

RABIA EN ESPAÑA: RAZONES PARA NO BAJAR LA GUARDIA

JUAN ECHEVARRÍA MAYO

Servicio de Microbiología Diagnóstico
Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III

La rabia es una enfermedad conocida desde muy antiguo y temida por sus gravísimas consecuencias. Se transmite desde la saliva del animal enfermo a través de una mordedura que inyecta directamente el virus en las terminaciones nerviosas de la piel, desde donde asciende por vía neuronal hasta sistema nervioso central, concentrándose de forma especial en ciertas partes como médula espinal, cerebelo, asta de Ammon e hipocampo y produciendo los síntomas clásicos, para luego extenderse de forma centrífuga hasta diversos órganos entre los que destacan las glándulas salivales por su papel en la transmisión de la enfermedad. Dependiendo de cuales hayan sido las zonas del cerebro más afectadas y de las variantes víricas implicadas, los síntomas finales pueden ser predominantemente paralíticos (rabia paralítica), delirantes (rabia furiosa) o, más raramente,

“Todas las personas cuyo ejercicio profesional implique el contacto con murciélagos deberían estar vacunadas contra la rabia”

no ir acompañados de los síntomas típicos que distinguen la rabia de las encefalitis clásicas producidas por virus convencionales. En cualquier caso, la mortalidad es prácticamente del 100% y no existe tratamiento efectivo una vez que se han manifestado los síntomas, quedando la profilaxis post-exposición a base de vacuna e inmunoglobulina específica como única pero efectiva alternativa terapéutica posible en la persona expuesta. La sustitución de las antiguas vacunas obtenidas en tejido nervioso, de dolorosa aplicación e importantes efectos secundarios, por otras inocuas y de más fácil administración procedentes de cultivos celulares, ha facilitado enormemente estas prácticas

terapéuticas. La vacuna administrada a perros en campañas masivas ha sido la base de la erradicación de la rabia urbana en los países desarrollados, habiéndose hecho grandes progresos en los últimos años en el control de la rabia salvaje en Europa y América del Norte mediante dispersión de vacunas orales atenuadas o recombinantes.

Una misma enfermedad producida por virus diferentes

Además del virus clásico de la rabia (RABV, serotipo 1, genotipo 1) se han descrito otros (ver tabla) que forman el género *Lyssavirus*. Según el criterio taxonómico, estos virus pueden considerarse completamente independientes o genotipos de una misma especie vírica. A efectos prácticos, cada uno de ellos tiene un grupo particular de especies animales que actúan de reservorio y una diferente distribución geográfica, generando una situación particular para cada uno de los continentes.

(Ver Tabla 1)

Los lisavirus se reparten en dos filogrupos diferentes, cuya importancia radica en que no existe inmunidad cruzada entre ellos. Así, las vacunas comerciales frente a RABV (filogrupo 2) no tienen efecto sobre los virus del filogrupo 1, es decir, sobre MOKV, LBV y WCBV que quedan como agentes víricos para los que no existe posibilidad de tratamiento efectivo. Afortunadamente, de ellas, solo



Toma de un hisopo faríngeo en un murciélago hortelano (*Eptesicus serotinus*) para posterior determinación de ARN vírico por PCR. Esta técnica permite investigar la presencia del virus en poblaciones naturales de murciélagos sin necesidad de sacrificar animales, permitiendo, además, el seguimiento anual de individuos identificados con anilla.

MOKV ha producido algún caso en seres humanos. De los virus del filogrupo 2, DUVV, EBLV1 y EBLV2 han producido algún caso de rabia humana, aunque, al igual que para MOKV, la casuística es excepcional e insignificante si la comparamos con la producida por el RABV que es responsable de unas 50.000 muertes anuales.

Rabia en carnívoros

La rabia en mamíferos diferentes de los quirópteros es producida por el RABV en todo el mundo y aunque este virus sea capaz de infectar a cualquier mamífero, únicamente los del orden *Carnivora* pueden actuar como reservorios. Únicamente se han comunicado algunos pocos casos de MOKV en África, cuyo reservorio natural parecen ser musarañas (Orden *Insectivora*). Existe una fuerte adaptación de las distintas cepas de RABV a las especies que infectan, de manera que se establecen barreras de transmisión inter-específicas. Por ello, **debemos distinguir las llamadas “salpicaduras” (del inglés *spill over*) o transmisiones ocasionales de cepas asociadas a una especie de reservorio a otra especie animal en la que no se produce adaptación y por tanto, no se establece una circulación continuada, resultando en una vía muerta epidemiológica.** Los casos humanos de rabia constituyen un típico ejemplo. Eventualmente, uno de estos episodios puede fructificar en una adaptación o “salto específico” apareciendo un nuevo reservorio y un nuevo ciclo epidemiológico. Mientras que las “salpicaduras” son hechos relativamente frecuentes y poco trascendentes, los “saltos específicos” son muy

