



Amigos o enemigos. Murciélagos en el origen y emergencia de zoonosis, con referencia particular a la rabia

Friends or enemies. Bats in the origin and emergence of the zoonoses, with special reference to rabie disease

DR. D. ELIAS F. RODRÍGUEZ FERRIS

Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León

Catedrático de Sanidad Animal (Microbiología e Inmunología). Facultad de Veterinaria (Universidad de León). Campus de Vegazana. 987291297.

ef.ferri@unileon.es

ORCID: <https://orcid.org/xxx>.

Cómo citar /How to cite: Rodríguez Ferris, Elias F. (2020). *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, 56: 79-106. DOI: <https://doi.org/10.24197/aramcv.56.2020.79-106>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](#). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](#).

Resumen: Los murciélagos forman uno de los órdenes (orden Chiroptera) con mayor número de especies, solo superados por los roedores (orden Rodentia). A sus características singulares de capacidad de vuelo, nocturnos, ecolocación o hábitos alimentarios diversos (insectos, pequeños animales, fruta o sangre) unen otras, como su longevidad y la condición de reservorios asintomáticos de patógenos humanos, especialmente de virus ARN, que han sido la causa de graves epidemias. En ellas el virus en cuestión permanece en un estado persistente resultado de la coincidencia de una modulación de las defensas antivirales propias, control de la inflamación y de la respuesta inmunitaria, en un equilibrio, que cuando se altera, propician condiciones favorables al salto de la barrera de especie y la emergencia de zoonosis. En la rabia, producida por de *Lyssavirus*, 16 de las 18 especies descritas hasta la fecha (2 pendientes de aceptación) han sido aisladas de murciélagos, ahora agrupadas en 3 Filogrupos. De muchas de éstas se han derivado saltos de especie y casos humanos letales. El interés de los murciélagos es creciente respecto de la rabia y en Europa ya se han descrito 5 especies de *Lyssavirus* de este origen, en particular los denominados EBLV-1 y EBLV-2, que han producido casos humanos y despertado un gran interés por la vigilancia. Suma, además, que las vacunas humanas disponibles, elaboradas con cepas derivadas de la especie clásica RABV, no son eficaces más que en el Filogrupo 1 de pertenencia. Todas las administraciones han preparado planes de contingencia y guías de uso con recomendaciones.

Palabras clave: *Lyssavirus*, rabia, murciélagos, persistencia, emergencia

Abstract: The bats constitute one of the orders (Chiroptera order) with the largest number of species, only surpassed by rodents (Rodentia order). To its unique characteristics of flight capacity, nocturnal, echolocation or diverse eating habits (insects, small animals, fruit or blood) they unite others, such as their longevity and the condition of asymptomatic reservoirs of human pathogens, specially of RNA viruses, which have been the cause of serious epidemics. In them, the virus in question remains in a persistent state resulting from the coincidence of a modulation of its own antiviral defenses, inflammation control and the immune response, in a balance that, when altered, it provides conditions favorable to the jump of the species barrier and the emergence of zoonosis. In the rabies, caused by *Lyssavirus*, 16 of the 18 species described to date (2 pending acceptance) have been isolated from bats, now grouped into 3 Filogroups. Many of these have resulted in species leaps and lethal human cases. The interest of bats is growing with respect to rabies and in Europe 5 *Lyssavirus* species of this origin have already been described, in particular the so-called EBLV-1 and EBLV-2, which have produced human cases and aroused great interest in the surveillance. It also adds that the available human vaccines, elaborated with strains derived from the classic species RABV, are only effective in Filogroup 1 of membership. All administrations have prepared contingency plans and usage guides with recommendations.

Keywords: *Lyssavirus*, Rage, Bats, persistence, emergency.

INTRODUCCIÓN. MURCIÉLAGOS

Como ha sido señalado por algunos ⁽¹⁾, mucho antes de que los humanos dejaran vestigios de su existencia hace unos 2,5 millones de años, los murciélagos ya poblaban los bosques que, según parece, representó su ubicación ancestral desde la que, como consecuencia de los cambios ambientales, se fueron adaptando y difundiendo hacia otros lugares y territorios, ocupando una amplia variedad de nichos ecológicos en los que evolucionaron organizando su propia historia. Tal vez los primeros encuentros con el ser humano pudieron producirse como consecuencia del abastecimiento de alimentos, mediante la caza o la recogida de frutos, en zonas pobladas por aquellos, incluso al compartir refugio en las cuevas que servían de cobijo a los humanos.

