liu, K.; Li, X.L.; Zuo, S.Q.; Sun, R.X.; Fang, L.Q.; Cao, W.C. The spatiotemporal expansion of human rabies and its probable explanation in Mainland China, 2004-2013. *PLoS Negl Trop Dis.* DOI: 10.1371/journal.pntd.0003502 (2015)
- Hu, W.; Lin, X.; Yan, J. *Leptospira* and leptospirosis in China. *Curr Opin Infect Dis* 27 (5):432-6. (2014)
- Jackson, A. C. *Rabies, Scientific Basis of the disease and its management.* San Diego, California. Elsevier, third edition (2013)
- Jackson, A.C.; Warrell, M.J.; Rupprecht, C.E.; Ertl, H.C.; Dietzschold, B.; O'Reilly, M.; Leach, R.P.; Fu, Z.F.; Wunner, W.H.; Bleck, T.P.; Wilde H. *Management of Rabies in humans.* *Clin Infect Dis* 36 (1): 60-63 (2003)
- Johnson, N.; Vos, A.; Freuling, C.; Tordo, N.; Fooks, A.R.; Müller, T. Human rabies due to Lyssavirus infection of bat origin. *Vet Microbiol.* 142(3-4): 151-9 (2010)

- Kaare, T.; Lembo, T.; Hampson, K.; Ernest, E.; Estes, A.; Mentzel, C.; Cleaveland, S.; Rabies control in rural Africa: Evaluating strategies for effective domestic dog vaccination. *Vaccine* 27(1); 152–160 (2009)
- Kauhala, K. Invasion of the raccoon dog *Nyctereutes procyonoides* in Europe: History of colonization features behind its success, and threats to native fauna. *Curr Zool* 57 (5): 584–598 (2011)
- Krebs, J.W.; Smith, J.S.; Rupprecht, C.E.; Childs, J.E. Rabies surveillance in the United States during 1998. *J Am Vet Med Assoc.* 215(12):1786-98 (1999)
- Lapiz, S.M.D.; Miranda, M.E.G.; Garcia, R.G.; Daguro, L.I.; Paman, M.D.; Madrinan, F.P.; Rances, P.A.; Briggs, D.J. Implementation of an intersectorial program to eliminate human and canine rabies: the Bohol Rabies prevention and elimination project. *PLoS Negl Trop Dis.* DOI: 10.1371/journal.pntd.0001891 (2012)
- Lardon, Z. Imported episodic rabies increases patient demand for physician delivery of antirabies prophylaxis *PLoS Negl Trop Dis.* DOI: 10.1371/journal.pntd.0000723 (2010)
- Lee, D. N.; Papeş, M.; Van Den Bussche, R.A. Present and potential future distribution of common vampire bats in the Americas and the associated risk to Cattle. *PLoS One.* DOI: 10.1371/journal.pone.0042466 (2012)
- Loza-Rubio, E.; Rojas, E.; Gómez, L.; Olivera, M.T.; Gómez-Lim, M.A. Development of an edible rabies vaccine in maize using the Vnukovo strain. *Dev Biol (Basel)*, 131:477-82 (2008)
- Maganga, S.; Cleaveland, S.; Ferguson, H.; Lembo T.; Simon, C.; Urassa, H.; Hampson, K. The Burden of Rabies in Tanzania and its impact on Local communities. *PLoS Negl Trop Dis.* DOI: 10.1371/journal.pntd.0002510 (2013)
- Maier, T.; Schwarting, A.; Mauer, D.; Ross, R.S.; Martens, A.; Kliem, V. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Inf Dis.* 50: 1112-19 (2010)
- Malerczyk, C.; Selhorst, T.; Tordo, N.; Moore, S.; Müller, T. Antibodies induced by vaccination with purified chick embryo cell culture vaccine (PCECV) cross-neutralize non-classical bat lyssavirus strains. *Vaccine.* 27(39):5320-5 (2009)

