

RABIA. UNA VIEJA ENFERMEDAD EN EL SIGLO XXI

JUAN EMILIO ECHEVARRIA MAYO*

Discurso de Ingreso como Académico Correspondiente en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, Ilustrísimos señoras y señores académicos, señoras y señores, es para mí un gran honor poder dirigirme a Ustedes con motivo de mi discurso de ingreso en esta ilustre Academia y lo es especialmente para alguien que ejerce su profesión allí donde se encuentran la salud humana y la salud veterinaria, que no es otro lugar más que la Salud Pública. La iniciativa internacional “una salud” viene siendo promovida de forma conjunta por la Organización Mundial de la Salud y la Oficina Internacional de Epizootias para impulsar y materializar este concepto a través del fomento de la colaboración interdisciplinar entre los profesionales de la salud humana y veterinaria. Mientras la humanidad avanza con paso firme hacia el control de las enfermedades infecciosas que más amenazan su salud y sus recursos alimenticios, asiste continuamente al surgimiento de otras nuevas, en lo que parece alargar hasta el infinito el horizonte de la lucha. Así, por ejemplo, mientras aún celebrábamos la consecución de la epopeya de la erradicación de la viruela, tuvimos que asistir a la tragedia de la emergencia del SIDA, contra el cual, veinte años después aún no tenemos una vacuna. O cuando ya vemos al alcance la mano acabar con la polio, observamos con temor como se van acumulando los casos humanos de gripe aviar, preguntándonos cuando uno de estos letales virus animales adquirirá la capacidad de

* Jefe de la Unidad de Aislamiento y Detección de Virus. Área de Virología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Ctra. Majadahonda-Pozuelo s/n. 28220Majadahonda. Madrid.

propagarse entre nosotros causando una pandemia que a buen seguro causaría millones de muertos. Y así, el SARS, las fiebres hemorrágicas, las neumonías transmitidas por roedores, las encefalitis transmitidas por murciélagos... La detección temprana y el control de las enfermedades emergentes se ha convertido en uno de los mayores retos para la humanidad en el siglo XXI, revelándose de manera evidente que solo puede afrontarse a través de la colaboración entre los profesionales de la salud humana y veterinaria en un mismo enfoque interdisciplinar. Es por ello que hoy se está dirigiendo a Ustedes un Doctor en Farmacia en el ámbito de esta ilustre Institución.

Los virólogos sabemos muy bien que los virus no pueden habitar en otro sitio que no sea dentro de una célula, por ello, todos los virus humanos nos han tenido que ser alguna vez transmitidos por otra especie, o haber sido heredados de nuestros ancestros durante el proceso evolutivo que ha devenido en la aparición de nuestra especie. Hoy día sabemos que existen barreras biológicas de distinta naturaleza que dificultan la transmisión de virus entre especies diferentes y que dichas barreras son tanto menores cuanto más corta es la distancia filogenética entre ellas. Por ello, nuestra fuente principal de nuevas enfermedades víricas son otros mamíferos y la gran mayoría de las enfermedades emergentes son zoonosis. Esto es así ahora y ha sido así siempre, de manera que todas las enfermedades víricas humanas han tenido que ser en algún momento del pasado zoonosis emergentes y es esta la razón de que los virólogos estemos teniendo un papel central en el desarrollo del concepto de una única salud y de que hoy yo me halle aquí dirigiéndome a ustedes para hablarles de una vieja enfermedad del hombre cuyo control siempre se ha acometido desde estos modernos conceptos de colaboración interdisciplinar, antes incluso de que se formularan.

1. UNA ENFERMEDAD ANTIGUA

Hace más de 4000 años, en el código de Eshuna de la antigua civilización mesopotámica, se detallaba la cuantía de la multa que debían de pagar los dueños de los perros por los daños que ocasionasen a causa de su "locura". En otros textos de la antigüedad de otras culturas podemos encontrar pasajes similares susceptibles de poder ser referencias a la rabia. Como para tantas otras cosas, son diversos autores de la antigua Grecia los primeros en hacer descripciones clínicas explícitas, relacionando la rabia humana con la mordedura de los perros enfermos y proponiendo, incluso, remedios para su cura. De aquí en adelante, las referencias a la enfermedad y a su extrema gravedad son frecuentes en los textos médicos a lo largo de la historia. Sin embargo, los cálculos resultantes de aplicar la tasa de evolución del virus a la diversi-

dad genética de las secuencias genómicas disponibles de virus de la rabia aislados de perros y otros carnívoros, sitúan el ancestro común de todos ellos hace menos de 1.500 años, en discrepancia con el registro documental. Quizás los linajes víricos existentes en la antigüedad se extinguieron en algún momento posterior, siendo sustituidos por otros. En cualquier caso, la rabia lleva atemorizando al hombre desde antiguo y es, quizás, por eso que está en el mismo origen de la lucha del hombre contra las enfermedades infecciosas a través de las vacunas, campo en el que los trabajos de Louis Pasteur fueron pioneros y sirvieron de pauta para el desarrollo de otras muchas. Pocos años después se describió el carácter filtrable del agente y los corpúsculos de Negri como característica fundamental de su histopatología y base del diagnóstico de laboratorio de la enfermedad. Es decir, que en los albores del siglo XX ya se disponía de las herramientas básicas para acometer el diagnóstico, la prevención y el control de la enfermedad. La rabia es pues un modelo pionero en la historia de la lucha de la Ciencia contra las enfermedades infecciosas.