Como quiera que sea, estos singulares seres, mamíferos voladores, han despertado siempre la curiosidad, cuanto menos, sino una cierta fascinación, por las distintas civilizaciones. La mitología griega introdujo figuras monstruosas, como las harpías, seres con cuerpo de mujer y alas de murciélago enviadas por Zeus para mortificar a Fineo, rey de Tracia, como castigo por haber divulgado secretos de los dioses del Olimpo. Las harpías eran tres hermanas, hijas de Electra y Taumante y a su vez, hermanas de Iris y Arce, que robaban continuamente la

comida de Fineo hasta que la llegada de Jasón, que había sido educado con Quirón, logró ahuyentarlas. En justo agradecimiento Fineo le reveló a Jasón y sus argonautas el camino para búsqueda del vellocino de oro (2).

En Roma, la figura de la Estinge (3), representa también un animal en forma de pájaro, con alas de murciélago, con cuatro patas dotadas de garras y capacidad de vuelo, provisto de un largo pico con el que chupaba la sangre de sus víctimas. Aristóteles se refiere a los murciélagos sin concretar su naturaleza, dudando sobre la condición de ave y Plinio el Viejo, les considera pájaros, una acepción muy común hasta la baja Edad Media (4), no faltando quien les ha considerado, también, animales intermedios entre aves y mamíferos (5). Precisamente, Esopo (VI a V a.C.) reconocido fabulista griego, escribió algunas fábulas, después reproducidas por fabulistas modernos, sobre el protagonismo del murciélago y la comadreja, cuya moraleja se sitúa en el valor de la adaptación a las circunstancias como instrumento de supervivencia y, en esta línea, puede inscribirse también, la creencia extendida entre los griegos de su inteligencia, al ser capaz de volar de noche sin tropezar con obstáculos (6).

En Egipto se consideraba su uso medicinal previniendo frente a las fuerzas del mal, causa de problemas dentales, de los ojos o la caída del pelo. En multitud de edificios religiosos y de otros usos civiles, durante la Edad Media, se disponían esculturas en piedra de gárgolas, igualmente de criaturas voladoras, monstruos imaginarios dotados de alas de murciélago, cuernos frontales cortos y piel dura, que mimetizaba el entorno y se camuflaban en las paredes externas de los edificios. Esta filosofía, como se ve, resume la figura del mal personificada en un ser diabólico que de una u otra forma representa el miedo, probablemente justificado por sus hábitos nocturnos, figuras faciales parecidas a los roedores, su capacidad de vuelo y lo siniestro de sus refugios.

No menos importantes son las referencias a la mitología americana de la época precolombina, a la que aluden los petroglifos encontrados en Honduras, que representan la cabeza de un murciélago de “nariz de lanza” (*Phyllostomus discolor*), típico de los actuales bosques de Centroamérica y del norte de América del Sur. Hoy se sabe que, en aquella época, los mayas adoraban un dios murciélago-vampiro, del

inframundo, con sirvientes chupadores de sangre, que podían convertirse voluntariamente en murciélagos (7).¹

Historia Natural y Biología

Los murciélagos están incluidos en el orden Chiroptera, que comprende alrededor de 1.250 especies (unas 30-35 han sido catalogadas en la península Ibérica) (8), distribuidas en los Subórdenes Megachiroptera, que se caracterizan por su gran tamaño y por alimentarse de frutas (murciélagos frugívoros), y los Microchiroptera, integrados principalmente por murciélagos insectívoros, que hacen uso de un sistema de ecolocación. Los primeros forman la familia Pteropodidae, integrada por más de 40 géneros, entre los que destacan algunos como Pteropus, Rousettus, Eidolon, y otros, en los que es notable su tamaño y su movilidad, recorriendo distancias que superan los cien kilómetros, migraciones que tienen como propósito, aunque no solo, la búsqueda de alimento. Los Microchiroptera incluyen dieciocho familias y más de 130 géneros de murciélagos insectívoros, principalmente, aunque algunos también, se alimentan de pájaros, lagartijas, ranas, peces o sangre (murciélagos hematófagos o vampiros) (9). En su conjunto representan por encima del 20% del total de mamíferos, solo por detrás de los roedores, como señalamos.