“El riesgo de sufrir una importación de rabia en España, especialmente desde el Norte de África, es real y creciente”

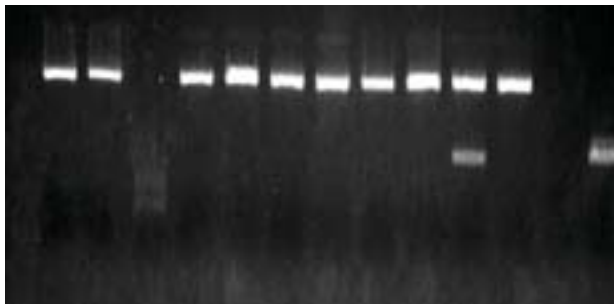


Foto figure 2: Ensayo de detección de ARN vírico por PCR en cerebros de animales sospechosos. Carriles 12 y 13, controles negativo y positivo (sin control interno); carril 10, muestra positiva; carriles 1, 2, 4-9, 11, muestras negativas; carril 3, muestra con resultado indeterminado ya que la ausencia de banda de control interno revela que las condiciones de amplificación no fueron correctas probablemente por presencia en la muestra de inhibidores inespecíficos de ADN polimerasa.

infrecuentes y suelen ser causa de nuevas epizootias como la actual de rabia vulpina en Europa (ver más adelante).

En una misma región geográfica puede darse un ciclo urbano cuyo reservorio es siempre el perro y uno o varios ciclos salvajes cuyos reservorios varían según la fauna de cada área biogeográfica. Los gatos y otros animales domésticos distintos del perro pueden resultar infectados por RABV, e incluso producir algún caso secundario y transmitir la enfermedad al hombre, pero no son capaces de establecer cadenas epidemiológicas efectivas capaces de mantener la circulación del virus a través de un proceso de adaptación, es decir, no son reservorios.

Rabia en murciélagos

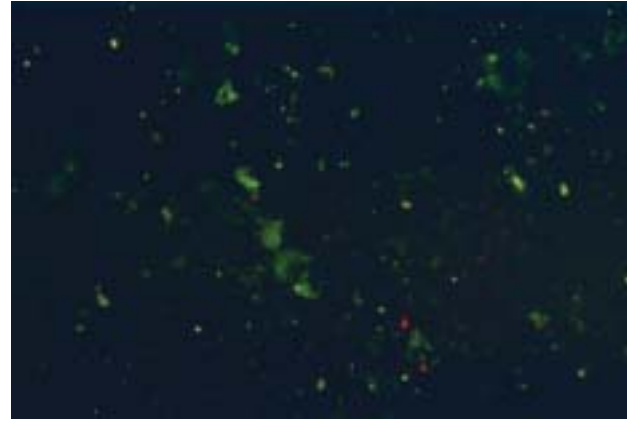
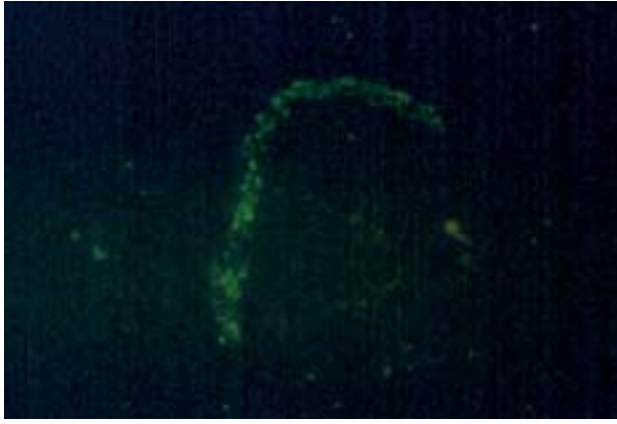
La historia natural, epidemiología y etiología de la rabia de murciélagos es diferente en cada continente. En América los quirópteros están infectados por RABV, aunque los estudios de epidemiología molecular muestran diferencias con las cepas de carnívoros. En otros continentes la rabia de murciélagos corre a cargo de otros lisavirus diferentes de RABV: en África LBV y DUVV, en Europa EBLV1 y EBLV2 y en Oceanía, el ABLV. Un estudio serológico reciente sugiere la presencia de ABLV en murciélagos de cueva (*Miniopterus schreibersii*) filipinos. Más recientemente, han sido descubiertos cuatro nuevos lisavirus de murciélagos en Asia Central (ver tabla). **Todos ellos, excepto Irkut, han sido**