2. UNA ENFERMEDAD ZONÓTICA “DESATENDIDA”

¿Cómo es, entonces, posible, que cien años después sigan muriendo alrededor de 60.000 personas al año de rabia en el mundo? La respuesta a esta pregunta no es difícil de intuir si consideramos que más del 90% de estas muertes se producen en zonas rurales de África y Asia, donde estas herramientas creadas por la Ciencia hace tanto tiempo siguen sin estar disponibles, ni siquiera cuando sabemos que la mayoría de las víctimas son niños y adolescentes. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud define a la rabia como “una enfermedad zoonótica desatendida” y la incluye en su lista de diecisiete enfermedades tropicales desatendidas, muchas otras de las cuales, por cierto, son también zoonosis.

3. VARIOS VIRUS PARA UNA MISMA ENFERMEDAD

Durante décadas la rabia fue considerada una enfermedad causada por un solo virus, el virus de la rabia, mantenido en la naturaleza por su reservorio natural, el perro, aunque capaz de transmitirse a otros animales domésticos y al hombre. Algunos carnívoros salvajes como el zorro también podían mantener la enfermedad en la naturaleza, distinguiéndose así la rabia urbana de la silvestre, formas epidemiológicas diferentes de una misma zoonosis causada por un único virus. El estudio de la rabia en África pronto reveló la existencia de otros virus relacionados, pero no iguales, al virus clásico de la rabia, como los virus Lagos Bat, Mokola y Duvenhage, diferencia que fue

reconocida a nivel de genotipo, 2, 3 y 4 respectivamente, creándose la denominación genérica de lisavirus para denominar a todos ellos. El estudio de la rabia de murciélagos en Europa reveló la existencia de otros dos genotipos (5 y 6) y un séptimo fue descrito en murciélagos australianos, continente hasta entonces considerado absolutamente libre de rabia. En los últimos diez años se han descrito hasta ocho lisavirus más en África y Eurasia, que hoy día se reconocen por el Comité Internacional de taxonomía de Virus, como especies víricas diferentes dentro del género *Lyssavirus*, al igual que sus predecesoras, habiendo quedado obsoleta la clasificación genotípica. El virus de la rabia infecta mamíferos terrestres en todo el mundo excepto en Oceanía y ciertas islas, pero la situación en cada continente es diferente en cuanto a otros lisavirus. América es el único donde los murciélagos son también reservorios del virus de la rabia clásica, sin embargo, en África el virus Lagos Bat infecta murciélagos frugívoros, mientras que los virus Duvenhage y Shimoni han sido encontrados en murciélagos insectívoros, así como los virus Mokola e Ikoma en otros mamíferos. Los murciélagos europeos, todos ellos insectívoros, se han visto infectados por los Lisavirus Europeo de Murciélagos 1 y 2, el virus europeo del Cáucaso occidental, el virus Bokeloh y el virus Lleida y los de Asia central por los virus Aravan, Khujand e Irkut. Finalmente, diversas especies frugívoras y en menor medida insectívoras se han encontrado infectadas por el lisavirus australiano de murciélago. Los análisis de secuencias genómicas muestran a estos virus agrupados en tres filogrupos diferentes, cuyos miembros presentan inmunidad cruzada dentro de cada uno, a diferencia de lo que ocurre entre virus pertenecientes a diferentes filogrupos. Así, los preparados vacunales existentes hoy día, todos ellos derivados de virus de la rabia, no confieren protección frente a los virus Lagos Bat, Mokola y Shimoni que forman el filogrupo 2, ni frente a virus europeo del Cáucaso Occidental, Ikoma y Lleida, del filogrupo 3. Afortunadamente, la práctica totalidad de los casos humanos y en animales domésticos son producidos por el virus de la rabia y otros lisavirus del filogrupo 1 y por tanto prevenibles por vacunación. De los virus no cubiertos por la vacuna, únicamente Mokola ha demostrado su capacidad para infectar al hombre y animales domésticos, aunque todos ellos son capaces de inducir parálisis por inoculación intracraneal a ratón lactante, a excepción del virus Lleida del que aún no hay experimentos al respecto publicados.