La alimentación es, aparte del tamaño, un criterio de la biología de estos mamíferos, de gran interés e importancia. Como ya hemos señalado, una primera división en insectívoros y frugívoros, diferencia grosso modo a la mayoría de estos seres, pero de un modo más preciso, podríamos matizar hasta seis grupos de murciélagos por el tipo de dieta: En primer lugar, los frugívoros o fructívoros o murciélagos de la fruta, principalmente Megachiropteros. Localizan la fruta madura que constituye su dieta, mediante el olor, al que son extraordinariamente

¹ La fábula del murciélago y la comadreja relata la caída de un murciélago, que fue capturado por una comadreja y viéndose en peligro imploró a ésta que le soltase, pero el animal negó tal posibilidad aludiendo a que de natural era enemiga de los pájaros. El murciélago vio la salvación diciendo que él no era un pájaro, sino un ratón. Como quiera que el murciélago volvió a caer apresado por una segunda comadreja que le dijo que ella odiaba a los ratones, el murciélago le contestó ahora que él no era un ratón, sino un pájaro, librándose nuevamente de ser comido por la comadreja. En otra de sus fábulas, se refiere a las aves nocturnas como los murciélagos o las lechuzas, que huyen de la luz del día para ocultarse, por su responsabilidad en la comisión de delitos.

sensibles. Se considera que son contribuyentes importantes para la reforestación natural de los bosques donde habitan, pues las semillas de los frutos que ingieren son eliminadas después, biológicamente útiles, a través de las heces, que dispersan en vuelo o durante el reposo en los árboles. Un segundo grupo de murciélagos, de pequeño tamaño, se alimentan de néctar siendo importantes polinizadores. Utilizando sus lenguas, largas y táctiles, recogen néctar y polen de flores de apertura nocturna, a las que localizan tanto por el aroma que desprenden como su percepción visual directa.²

El grupo más numeroso de murciélagos, que alcanza cifras superiores a las 600 especies, son insectívoros, alimentándose de insectos que capturan durante el vuelo, en la tierra o en el agua. Estos animales disponen de un excelente sistema de ecolocación o biosonar, que les permite localizar la posición de sus presas u objetos en su camino, mediante la emisión de ondas sonoras y la recepción de su eco, pudiendo así cazar y desplazarse en la oscuridad.

Adaptaciones en la anatomía de la laringe y orejas, están concebidas con ese propósito, moviendo las últimas tan rápido que generan cambios Doppler de alrededor de 350 Hz, suficientes para detectar insectos u obstáculos en su camino. En un experimento sobre un artilugio de silicona flexible que reproducía el pabellón auricular de un murciélago insectívoro, los investigadores midieron el movimiento con cámaras de alta velocidad y dedujeron que velocidades y direcciones podían alinearse para producir cambios Doppler, con patrones que podían utilizarse para indicar la dirección en la que se encontraba un objeto (10). Este sistema permite a los murciélagos que lo poseen (los Megachiroptera carecen de él), incluso, anticiparse a la trayectoria de sus

² En acústica, el denominado efecto o cambio Doppler, funciona de forma similar, permitiendo localizar la fuente de un sonido en movimiento como consecuencia de los cambios que se suceden en la frecuencia de las ondas. Mediante este efecto, se puede saber si una ambulancia o vehículo policial, se encuentra cerca o lejos del observador, pues cuando el vehículo en cuestión está próximo, las ondas sonoras de la sirena se comprimen, mientras que cuando se aleja, las ondas se dilatan y el tono sonoro disminuye

presas al localizar sus propios sonidos y en algunas especies el sistema es, además, adaptable, pudiendo reducir la intensidad de sus pulsos sonoros salientes, produciendo señales de alta frecuencia que no son detectadas por los insectos.