Tabla: Distribución geográfica y ciclo epidemiológico asociado a las diferentes especies de lisavirus productores de rabia

	CARNÍVOROS	QUIRÓPTEROS
ÁFRICA	RABV*, MOKV*	LBV,DUVV*
AMÉRICA	RABV*	RABV*
ASIA	RABV*	ARAVAN, KHUJAND IRKUT, WCBV, ¿ABLV?
EUROPA	RABV*	EBLV1*, EBLV2*
OCEANÍA	LIBRE	ABLV*

RABV: Virus de la rabia (genotipo1), LBV: Virus Lagos Bat (genotipo 2), MOKV: Virus Mokola (genotipo 3), DUVV: Virus Duvenhage (genotipo 4), EBLV1:Virus Europeo de Murciélago tipo1 (genotipo 5); EBLV2: Virus Europeo de Murciélago tipo 2 (genotipo 6), ABLV: Virus Australiano de Murciélago (genotipo 7), WCBV. Virus de Murciélago del Cáucaso Occidental. Los virus con asterisco han producido casos de rabia humana.





*Cerebro de perro positivo por inmunofluorescencia:
Izquierda: Típico patrón en noche estrellada. Derecha: detalle de un axón infectado*

encontrados en especies de murciélagos presentes en la Península Ibérica, aunque hasta la fecha ninguno de estos cuatro virus ha causado casos de rabia humana.

Como podemos observar, la biodiversidad de los lisavirus es mucho mayor entre los quirópteros que en cualquier otro grupo zoológico. Además, la infección en el murciélago suele tener una expresión clínica leve o incluso asintomática, a diferencia de lo que ocurre en otros mamíferos que mueren tras la infección a causa de su peor adaptación al virus. Por todo ello, se cree que los lisavirus infectan a los murciélagos desde tiempos remotos, habiendo saltado el RABV a otros grupos de mamíferos en tiempos históricos recientes.

Conexión epidemiológica entre la rabia de murciélagos y rabia de carnívoros

El único continente donde el mismo virus es responsable de ambos ciclos es América. Además, en las zonas tropicales de este continente existen murciélagos hematófagos cuyos hábitos alimenticios hacen que se produzca una interacción frecuente y habitual entre estos vampiros y otros mamíferos resultando en un problema grave para la salud pública y la ganadería. El resto de los quirópteros tienen hábitos insectívoros o frugívoros y apenas interactúan con otros mamíferos, ya que, además, son presas poco accesibles para los carnívoros, incapaces de volar. En Europa sólo se conocen dos casos de infecciones por EBLV1 en mamíferos “terrestres” distintos del hombre, tres ovejas en 1998 en Dinamarca y una marta en Alemania en el año 2001, en contraste con EEUU y Canadá, donde no solo se han encontrado muchos más animales “terrestres” infectados por cepas de murciélago, sino que los casos de rabia humana por estas mismas cepas son mucho más frecuentes. Esta mayor casuística

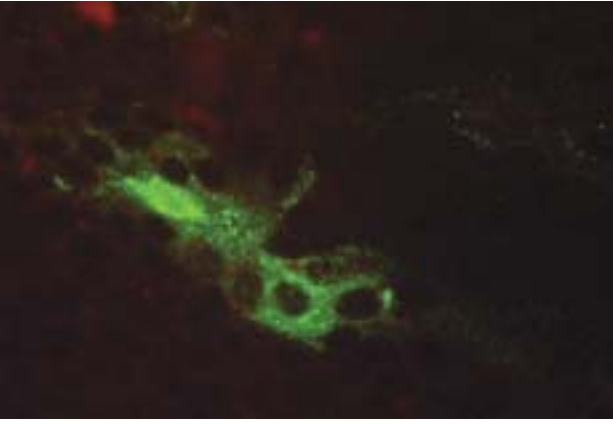
que presenta América del Norte en relación a Europa, se achaca a una probable mejor transmisibilidad de RABV a especies diferentes de quirópteros y nos muestra que **no debemos extrapolar las conclusiones de estudios realizados en EEUU y Canadá a Europa.**

Pese a que algunos trabajos de investigación cuestionan la efectividad de las vacunas comerciales, todas ellas derivadas de RABV, frente a EBLV1 y EBLV2, lo cierto es que se han producido más de setecientas mordeduras por murciélagos infectados que fueron tratadas mediante estos preparados sin que se haya producido ningún caso de rabia humana, ya que en ninguno de los cuatro casos de rabia humana por EBLV1 y EBLV2 hubo profilaxis post-exposición.