4. RABIA DE MURCIÉLAGOS: UN PROBLEMA MENOR EN EL ORIGEN DE UN GRAN PROBLEMA

La rabia transmitida por murciélagos constituye un problema relevante únicamente en el caso de las zonas tropicales y subtropicales del continente americano

habitadas por murciélagos hematófagos, muy particularmente por el vampiro común, el *Desmodus rotundus*, una especie que ha sufrido una enorme expansión poblacional fruto del aumento de sus recursos alimenticios al generalizarse la ganadería. La rabia paralítica bovina o derriengue es un problema económico importante, cuyo control exige la disposición de abundantes recursos en zonas económicamente poco desarrolladas. Se estima que en 1985, unas 100.000 reses murieron de rabia paralítica bovina transmitida por vampiros con un coste asociado de unos 30 millones de dólares. Las proyecciones de futuro derivadas del calentamiento global prevén la extensión de este problema a zonas templadas de América del Norte y del Sur durante los próximos años, en un avance que ya comienza a hacerse evidente. En zonas particularmente deprimidas donde abundan las viviendas precarias que permiten el acceso de los vampiros durante la noche es también un problema para la salud humana. Por el contrario, el resto de los murciélagos no muerden como parte de su comportamiento natural, se mueven por el aire y se esconden en refugios inaccesibles, por lo que solo interactúan con el hombre en situaciones excepcionales. Por esta razón, los casos de rabia transmitida por murciélagos no hematófagos solo son declarados con cierta regularidad en Estados Unidos y Canadá, también en América, donde, no olvidemos, los murciélagos transmiten el virus de la rabia. En estos dos países se han declarado un total de 65 casos humanos transmitidos por murciélagos entre 1950 y 2007. En el resto de los continentes, los casos humanos por otros lisavirus transmitidos por murciélagos son excepcionales. En África, solo se conocen tres casos humanos por virus Duvenhage, en Australia tres por virus australiano de murciélago, en Asia uno por virus Irkut y en Europa dos por lisavirus europeo de murciélago tipo 1 y otros dos por tipo 2. Todos ellos fueron causados por lisavirus del filogrupo 1 sensibles a vacuna y hubiesen podido prevenirse. El impacto de la rabia transmitida por murciélagos es, pues, insignificante comparado con el de la canina. Sin embargo, en los países desarrollados donde la rabia en animales domésticos e incluso en carnívoros salvajes está bajo control, la transmitida por murciélagos prevalece como el único problema asociado a los lisavirus, ya que, en este momento, no se conocen estrategias eficaces para su control. Así, a pesar de que aún existe rabia en varias especies de carnívoros salvajes en EEUU y Canadá, la práctica totalidad de los casos humanos declarados después de 1990 fueron asociados a murciélagos. En Europa Occidental la rabia canina y posteriormente la vulpina han sido eliminadas, pero desde 1977 se llevan registrados más de mil murciélagos infectados y cuatro casos conocidos de rabia humana transmitida por murciélagos.

Se siguen acumulando evidencias de que, a diferencia de lo que ocurre con otros mamíferos, para los que los lisavirus resultan letales, la mayoría de los murciélagos

sobreviven a la infección. Los quirópteros, pues, son los mamíferos que albergan una mayor diversidad de lisavirus y los que mejor están adaptados a ellos, todo lo cual sugiere que son los que han compartido una historia evolutiva común más larga con estos virus, hipótesis ésta bien soportada por los análisis filogenéticos. La rabia, pues, fue transmitida por los murciélagos a otros mamíferos en un momento incierto del pasado y en algún lugar que también desconocemos. Sin embargo, sí que hemos podido ser testigos directos de episodios de transmisión de lisavirus de murciélagos a otros animales. El lisavirus europeo de murciélago tipo 1 ha sido detectado ocasionalmente en ovejas, garduña y gato sin posteriores consecuencias. De la misma forma han sido detectadas cepas de virus de la rabia asociadas a murciélagos en diversos carnívoros de Norteamérica, aunque, en este caso, al menos en dos ocasiones, una en mapaches y otra en mofetas sí que resultó en la adaptación de la cepa al nuevo hospedador produciendo un nuevo ciclo endozoótico. Muy probablemente, la posibilidad de éxito adaptativo es mucho menor en el caso de los lisavirus diferentes del virus de la rabia clásica, tal y como sugieren los datos procedentes de experimentos de transmisión en los que se pone de manifiesto la necesidad de dosis comparativamente mayores para producir infección en animales distintos de los murciélagos. Sin embargo, si hay algo que la naturaleza nos enseña continuamente es que prácticamente todo es posible en ella.