Algunos murciélagos son carnívoros y se alimentan de pequeñas presas de vertebrados, incluyendo ranas (algunos Phyllostomidos, pueden diferenciar, por su sonido al croar, las que son venenosas de las que no lo son), roedores, pequeños pájaros u otros murciélagos, por lo general más pequeños. Existen, también, murciélagos piscívoros o pescadores, generalmente noctilionidos (familia Noctilionidae) con solo dos especies (*Noctilio leporinus* y *N. albiventris*). Disponen también de ecolocación, detectando las ondas en la superficie del agua y llegan a capturar presas de cierto tamaño (hasta 12 cm e incluso más). Por último, los murciélagos hematófagos (o vampiros), cuyo ámbito geográfico está limitado a América Central y del Sur, como ya hemos indicado, alimentándose por lo general de sangre de bovinos domésticos. Estos animales poseen una vista excelente y, además, termosensible, lo que les permite seleccionar sus presas entre aquellas que presentan áreas de piel con abundantes capilares, que se hacen evidentes al calor de los rayos del sol. Producen en los animales pequeñas incisiones indoloras y mantienen el flujo de la sangre a consecuencia de un anticoagulante natural presente en su saliva; además, se ha señalado, que marcan sus extracciones, lo que les permite volver a extraer sangre en los mismos animales y, con el fin de aligerar el cuerpo para facilitar el vuelo después de la sangría, al comienzo del proceso, orinan ⁽¹¹⁾.

Migración

Muchos murciélagos frugívoros, como sucede con especies asiáticas, africanas o australianas (zorros voladores), especialmente en la época de reproducción y también en búsqueda de alimento, son extraordinariamente móviles, siendo capaces de cubrir distancias superiores a los cien kilómetros en una sola noche, por lo general, en éstos, en grupos numerosos de individuos. Por su parte, el pequeño murciélago mejicano de cola libre (*Tadarida brasiliensis*), muy abundante en el Estado de Texas, en EE.UU., que también migra hibernando en cuevas en México, regresa al norte en primavera, pudiendo ascender a alturas de 3.000 m y más, aprovechando el viento de cola, lo que les permite recorrer grandes distancias a velocidades de hasta 100 km/hora.

Como se ha señalado, los murciélagos hibernan manteniendo la respiración, pero reduciendo sus pulsaciones y la temperatura corporal.

Para descansar, los murciélagos se cuelgan al revés de salientes de cuevas, puentes, construcciones o ramas de árboles, según la especie de que se trate. Los posaderos pueden albergar unos pocos animales o, centenares, o miles (incluso de mezcla de especies). Los zorros voladores (Pterópodos australianos, principalmente) forman grandes perchas comunales en las ramas de los árboles, de los que desprenden las hojas para mejorar su visibilidad o, todo lo contrario, se acomodan doblando las hojas grandes para protegerse de la lluvia, los predadores o los insectos.

Reproducción

Los murciélagos suelen alcanzar la madurez sexual al año, o entre 1 y 2 años y, solo algunas especies se retrasan a los 2 años e incluso algunos pueden llegar infértiles a los 5 años. Los apareamientos se suelen producir en primavera, al salir de la hibernación (aunque también se han descrito cópulas durante la hibernación), cuando las condiciones climáticas y la alimentación son más favorables. Las hembras de algunas especies, si la cópula se produce en condiciones no óptimas de ambiente y alimento, pueden guardar reservas de esperma para cuando las condiciones son favorables, en cuyo caso se produce la ovulación, así que la fertilización de los óvulos y el comienzo de la gestación puede estar manejado por ellas, pudiendo retrasarse semanas o meses, asegurando de este modo mejores posibilidades para el nacimiento de las crías, como ocurre en *Myotis volans*, que se aparea en invierno pero no se fertiliza hasta la primavera (12). El tiempo de gestación es, también, muy variable, según la especie, oscilando entre 40 días y hasta 10 meses, según la especie. El parto se produce con la hembra colgada boca abajo, quedando la cría agarrada por la madre con las alas, hasta que se cuelga de la mama y comienza la lactación, que se puede prolongar dos meses o más, tiempo en que la madre transporta a la cría colgada del vientre o en la espalda, hasta que son autónomas, en razón inversa a la envergadura, 4 meses en las especies de Megachiroptera y la mitad en Microchiroptera.

La mayoría de las especies producen una cría al año, que rápidamente es autónoma. La época de partos es variable en función de las condiciones climáticas, la biogeografía, incluso en la tasa de

fertilidad, hasta el punto de que en las zonas tropicales puede producirse más de un parto anual en dependencia de la abundancia de alimento y el clima. En general, los murciélagos se consideran uno de los grupos de vertebrados de mayor valor ecológico.