- McGarvey, P.B.; Hammond, J.; Dienelt, M.M.; Hooper D.C.; Fu Z.F.; Dietzschold, B.; Koprowski, H.; Michaels, F.H. Expression of the rabies virus glycoprotein in transgenic tomatoes. *Biotech Adv (N Y)*. 13(13):1484-7 (1995)
- Millien, M.F.; Pierre-Louis, J.B.; Wallace, R.; Caldas, E.; Rwangabgoba, J.M.; Poncelet, J.L.; Cosivi, O.; Del Rio Vilas, V.J. Control of Dog mediated Human rabies in Haiti: no time to spare. *PLoS Negl Trop Dis*. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003806 (2015)
- Miranda, M.E. National program for rabies control and eventual elimination in the Philippines: Achieving High-level Commitment. *Research Institute for Tropical Medicine Muntinlupa City, Philippines* (2009)
- Natal Vigilato, M.A.; Clavijo, A.; Knobl, T.; Tamayo Silva, H.M.; Cosivi, O.; Schneider, M.C.; Leanes, L.F.; Belotto, A.J.; Espinal, M.A. Progress towards eliminating canine rabies: Policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. *Philos T Roy Soc B*, 368 (1623) (2013)
- National Guidelines for Rabies Prophylaxis and Intra-dermal Administration of Cell Culture Rabies Vaccines, National Institute of Communicable Diseases, *Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, New Delhi* (2007)
- Niin, E.; Barrat, J.; Kristian, M.; Demerson, J.M.; Cliquet, F. First oral vaccination of wildlife against rabies in Estonia. *Dev Biol (Basel)*. 125: 145-7 (2006)
- Niin, E.; Laine, M.; Guiot, A.L.; Demerson, J.M.; Cliquet, F. Rabies in Estonia, Situation before and after the first campaign of oral vaccination of wildlife with SAG2 vaccine bait. *Vaccine* 26(29-30):3556-65 (2008)
- Pérez de Diego, A. C.; Vigo, M.; Monsalve, J.; Escudero, A. The one health approach for the management of an imported case of rabies in mainland Spain in 2013. *Eurosurveillance* 20(6) (2015)
- Robertson, K.; Lumlertdacha, B. Rabies-related knowledge and practices among persons at risk of bat exposures in Thailand. *PLoS Negl Trop Dis* DOI: 10.1371/journal.pntd.0001054 (2011)
- Seimenis, A. The rabies situation in the Middle East. *Dev Biol (Basel)*. 131:43-53 (2008)

- Seuc, A. H.; Domínguez, E.; Díaz Díaz, O. Introducción a los DALYs. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 38(2):92-101 (2000)
- Shantavasinkul, P.; Tantawichien, T.; Wacharapluesadee, S.; Jeamanukoolkit, A.; Udomchaisakul, P.; Chattranukulchai, P.; Wongsaraj, P.; Khawplod, P.; Wilde, H.; Hemachudha, T. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clin Infect Dis* 50:77–9 (2010)
- Shim, E.; Hampson, K.; Cleaveland, S.; Galvani, A.P. Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: a case study in Tanzania. *Vaccine*. Nov 27; 7167-72 (2009)
- Srinivasan, A.; Burton, E.C.; Kuehnert, M.J.; Ruppercht, C.; Sutker, W.L.; Ksiazek, T.G. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *New Eng J Med*. 352: 1103-11
- Thompson, R.D.; Mitchell, G.C.; Burns, R.J. Vampire bat control by systemic treatment of livestock with an anticoagulant. *Science* 177(51): 806-808 (1972)
- Turkmen, S. A wild wolf attack and its unfortunate outcome: Rabies and death. *Wilderness Environ Med*. 23(3):248-50 (2012)
- Vinetz, J.M.; Glass, G.M. Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Med*; 125(10):794-798 (1996)
- Wandeler, A.I. Epidemiology of fox rabies. *The Red Fox Biogeographica*, pp 237-249 (1980)
- Warrell, M.J. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. *Travel Med Infect Dis*. 10(1): 1–15 (2012)
- Warrell, M.J. Economical multiple-site intradermal immunization with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet* 1(8437):1059-62 (1985)
- Wilde, H.; Sirikawin, S. Failure of post exposure Treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 22(2):228-32 (1996)
- Zinsstag, J.; Durr, S. Transmission dynamics and economics of rabies control in dogs and humans in an African city. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*: 14996-5001 (2009)