Rabia en Europa

La rabia urbana, con el perro como principal reservorio, ha sido la forma epidemiológica dominante a lo largo de casi toda su historia. La vacuna surgió como una herramienta de enorme eficacia que permitió reducirla hasta su práctica eliminación en las primeras décadas del siglo XX. Sin embargo, en 1939 se produjo un “salto específico” de perro a zorro que dio lugar a una epizootia de rabia salvaje que actualmente continúa. Desde su inició en la frontera ruso-polaca, se ha ido extendiendo progresivamente alcanzando su máxima incidencia y extensión geográfica en 1984 con 23.625 casos animales declarados y el oeste de Francia afectado. A partir de esta fecha comenzó a retroceder poco a poco estabilizándose en 1992 en cifras que oscilan entre 5.000 y 11.000 restringidas a los países del este. Aunque hay muchas especies animales susceptibles, el zorro rojo (*Vulpes vulpes*) es el único reservorio y el que mantiene el virus en la naturaleza. La vacunación de zorros mediante la

“Es imprescindible mantener tanto la vacunación obligatoria de los animales domésticos como la vigilancia epidemiológica”



Aislamiento de virus. Cultivo celular infectado. Obsérvase la distribución citoplásmica del virus.

dispersión de vacunas atenuadas en señuelos ha sido el arma que ha permitido su control en Europa occidental. Resulta, sin embargo, inquietante el aumento en los últimos años de la declaración de casos en perro-mapache, cánido naturalizado en Europa septentrional tras su introducción para peletería, ya que parece sugerir la posibilidad de emergencia de un nuevo ciclo salvaje. En cualquier caso, el perro-mapache es una especie de climas fríos que difícilmente podría alcanzar los países meridionales.

En el 95% de los casos de mordeduras por murciélagos infectados, la especie implicada fue el murciélago hortelano (*Eptesicus serotinus*) y el virus EBLV1. Todos los pocos casos restantes menos uno correspondieron a dos especies de murciélagos de ribera (*Myotis daubentonii*, *M. dasycneme*) infectados por EBLV2. Esta diferencia en la casuística se debe a que el murciélago hortelano ocupa con mucha frecuencia viviendas mientras que los murciélagos de ribera suelen vivir fuera de los núcleos urbanos y nos muestra que los datos obtenidos por vigilancia pasiva podrían no reflejar adecuadamente la naturaleza de los reservorios naturales de los virus, al estar sesgados hacia las especies más antropófilas. De hecho, en un reciente estudio de vigilancia activa en colonias de campo de otras especies diferentes de *Eptesicus serotinus* se ha encontrado EBLV1. Dos de los cuatro casos conocidos de rabia humana por estos virus fueron producidos por EBLV1 y otros dos por EBLV2, ambos últimos en zoólogos manipuladores de murciélagos.

Rabia en España

La Península Ibérica y las Islas están libres de rabia terrestre desde 1966, aunque la presencia de la misma en Europa y, sobre todo, en Marruecos nos sitúa en una posición de amenaza cons-

tante de importación de casos, tal y como ocurrió en la provincia de Málaga, donde se inició un brote en 1975 que no finalizó hasta 1978 con un total de 122 animales diagnosticados como infectados y un caso de rabia humana. El brote fue urbano (perros y gatos), aunque en 1977, cuando ya se le creía controlado, se detectaron dos zorros infectados, lo cual hizo temer por el comienzo de una epizootia salvaje de difícil control. Afortunadamente, no hubo más casos y en 1979 se declaró el brote extinguido. Desde entonces solo Ceuta y Melilla declaran regularmente casos de rabia. Se baraja como hipótesis más probable sobre origen este brote la importación desde el Norte de África de un perro infectado.

Desde 1979 solo se han declarado en la Península casos de rabia por EBLV1, en murciélagos del sur y del este. Seis de ellos habían mordido a alguna persona (Valencia 1987, Granada 1987, 1994, Sevilla 1999, Murcia 1999, 2002). En todos los casos suficientemente caracterizados la especie de murciélago implicada fue *Eptesicus serotinus*. Además se ha detectado EBLV1 durante el transcurso de dos estudios de campo sobre rabia de murciélagos en esta misma especie en Sevilla y Huelva entre 1989 y 2004., aunque un estudio reciente al que ya hemos hecho mención muestra EBLV1 en otras especies de murciélagos en Aragón e Islas Baleares.