Algunos caracteres singulares

Además de cuanto se refiere a la fisiología de su respuesta inmunitaria, existen importantes caracteres, muchos de ellos singulares, que marcan grandes diferencias con otros mamíferos. Uno de ellos, la ecolocación, ya ha sido referido antes. Otro carácter que, también llama la atención de los naturalistas y científicos, es su extraordinaria longevidad que puede llegar a los 35 años y más, lo que, en términos comparados a roedores de su tamaño y peso, supone multiplicar por diez la esperanza de vida de aquellos. Al lado de todo esto, las elevadas tasas metabólicas derivadas del elevado coste energético que exige la capacidad de vuelo, han de ser compensadas con la ingesta que, llega a suponer en una sola noche, varias veces su peso.

Son mamíferos gregarios que viven en grandes colonias, en ocasiones de miles (incluso millones) de individuos, en oquedades naturales, cuevas, túneles, construcciones abandonadas, árboles quemados o en huecos de los mismos, distribuyéndose, como ya se ha dicho, por todo el mundo. La condición de insectívoros de los grupos más abundantes, unidos a otros beneficios, hace que se les considere uno de los grupos de vertebrados con mayor valor ecológico (13).

Efectos positivos de los murciélagos

Suman aspectos tan diversos como el atractivo turístico, lo que ha sido denominado “ecoturismo”, como sucede en el caso de la capital del Estado americano de Texas, Austin, donde una colonia numerosísima que anida en los bajos de los arcos del puente del Congreso, entre las vigas de hormigón, sobre el río Colorado, constituye lo que se reconoce como la comunidad urbana de murciélagos más numerosa del mundo, millones de individuos de la especie *Tadarida brasiliensis* o murciélago de cola libre mexicano (la cola sobresale unos 2 cm de la membrana que une las extremidades posteriores) o murciélago guanero, que migran desde México, donde hibernan, hacia esa zona americana donde permanecen de marzo a octubre, recogiendo durante el día y desde donde emergen en

auténticas oleadas al atardecer estival, proporcionando un espectáculo único que atrae a miles de visitantes, lo que representa un atractivo turístico de primer orden, además de un componente imprescindible de la agricultura de aquel Estado, sobre todo al Sur de Austin, a lo largo del río.

En muchos pueblos y civilizaciones antiguas y no tanto, los murciélagos se han identificado con sentimientos positivos, suerte, felicidad, incluso auténticos talismanes. Se dice que, en Tonga, el archipiélago polinésico que incluye más de cien islas, estos animales son sagrados y se consideran la manifestación visible del alma. En la cultura Moche, que se extendió a lo largo de la cuenca del río de la misma denominación en el actual Perú, entre los siglos II y IV, los murciélagos eran animales admirados, habitualmente representados en sus objetos de cerámica.

Con carácter general, aunque ya nos hemos referido a ello de forma indirecta, la aptitud positiva de más importancia respecto de los murciélagos insectívoros es, precisamente, su condición de insecticida biológico, a los que se considera claves en la capacidad de controlar todo tipo de insectos y, sobre todo, insectos-plaga con manifestaciones como la que acabamos de recoger respecto del murciélago de cola libre mexicano.

Debe considerarse, también, pese al riesgo que ello supone, el componente alimenticio en la dieta de muchos pueblos de África y Asia, tal como se puede ver con frecuencia en las imágenes y relatos culinarios de aquellas regiones, al lado de su participación en el concepto de “bushmeat”, que ha entrado a formar parte de recetas no exentas de cierto esnobismo y que junto a la situación anterior, ya pusieron de manifiesto su importancia en la emergencia de procesos como el VIH o el Ébola y, ahora, también lo han hecho en la posible emergencia animal de la pandemia de coronavirus SARS-CoV-2.

En algunos lugares donde la abundancia de murciélagos que asientan en cuevas accesibles para el ser humano, con igual consideración respecto al riesgo, se aprovecha como fertilizante el guano (el acúmulo fresco de heces de estos animales, con niveles de nitrógeno comparables a los de las aves marinas), especialmente recomendado en la denominada agricultura orgánica o ecológica, que en algunos lugares (Madagascar, por ejemplo, donde se comercializa GuanoMad) representa una fuente importante de ingresos.