En consecuencia, si bien los murciélagos no son los protagonistas directos del problema sanitario de la rabia, están en el centro de su origen y albergan el mayor catálogo de posibles candidatos a ser fuente de futuros episodios de emergencia de nuevas enfermedades causadas por lisavirus. Curiosamente, en los últimos años, los murciélagos se han revelado como fuente de otras zoonosis víricas emergentes como el síndrome respiratorio agudo severo, mejor conocido por SARS, causado por un coronavirus, la encefalitis epidémica por virus Nipah, las fiebres hemorrágicas africanas por filovirus Ebola y Marburg y posiblemente el síndrome respiratorio de Oriente Medio o MERS, también causado por un coronavirus. De la misma forma que para los lisavirus, se ha podido comprobar que albergan una gran diversidad de coronavirus y paramixovirus, algunos de ellos muy parecidos a los causantes de las enfermedades emergentes arriba mencionadas. Recientemente, en nuestro laboratorio pudimos describir un nuevo filovirus relacionado con los virus Ebola, que pareció diezmar las poblaciones de un especie de murciélago, *Miniopterus schreibersii*, en el año 2002 en Francia, España y Portugal. Los virus asociados a murciélagos son actualmente objeto de intensas investigaciones que constituyen una punta de lanza del avance en el conocimiento de los mecanismos generales de emergencia de enfermedades zoonóticas.

5. EL PROBLEMA DE LA RABIA CANINA Y DE OTROS CARNÍVOROS

Ignoramos a ciencia cierta qué especie de mamífero no volador fue la receptora original del virus de la rabia transmitido por el murciélago, en aquel evento adaptativo que dio origen a la diversidad actual de cepas de virus de la rabia. Sea donde fuese, dicho evento ha resultado en la extensión del virus por todo el mundo excepto Oceanía y algunas islas, asociado a carnívoros salvajes propios de cada región biogeográfica con ciclos paralelos de rabia urbana, siempre a cargo del perro como reservorio universal. El perro, tanto ha recibido cepas salvajes, como ha introducido urbanas en la fauna salvaje. La estirpe vírica más extendida por el mundo, la llamada “cosmopolita”, es originaria de Europa y fue extendida por el hombre a través del perro por todo el mundo en tiempos históricos más o menos recientes, merced al desarrollo de los medios de transporte, de manera que en muchas partes de mundo coexiste con las de origen autóctono. A excepción de las mangostas en Suráfrica (también introducidas en Cuba), las mofetas y los mapaches en América y el tejón-turón en Taiwan, todos los reservorios no voladores del virus de la rabia son cánidos. El resto de los mamíferos terrestres somos hospedadores ocasionales, susceptibles de infectarnos e incluso de transmitir la enfermedad de forma limitada, pero incapaces de mantener cadenas estables de transmisión y mantener el virus en la naturaleza. Aun tratándose de especies capaces de actuar como reservorios, existe una adaptación de la cepa al hospedador, de forma que se requieren dosis infectivas mucho más altas para infectar a otro diferente. En una misma área geográfica, podemos tener, pues, rabia urbana asociada a perros, rabia en carnívoros salvajes y rabia en murciélagos.

La profilaxis post-exposición se aplica a las personas expuestas a animales infectados y es la misma independientemente de la naturaleza del animal agresor, aplicándose pautas más o menos completas según el grado de severidad del contacto, de acuerdo a una clasificación de la OMS en tres categorías. El tratamiento completo para categoría 3, consistiría en una dosis de gammaglobulina y cinco dosis de vacuna administradas en el transcurso de 28 días según varios esquemas alternativos. Sin embargo, las estrategias de control son completamente diferentes para cada forma epidemiológica y cuando los recursos son limitados, se abordan por prioridades sanitarias. La primera, sin duda, es la rabia urbana y se basa en el control de las poblaciones de perros y gatos y en su vacunación. La rabia en carnívoros salvajes solo se plantea cuando se ha logrado controlar o eliminar la rabia urbana y se basa en la vacunación con cebos dispersados a pie o desde el aire conteniendo cepas vacunales atenuadas o poxvirus recombinantes que expresan la glicoproteína del virus de la rabia. Se ha practicado con gran éxito en el control de la rabia vulpina en Europa y Norteamérica, ya que conlleva unos costes y unas necesidades logísticas solamente

al alcance de los países más desarrollados. Actualmente se está experimentando el uso de esta estrategia para el control de la rabia canina en zonas donde han fracasado las estrategias tradicionales.

Pese a todo, se estima que en el año 2010 murieron entre 26.000 y 61.000 personas por rabia en el mundo y que su profilaxis y control generó unos gastos que ascendieron a 6.000 millones de dólares, principalmente en economías poco desarrolladas. Para hacernos una idea de la magnitud del problema, un tratamiento completo de inmunoprifilaxis post-exposición equivale al salario de 51 días de una persona en África y al de 31 días en Asia. Las pérdidas globales para la ganadería se estiman en unos 13 millones de dólares anuales.