Páginas consultadas correspondientes a Organizaciones de ámbito nacional e internacional

- CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report. Recuperado de:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6117a2.htm> (2012)
- CDC, stopping the Spread of Rabies in Haiti: CDC Partnership Succeeds at saving lives Recuperado de: http://www.cdc.gov/nceid/dhcpp/featured_stories/rabies-haiti.html (2015)
- Consulta de expertos en rabia. Rabia transmitida por murciélagos hematófagos en la región amazónica. Recuperado de:
http://bvs1.panaftosa.org.br/local/File/textoc/Programa_Provisional_Rabia_Murcielagos_Amazonia_octubre2006.pdf (2006)
- *European Medicines Agency, Scientific Discussion “Rabigen SAG2 oral suspension”*. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000043/WC500067900.pdf (2004)
- *Illinois Department of Public Health, Prevention control, Bats and bat exclusion*. Recuperado de: <http://www.idph.state.il.us/envhealth/pcbats.htm> (2005)
- Manning, S.E.; Rupprecht, C.E.; Fishbein, D.; Hanlon, C.A.; Lumlerdacha, B.; Guerra, M.; Meltzer, M.I.; Dhankhar, P.; Vaidya, S.A.; Jenkins, S.R.; Sun, B.; Hull, H.F. Morbidity and Mortality Weekly Report. Center for Disease Control and Prevention. Human Rabies Prevention, United States. Recuperado de:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr57e507a1.htm> (2005)
- Ministerio de Salud Pública, República Dominicana. Boletín de epidemiología. Recuperado de:
<http://digeprisalud.gob.do/docs/Boletines%20epidemiol%C3%B3gicos/Boletines%20Trimestrales/enero-marzo-2010.pdf> (2010)
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 3ª revisión, Plan de contingencia para el control de la rabia en animales domésticos en España. Recuperado de:
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/docs/planContingencia_control_rabia_animales_domesticos_esp_rev3_Junio2013.pdf (2013)

- OMS, Expert consultation on rabies, first report. Recuperado de: http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf (2005)
- OMS, Expert consultation on rabies, second report. Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf (2013)
- PAHO, Health in the Americas, Haiti volume. Recuperado de: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=134&Itemid (2012)
- Silverstein, M.A. Morbidity and mortality weekly report, Center for Disease Control and Prevention. First Human death associated with raccoon rabies, Virginia. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5245a4.htm> (2003)
- Suarez Rodríguez, B.; Santos, S.; Saravia, G.; Sánchez-Gómez, A.; Sierra, M.J.; Amela, C.; Gutiérrez-Ávila, G.; Jane, M.; Canales A.J.; Ripalda, J.; Lopaz, M.A.; Sáez, J.L.; García-Villacieros, E.; Echevarría, J.; Vázquez, S.; Rodríguez-Valin, E.; Simon, F. A case of rabies in a dog imported to Spain from Morocco in June 2013. Temporary loss of rabies free Certificate. Recuperado de: http://www.who-rabies-bulletin.org/journal/Miscellaneous_Articles_1.aspx (2013)
- The FAO-OIE-WHO Collaboration, Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces. Recuperado de: http://www.who.int/influenza/resources/documents/tripartite_concept_note_hanoi_042011_en.pdf (2010)
- World Health Organization. A Brief Guide to Emerging Infectious Diseases and zoonoses. Recuperado de: <http://bvs1.panaftosa.org.br/local/file/textoc/WHO-brief-guide-emerging-infectious-diseases-zoonoses.pdf%20%20> (2014)