Nada despreciable, por cierto, es también, su papel ecológico como polinizadores, compitiendo con abejas y otros insectos de características similares, en la dispersión de polen que permite la fructificación. La singularidad viene de la mano de su carácter nocturno, además de su capacidad de vuelo, lo que permite el traslado de este material, en ocasiones hasta 50 km de distancia, incluso más. Se considera que casi un 25% del total de murciélagos son polinizadores, alimentándose de néctar de las flores, lo que supone alrededor de 300 especies distribuidas principalmente en zonas tropicales o subtropicales, contribuyendo así a la forestación natural de muchas zonas boscosas. En el caso de los murciélagos que se alimentan de fruta (frugívoros), de igual modo también, la dispersión de semillas se produce a partir de las heces, después del consumo de las frutas correspondientes.

Estas razones y otras, justifican que los murciélagos sean especies protegidas, considerándose que al menos el 25% están amenazadas de extinción. En España y en la UE, todas las especies están protegidas y requieren protección.

Efectos negativos de los murciélagos

Al lado de los efectos positivos que hemos descrito, no se pueden olvidar otros muchos negativos, desde antiguo reflejados en forma de rechazo, asco, temor, identificación con la muerte o la oscuridad. Muchos han sido identificados con espíritus malignos y siniestros. Circulan, habitualmente, opiniones cuasi leyendas donde se mezcla superstición y temor. En algunas regiones de la India, si se ve un murciélago volar alrededor de una casa, se entiende que es una predicción de muerte. En muchos pueblos mesoamericanos, donde asentaron las grandes civilizaciones americanas de la época precolombina, el murciélago es símbolo del inframundo.³

Son otros aspectos negativos los que se refieren al origen de plagas en fruticultura, que se consideran fuera de sentido o muy exageradas y, principalmente, su condición de reservorios y vectores de enfermedades infecciosas en Sanidad Animal y Zoonosis.

³ En el mismo sentido, tal vez, habría de entenderse el mito de Drácula surgido en torno a la leyenda de Vlad Draculea, el “Empalador”. Príncipe de Valaquia.

Enfermedades Infecciosas de los murciélagos

Los murciélagos son susceptibles a muchos patógenos, incluyendo agentes capaces de ser transmitidos al hombre produciendo en él enfermedad, esto es patógenos zoonóticos. Otros, son específicos, como el proceso conocido como Síndrome de la Nariz Blanca, una infección fúngica, producida por *Pseudogymnoascus destructans*, hongo filamentoso psicrófilo, que se distingue de *Geomyces* por la presencia de conidios curvados, dispuestos asimétricamente en las hifas. La enfermedad está teniendo, en la actualidad, efectos devastadores entre la población de quirópteros norteamericanos con unas bajas estimadas, solo en USA, entre 5 y 7 millones de ejemplares al año.

Aunque se desconoce su significado, de los murciélagos o de sus cadáveres se han aislado numerosos virus y bacterias. Se han aislado, por ejemplo, entre las bacterias, *Pasteurella multocida*, de procesos sistémicos, principalmente en *Pipistrellus* sp (Vespertilionidae), igual que diferentes serovares de *Salmonella* entérica, principalmente *S. Enteritidis* y *S. Thphimurium*, también en Vespertilionidae, relacionados con lesiones inflamatorias multiorgánicas, *S. Anatum*, *S. Blockley*, *S. Rubislaw*, *S. Saintpaul* o *S. Sandiego*. A partir de un ejemplar de *Pteropus rufus*, en Madagascar, se ha descrito el aislamiento de *S. Typhi*, causa de fiebre tifoidea en el hombre, de sangre, en 1971. Se han aislado, también, otras enterobacterias, como *Shigella* (tanto de *Mega* como de *Microchiroptera*, incluyendo *S. flexneri*, *S. boydii* o *S. sonnei*) o *Yersinia* spp (por ejemplo, se ha descrito en *Myotis myotis*, hasta un 35% de muestras de heces positivas, aunque sin confirmar en modo alguno su patogenicidad). En muestras fecales de Vespertilionidae, se ha aislado *Campylobacter jejuni* en Holanda, en 2010. De un *Myotis mistacinus* moribundo, se aisló *Clostridium sordelli*. Otros aislados corresponden a *Clostridium perfringens* de un caso de diarrea hemorrágica y, de enfermedades extraintestinales, se ha descrito *Escherichia coli* y *Vibrio* spp. Un trabajo, menciona e aislamiento de *Leptospira* spp de portadores renales en *Pteropus* sp en Australia y de hasta el 35% de las muestras de *Myotis*, *Pipistrellus* y *Nyctalus* sp.⁽¹⁴⁾.