6. EL PANORAMA EN EUROPA

La rabia canina fue desapareciendo de la mayoría de Europa a lo largo de la primera mitad del siglo XX, sin embargo, durante la segunda guerra mundial se inició una epizootia en zorros que, desde el área fronteriza entre Rusia y Polonia fue extendiéndose en un avance paulatino hasta las costas occidentales y el sur de Francia. A principios de los años 90 parecía inevitable la llegada de la rabia a los Pirineos y a España. Sin embargo, la vacunación de zorros mediante cebos practicada por países como Francia, iba a permitir detener su avance y barrerla de vuelta hacia su lugar de origen. Durante las campañas, no solo se monitoriza la presencia del virus a través de la búsqueda activa y el diagnóstico de laboratorio de animales muertos o clínicamente sospechosos, sino también la tasa de seroconversión en la población vulpina, e incluso el grado de ingesta midiendo la presencia de tetraciclina en dientes en zorros sanos abatidos al efecto. La tetraciclina es incorporada en los cebos al objeto de servir de marcador. Hoy día el frente de la rabia se encuentra en el este de Europa y países como Polonia o Eslovaquia ven ya cerca el objetivo de su eliminación a través de estas campañas. Sin embargo, la aparición de casos asociados a perro-mapache, un cánido importado para peletería, en algunos países septentrionales ha añadido dificultad a la empresa. Más del 30% de los más de 200.000 casos positivos declarados en Europa desde 1977 corresponden a animales domésticos no reservorios de la cepa vulpina infectados de forma esporádica, destacando perros, gatos y bovinos. Evidentemente, la vigilancia epidemiológica siempre presenta un sesgo hacia las especies animales más en contacto con el hombre, aunque no sean las reservorias.

La eliminación de la rabia vulpina no ha puesto fin al problema de manera definitiva, ya que, persiste el riesgo de recibir casos importados desde zonas endémicas. La

Unión Europea se ha dotado de una directiva que regula la entrada de animales en su territorio, obligando a la identificación de perros y gatos, vacunación y dependiendo del país de origen, incluso a la demostración de un título protector de anticuerpos. A pesar de ello, entre 2001 y 2010 se han registrado 16 episodios de importación ilegal de perros infectados por rabia en la UE, fundamentalmente a Francia, con nueve eventos y a Alemania con cuatro. Marruecos fue el país de origen en la mitad de los casos, muchos de los cuales atravesaron territorio español incubando el virus antes de llegar a su destino. En la mayoría de los casos, fueron turistas los que adoptaron e introdujeron ilegalmente los animales infectados. Solamente en una ocasión, en Francia, se produjeron casos secundarios y en ninguna hubo que lamentar pérdidas humanas. Sí que se han producido, no obstante, casos de rabia humana importada en viajeros que se infectaron en zonas endémicas. En una reciente revisión se recogen 60 casos a nivel mundial entre 1990 y 2012. En uno de los casos, en Alemania, la enfermedad no fue diagnosticada y sus órganos fueron trasplantados a seis personas, tres de las cuales murieron de rabia, en lo que fue el segundo evento de este tipo tras uno anterior en EEUU causado por una cepa autóctona.

La rabia de murciélagos se conoce en Europa desde los años 50 del siglo XX, pero no dejó de ser una curiosidad académica hasta que en 1986 se diagnosticó el primer caso de rabia humana transmitida por murciélagos, en un zoólogo Suizo con un largo historial de exposiciones que desarrolló la enfermedad en Finlandia por lisavirus europeo tipo 2. La investigación de muestras de archivo permitió diagnosticar dos casos más, esta vez por lisavirus tipo, 1 en Rusia y Ucrania. A consecuencia de estos hallazgos, se creó un sistema de vigilancia en muchos países y hoy ya hay más de 1000 casos de murciélagos infectados declarados en Europa. Únicamente se ha tenido que lamentar un solo caso humano más, en un voluntario de un centro de recuperación de fauna escocés en 2002, en lo que supuso el primer caso de rabia humana autóctona en Reino Unido desde 1902. El 95% de los murciélagos infectados completamente caracterizados han sido de una sola especie, *Eptesicus serotinus* o murciélago hortelano, infectados por lisavirus europeo de murciélago tipo 1. La mayoría de los restantes corresponden a lisavirus europeo tipo 2 en *Myotis daubentonii* y *Myotis dasycneme*. En los últimos años se han descrito tres lisavirus europeos nuevos en casos esporádicos de otras especies de murciélagos, el virus Bokeloh en Francia y Alemania, el lisavirus europeo del Cáucaso occidental en Rusia y el lisavirus de murciélago Lleida en España. La razón de la elevada frecuencia comparativa de lisavirus europeo de murciélago tipo 1 estriba en que su especie reservoria, a diferencia de las de los otros lisavirus, es frecuente en medio urbano y por tanto, está sobrerrepresentada en un sistema de vigilancia pasivo que se limita a recibir animales recogidos por el público. Afortu-

nadamente, el murciélago más común y el más analizado, el *Pipistrellus pipistrellus*, nunca se ha encontrado infectado. A pesar de que las infecciones en especies infrecuentes en medios urbanos son menos relevantes para la salud Pública, la mejora en el conocimiento de la biodiversidad de lisavirus asociadas a murciélagos europeos, pasa por incrementar la representación de las especies menos comúnmente cubiertas por la vigilancia pasiva. La inclusión de los centros de recuperación de fauna salvaje en el sistema de vigilancia es una pieza clave para lograr este fin y de hecho, ya ha hecho posible la descripción de los últimos nuevos lisavirus descubiertos en Europa.