Diagnóstico de la rabia

El diagnóstico de la infección se realiza habitualmente en el encéfalo del animal agresor mediante técnicas de inmunofluorescencia directa apoyadas en pruebas biológicas confirmatorias de inoculación en ratón lactante y aislamiento en cultivo celular, así como en la detección de ARN vírico por PCR. Además, las técnicas de secuenciación de genomas no solo permiten identificar el lisavirus en cuestión, sino también establecer su procedencia geográfica. La muestra a enviar al laboratorio es el encéfalo del animal en solución salina-glicerina al 50% evitando la congelación.

El último RD 1940/2004 de 27 de septiembre (BOE 1 octubre de 2004) sobre vigilancia de zoonosis y agentes zoonóticos establece que la vigilancia de la rabia es responsabilidad de los órganos competentes de las comunidades autónomas y, en el ámbito de la Administración General del Estado del Ministerio de Sanidad y Consumo, designando como Laboratorio Nacional de Referencia al Centro Nacional de Microbiología. Las Comunidades Autónomas de Valencia y Andalucía cuentan con laboratorios primarios propios, prestando esta última también servicio a Ceuta y Melilla, actuando el Centro Nacio-

“Este año se ha dado el caso de un perro infectado que atravesó la península en coche hasta llegar a Francia, donde creó una situación de alarma sanitaria”

nal de Microbiología como laboratorio primario para el resto del territorio del Estado.

Previsiones de futuro sobre la rabia terrestre en España

Mientras la rabia siga siendo endémica en Marruecos, es muy difícil, sino imposible, evitar el paso de animales infectados a Ceuta y Melilla. La posibilidad de importación de casos a la Península parece haberse elevado en los últimos años debido al enorme

aumento del flujo de personas a través del Estrecho de Gibraltar. Este año se produjo el paso ilegal a través de la frontera de un perro infectado que atravesó en coche la Península Ibérica hasta Francia, donde se manifestaron los síntomas generando una situación de alarma que trascendió a los medios de comunicación y que bien podría haberse producido en España si este hubiese sido el destino final de las personas responsables del suceso. Por otra parte, la libre circulación de personas a través de las fronteras de la Unión Europea podría facilitar la importación de algún animal infectado desde alguno de los países que actualmente continúan presentando epizootia salvaje y que, en consecuencia, son aun susceptibles de sufrir transmisiones esporádicas a animales domésticos, aunque conviene recordar que la rabia vulpina en Europa está en retroceso.

La rabia de murciélagos es endémica en España, aunque no comporta riesgo de reintroducción de rabia en perros y otros animales carnívoros. Los murciélagos son especies protegidas por la normativa comunitaria y las campañas de información necesarias para poner en conocimiento de la población que debe evitarse su manipulación y que ha de acudir al médico si se produce una mordedu-

“Mientras la rabia siga siendo endémica en Marruecos, es muy difícil, si no imposible, evitar el paso de animales infectados a Ceuta y Melilla”

ra, deben hacerse transmitiendo al mismo tiempo que se trata de animales beneficiosos para la salud, pues contribuyen al control natural de las poblaciones de insectos reduciendo el uso de pesticidas. La vigilancia activa de la rabia de murciélagos exige la colaboración estrecha entre zoólogos y profesionales sanitarios, lo cual solo es posible a través de un compromiso mutuo y recíproco con la Salud Pública y la Conservación, que incluye, entre otras cosas, ser muy riguroso en el manejo de la información y muy especialmente no

mezclar el problema de la rabia canina con el de la rabia en murciélagos. Todos las personas cuyo ejercicio profesional implique el contacto con murciélagos deberían estar vacunadas contra la rabia.

En conclusión, el riesgo de sufrir una importación de rabia en España, especialmente desde el Norte de África, es real y creciente y debemos estar preparados para que un previsible episodio de estas características no desencadene un brote como el que se declaró en Málaga en 1975. Para ello es imprescindible mantener, tanto la vacunación obligatoria de animales domésticos como la vigilancia epidemiológica, siendo el profesional veterinario un protagonista de primera línea para ambas actuaciones sanitarias.

Ante cualquier sospecha de rabia en un animal, el veterinario debe contactar con las autoridades sanitarias de su Comunidad Autónoma, que se encargarán tanto de organizar la observación del animal y en su caso del envío de muestras al laboratorio, como de derivar a las personas expuestas a los servicios sanitarios. Mientras esto se hace, si el animal ha muerto, debe de mantenerse refrigerado evitando la congelación y el tratamiento con fijadores histológicos como el formol.