Reservorios de patógenos

Se trata, sin duda alguna, del carácter que despierta más interés y, además, creciente, buena prueba de lo cual es que desde los años 90 se han descrito de los murciélagos más de 80 virus emergentes, algunos de

los cuales se han encontrado en el origen de saltos de barrera al hombre, siendo causa de graves problemas, con mortalidad, en algunos casos importante, sin olvidar también otras enfermedades bacterianas y parásitos.

Los patógenos a los que aludimos aquí, principalmente virus ARN, producen infecciones persistentes, en ocasiones totalmente indetectables por métodos de laboratorio, en lo que juega un papel crítico la presencia en estos animales de un sistema inmunitario de función singular, además de la coincidencia de factores favorecedores del salto de especie y de la emergencia, con patrones desconocidos la mayor parte de las ocasiones lo que favorece la formulación de hipótesis y especulaciones.

Aunque se han descrito virus de murciélagos, tanto ADN como ARN, son éstos últimos, sin duda, los agentes principales causa de zoonosis. Entre los virus con ADN, se incluyen una lista numerosa, con Adenovirus, Hepadnavirus, Herpesvirus, Parvovirus o Poxvirus. Igualmente, entre los virus con ARN, se relacionan Arenavirus, Astrovirus, Circovirus, Flavivirus, Hepevirus, Orthomyxovirus, Picornavirus y Papillomavirus, por lo general, igual que los primeros, definidos como virus “relacionados, aunque distantes” de los virus animales o humanos correspondientes conocidos. En cualquier caso, entre estos últimos (virus ARN), son principales los Lyssavirus, Coronavirus, Henipavirus y Filovirus, pues todos ellos, incluyendo especies originarias de los murciélagos (en algunos casos, a modo de ancestro común) producen enfermedades muy graves o letales en el hombre. Muchos de estos producen una respuesta inmunitaria desregulada, que contribuye tanto al daño tisular como a la patogenicidad y efecto global.

LA RABIA. EL VIRUS RÁBICO

La rabia es una encefalitis progresiva y mortal ⁽¹⁵⁾, producida por un virus ARN de la familia Rhabdoviridae, género Lyssavirus. Según la OMS ⁽¹⁶⁾, causa al año no menos de 60.000 fallecimientos en todo el mundo, en especial en el continente africano y en India, una cifra claramente subestimada porque muchas de las víctimas son niños o jóvenes adolescentes que no se registran por falta de diagnóstico y/o médicos que certifiquen. La inmensa mayoría de los casos se deben a la mordedura de perros con rabia, aunque también tienen interés otros

animales salvajes, domésticos y, en especial, en los últimos años, los murciélagos.

El virus de la rabia pertenece al género *Lyssavirus* de la familia *Rhabdoviridae*⁽¹⁷⁾, orden *Mononegavirales*⁽¹⁸⁾. El Subcomité Internacional de Taxonomía de Virus acepta en la actualidad un total de 16 especies de *Lyssavirus* estando 2 más pendientes de aprobación, siendo el virus de la rabia clásico (RABV) la especie tipo ^(19, 20). Aunque solamente esta especie (RABV) produce rabia en sentido estricto, otras han sido identificadas en casos de encefalitis indiferenciables que, también, se consideran rabia ⁽²¹⁾.