En un intento de incrementar el espectro de especies analizadas, se han realizado estudios de vigilancia activa consistentes en monitorizar la infección por lisavirus en murciélagos capturados a la salida de sus refugios, que ha aportado evidencias de que los lisavirus rara vez producen enfermedad severa en los murciélagos, siendo posible su presencia en animales en vuelo. En Europa los murciélagos son especies protegidas por la directiva "Habitat", por lo que hay que emplear técnicas de muestreo incruentas y no es posible basar el cribado de laboratorio en el análisis del cerebro, restringiéndose los estudios a la búsqueda de anticuerpos en suero y de genoma del virus en exudados orofaríngeos o pellets sanguíneos. Se han realizado estudios de este tipo en varios países europeos que han puesto en cuestión el carácter exclusivo de reservorio de *Eptesicus serotinus*. Sin embargo, no se ha descubierto ningún lisavirus nuevo en el transcurso de estos estudios. La vigilancia pasiva sigue siendo la herramienta básica para la vigilancia de rabia en murciélagos, siendo la vigilancia activa un complemento.

7. RABIA EN ESPAÑA, UNA PECULIARIDAD EN EUROPA

Mucho de lo que se conoce sobre la filogenia y la dinámica de la infección por lisavirus europeo tipo 1 en Europa proviene de estudios realizados en España. El primer murciélago infectado se declaró en Valencia, en 1987, poco después de que se conociese el primer caso humano europeo y se disparasen los sistemas de vigilancia, el segundo, ese mismo año, en esta hermosa ciudad en la que hoy celebramos este acto. Con posterioridad a estos, se han declarado un total de 28, 27 de los cuales han sido lisavirus europeo tipo uno en murciélagos del género *Eptesicus*, en consonancia con lo que ocurre en Europa. Los casos se acumulan fundamentalmente en el sur, en Badajoz, Huelva, Sevilla, Granada, Murcia y Valencia, en una tendencia antagónica respecto al resto de Europa, donde abundan en Polonia, el norte de Alemania, Holanda, Dinamarca y el norte de Francia, disminuyendo drásticamente hacia el sur hasta desaparecer más allá de los grandes macizos montañosos a excepción de España. Una

posible respuesta al porqué de la peculiar distribución de nuestros casos vino de la mano de estudios genéticos del género *Eptesicus* realizados por nuestros colaboradores de la Estación Biológica de Doñana en Sevilla, los doctores Carlos Ibáñez y Javier Juste, quienes encontraron que ciertas peculiaridades morfológicas observadas en las poblaciones de *Eptesicus* del sur de la Península no eran fruto de la casualidad, sino de que se trata de una especie diferente. Mientras que en Europa y la mitad norte de la Península tenemos *Eptesicus serotinus*, en el sur de la Península y en norte de África tenemos *Eptesicus isabellinus*. Demostraron también el flujo genético de las poblaciones de esta especie a ambos lados del Estrecho, lo cual deja sin explicación biológica a la ausencia de casos en África que podría deberse a lo escaso o nulo de la vigilancia. No fue hasta 2011 cuando hemos podido detectar los dos primeros casos en *Eptesicus serotinus* en España, concretamente en Cataluña, a través de la colaboración de dos de sus centros de recuperación de fauna. Curiosamente, hemos podido comprobar que las cepas asociadas a ambos casos son similares a las de *Eptesicus isabellinus* del sur de la Península en vez de a las de *Eptesicus serotinus* del otro lado de los Pirineos, sugiriendo que las barreras geográficas han sido más determinantes que las biológicas, lo cual está en aparente contradicción con los modelos que explican la filogenia de las cepas de virus de la rabia asociadas a murciélagos americanos, para los que la distancia filogenética de los huéspedes es el factor más determinante. En un murciélago de cueva (*Miniopterus schreibersii*) ingresado en uno de estos centros de recuperación tras ser recogido en una nave industrial de la ciudad de Lérida se detectó en 2011 un nuevo lisavirus, que hemos denominado lisavirus de murciélago Lleida, muy diferente de los lisavirus europeos de vespertilionidos, todos ellos de filogrupo 1. Curiosamente, está relacionado filogenéticamente con el lisavirus del Cáucaso occidental, también detectado en *Miniopterus schreibersii* y no neutralizable por anticuerpos vacunales.

Pero además, España es pionera en Europa en vigilancia activa de rabia de murciélagos. En el primer trabajo, realizado en Sevilla y Huelva y publicado en 1995 por el mencionado equipo de la Estación Biológica de Doñana y el del Laboratorio de Salud Pública de Málaga, se estudiaba la dinámica de la infección por lisavirus europeo de murciélago tipo 1 en varias colonias de *Eptesicus isabellinus*, demostrándose por primera vez la presencia de seroprevalencias significativas de anticuerpos frente al virus en colonias perfectamente sanas, e, incluso la captura repetida de individuos seropositivos un año después en perfecto estado de salud, en lo que fue la primera evidencia directa de supervivencia a la infección por el virus. Estos estudios fueron retomados por nosotros en colaboración con la Estación Biológica de Doñana, demostrando en estas mismas poblaciones la presencia de ARN vírico en la

cavidad orofaríngea de individuos con un índice de condición física normal, uno de los cuales pudo ser capturado sano un año después. El estudio en el año 2000 de una colonia de *Eptesicus isabellinus* residente en la Catedral de Sevilla, un año después de la declaración de un caso positivo de gran repercusión en los medios de comunicación por tratarse de un murciélago que había mordido a una guía turística mientras hacía su trabajo, permitió incluso detectar el virus en el cerebro de animales que habían sido capturados en vuelo. Estudios anatomopatológicos realizados en el Laboratorio Central de Sanidad Animal de Santa Fe, aquí en Granada, por quien luego procederá a dar contestación a este discurso, espero que con la debida indulgencia, el Dr Eduardo Ruíz Villamor, mostraron evidencias en uno de estos murciélagos de degeneración neuronal y gliosis moderada y ausencia de encefalitis severa tal y como hubiese cabido esperar. Finalmente, trabajos realizados por un grupo de la Universidad de Barcelona en colaboración con el Instituto Pasteur de París han encontrado anticuerpos del virus y aún ARN en pellets sanguíneos de múltiples especies de murciélagos y de forma singular en unas colonias de *Myotis myotis* en Mallorca donde incluso describen un modelo de circulación viral cíclico. Desafortunadamente, no aportan información de secuencias genómicas que permitan determinar las relaciones filogenéticas entre estas cepas y las asociadas a género *Eptesicus*, bien caracterizadas a nivel europeo e ibérico.

Pero como ya hemos visto a con anterioridad, el problema sanitario de la rabia viene asociado fundamentalmente al perro y España no es ni mucho menos la excepción a esta regla. España, en los años 40 del pasado siglo declaraba cientos de casos de rabia animal y en torno a 20-40 casos humanos anualmente, cifras que muestran la importancia de la rabia como problema sanitario en aquellos tiempos. Se trataba de rabia urbana con el perro como reservorio y principal vector. La lucha sostenida y tenaz contra la rabia a través del control de poblaciones de perros vagabundos y la vacunación de perros y gatos permitió su erradicación en el año 1966, durante el cual por primera vez no se declaró ningún caso. Sin embargo, nueve años después, en 1975, se declaró un brote en la provincia de Málaga que afectó a más de 120 animales, en su mayoría perros y que costó la vida a una persona, inexplicablemente un médico que rehusó completar el tratamiento de inmunoprofilaxis post-exposición después de haber sido mordido por su perro. El brote se dio por finalizado en 1978, aunque el diagnóstico de la enfermedad en dos zorros en 1977 hizo temer la declaración de una epizootia salvaje que hubiese sido mucho más difícil y costosa de controlar. Afortunadamente, la barrera de especie debió de impedirlo, siempre partiendo de la hipótesis de que el brote fuese provocado por una cepa canina norteafricana, extremo que nunca pudo ser comprobado ya que no quedan muestras de archivo de este brote. A partir de este momento se refuerza en España el sistema de vigilancia de rabia,

en virtud del cual se ha podido ir asegurando la ausencia de la enfermedad en todo el territorio, a excepción de Ceuta y Melilla, donde se producen casos importados desde Marruecos de forma regular, aunque con tendencia a la baja. El Laboratorio de Salud Pública de Málaga y en especial la Doctora Marina Muñoz Cervera, contribuyó durante muchos años a la labor de vigilancia en Ceuta y Melilla, además de a los citados trabajos pioneros de rabia en murciélagos. Estudios de Epidemiología Molecular que hemos realizado con las cepas importadas, muestran que la entrada se produce fundamentalmente desde los territorios circundantes y que, por razones desconocidas, las que se detectaban durante los años 80 y principios de los 90 parecen haberse extinguido en ambas ciudades, siendo reemplazadas por otras. En el año 2004 se diagnosticó en el Hospital de Ceuta un caso de rabia humana en un turista austriaco que había contraído la enfermedad en Marruecos en lo que supone el último caso de rabia humana declarado en España.

La situación de la rabia en España es, pues, peculiar dentro del contexto europeo. Nuestro principal reservorio de rabia de murciélagos se distribuye por el sur de España y el norte de África y el que es el más importante en Europa parece aquí más secundario. Además, nunca hemos estado afectados por la epizootia vulpina europea y nuestra principal amenaza de reintroducción viene del norte de África, con la que somos frontera clave de la unión Europea en materia de control de rabia, entre otros muchos asuntos.

8. ¿LO INEVITABLE?

Sabíamos que en el pasado habíamos sufrido un brote de rabia en la Península causado por un caso importado y también que, en los últimos años, varios casos de perros infectados adoptados e importados ilegalmente desde Marruecos habían atravesado la Península por carretera para acabar desarrollando los síntomas y producir alarma epidemiológica en Francia. ¿Sería alguna vez una ciudad española su destino?

Parecía probable y así finalmente ha sido. El día uno de junio de 2013 un perro agredía a varias personas en Toledo, incluyendo a un niño al que le produjo serias lesiones en la cara. El animal fue abatido por la policía y enviado al laboratorio para su análisis dando resultado positivo. En el momento de comunicar el caso a Sanidad Animal de Castilla la Mancha no constaban antecedentes de movimientos transfronterizos del animal que, además, había sido identificado con microchip y vacunado a primeros de diciembre de 2012. La situación pintaba aún peor de lo que era, ya que parecía un caso secundario. En el laboratorio nos pusimos a trabajar en la secuencia-

ción de la cepa para establecer su origen geográfico, mientras los servicios de Salud Pública y Salud Veterinaria de Castilla la Mancha se encargaban de ordenar el inicio inmediato de la inmunoprofilaxis post-exposición en las personas mordidas y realizar una investigación epidemiológica exhaustiva a fin de establecer el origen del caso y localizar los posibles contactos. El primer fruto de dicha investigación no tardó mucho en llegar y en una nueva entrevista realizada a los dueños del perro, estos confesaron haber viajado a Marruecos pocos días después de la vacunación, donde habían permanecido varios meses para entrar ilegalmente en España por Ceuta el 12 de abril de 2013 tras un intento fallido en Algeciras y no con uno, sino con tres perros. Tras ello, habían vuelto a su lugar de residencia en Cataluña, donde permanecieron hasta el 22 de mayo, cuando viajaron a Argés, un pueblo a 10 km de Toledo, donde el perro había empezado a manifestar un comportamiento extraño sobre el día 27, huyendo el 31 para aparecer al día siguiente en el centro de Toledo y agredir a cuatro niños y un adulto.

Los resultados de secuenciación confirmaban el origen marroquí de la cepa. De acuerdo al Plan de Contingencia contra la Rabia en Animales Domésticos en España una Comisión Técnica establecida al efecto, declaraba el nivel de alerta 1 y se activaban las correspondientes medidas de control. Asimismo, considerando el período de posible excreción de virus y los resultados de la investigación sobre los movimientos del animal durante dicho período, se establecieron áreas de restricción en una zona de 20 Km alrededor de Argés, cuatro términos municipales y un distrito de Barcelona en Cataluña y un término municipal en Aragón. Durante los seis meses que duró la alerta se investigaron 335 agresiones de animales sospechosos y 248 personas tuvieron que recibir inmunoprofilaxis post-exposición. No hubo que lamentar ningún caso de rabia humana y no se ha diagnosticado ningún caso animal secundario, por lo que en diciembre se daba por finalizada la alerta de nivel 1. Una vez más las fronteras habían sido permeables a un perro infectado por rabia, pero esta vez el sistema de vigilancia y respuesta puesto a prueba había sido el nuestro, en un escenario de los peores posibles ante la importación de un caso de rabia. Los dueños del animal pudieron exhibir documentación acreditativa de una correcta identificación y vacunación del animal en el momento de la agresión, lo cual podría haber hecho disminuir el nivel de sospecha; el animal había realizado movimientos por tres comunidades autónomas diferentes durante el periodo teórico de infectividad y finalmente, en plena fase aguda de la enfermedad, había realizado un desplazamiento de diez kilómetros solo y sin control durante casi 24 horas antes de ser abatido.

El número de contactos potenciales era, pues, muy alto y geográficamente disperso, lo cual revestía a la investigación y al control de una gran complejidad. Afortunadamente, el trabajo de muchos y muy buenos profesionales de ámbitos tan diferentes como la sanidad animal y veterinaria, los cuerpos y fuerzas de seguridad del Estado o la gestión ha logrado hacer malos los pronósticos iniciales que apuntaban a un episodio más largo y de peores consecuencias.

Debemos ser muy conscientes de que hemos sido afortunados y de que tenemos la obligación de analizar los errores que han podido hacer posible este episodio y las dificultades e imponderables que ha habido que ir venciendo para su resolución, de manera que se evite que vuelva a ocurrir y se disponga de los medios, las normas y los protocolos más optimizados posibles para el caso de que se repitiese. La profesión veterinaria e Instituciones como la que hoy nos acoge tienen mucho que aportar a esta labor.