En atención a las características genómicas y antigénicas, las especies se han dividido en tres Filogrupos con la posibilidad de un cuarto. Al primero corresponden las siguientes especies: el virus de la rabia clásico (RABV), el virus Duvenhage (DUVV), el *Lyssavirus* europeo de murciélagos, 1 (EBLV-1) y el 2 (EBLV-2), el *Lyssavirus* australiano de murciélagos (ABLV), el virus Aravan (ARAV), el virus Khujand (KHUV), el virus Irkut (KHUV) y el virus de murciélagos de Bokeloh (BBLV). En el Filogrupo 2, están incluidos los virus de murciélagos de Lagos (LBV), el virus Mokola (MOKV) y el virus de los murciélagos de Shimoni (SHIB). Por último, en el Filogrupo 3 e incluyen el virus de murciélagos del Cáucaso Occidental (WCBV), el virus de Lleida (LLEBV) y el *Lyssavirus* de Ikoma (IKOV). Los dos virus pendientes, el virus de Kotalahti (KBLV) ⁽²²⁾ y el virus de Taiwan (TWBLV) ⁽²³⁾, pertenecerían, también al Filogrupo I.

El virus mide aproximadamente 150 a 300 nm de longitud, por alrededor de 70-75 nm de diámetro. Está compuesto por dos unidades estructurales y funcionales; de fuera a dentro, una envoltura y una nucleocápsida interna hélica. El virus rábico es un virus envuelto, con forma de bala, provisto de ARNm y polaridad negativa. Estructuralmente está formado por cinco proteínas, de fuera adentro, una glicoproteína (GP) que forma proyecciones que emergen de la envoltura, muy antigénica, capaz de inducir respuesta de anticuerpos neutralizantes, bajo la cual se sitúa la matriz, formada por proteína M y en el interior de la partícula un complejo formado por el ARN con una fosfoproteína (proteína P), la proteína N (nucleoproteína) y una gran polimerasa (proteína L).

Las espículas o proyecciones de proteína G, que emergen de la envoltura lipídica, bicapa, procedente de la célula hospedadora, son trímeros de 5-10 nm de longitud por 3 nm de diámetro, que se unen a los receptores de

la célula diana, permitiendo la invasión y jugando por ello un papel esencial en la patogénesis de la rabia, igual que en la inducción de inmunidad protectora. En esta proteína, algunos sitios antigénicos inmunodominantes de los Filogrupos I y II reaccionan de forma cruzada (24, 25) bloqueándose por el 70% de los sueros neutralizantes (26) una circunstancia que posee interés práctico en relación con la protección inducida por vacunas, elaboradas a partir del virus clásico (RABV). La proteína M (de la matriz) se responsabiliza de la gemación del virus y la morfología típica de la partícula, y la ribonucleocápsida la forma un complejo de ribonucleoproteína, que incluye el ARN genómico unido a las proteínas N, L y P, que asegura la transcripción y la replicación del genoma en el citoplasma de las células nerviosas. La proteína N encapsula el genoma, formando un ovillo, de N y ARN que permanece unido con las proteínas L y P formando la nucleocápsida, rodeada o cubierta, a su vez, por la proteína M formando el puente con la envoltura. Todas las proteínas cumplen papeles importantes en la patogenia de la rabia.

Los Lyssavirus se replican según el modelo del grupo V de Baltimore, utilizando en la entrada en las neuronas varios tipos de receptores, como la subunidad alfa del receptor de acetilcolina (nAChR) (27), una molécula de adhesión neural (NCAM) (Neural Cell Adhesion Molecule) (28), el denominado Receptor del factor de crecimiento nervioso de baja afinidad p75NTR (29) a los que se ha sumado recientemente el receptor metabotrópico del glutamato subtipo 2 (30).

Extensión, vectores y reservorios

El virus de la rabia clásico, vinculado principalmente por el perro (los casos humanos proceden entre un 95-99% de la rabia canina por lo que el perro constituye, así, la medida del riesgo de rabia humana), está extendido por todo el mundo, excepto en algunas islas o archipiélagos (31). Más allá de este animal, otros, principalmente salvajes, son también vectores o reservorios principales, predominando unos u otros, en función de la región o país que se considere. Así, en el caso de África, por ejemplo, con el perro, son vectores principales los chacales y mangostas, e incluso el lobo en otras zonas. En Oriente Medio-Asia se incluyen, también, el zorro rojo, el tejón-turón y el chacal dorado. En Europa, donde ya está erradicada la rabia en todo el Occidente, en la parte oriental se dan casos por mordedura del zorro rojo, el perro y el

perro mapache. En América del Norte, el mapache, el zorro gris, la mofeta, el coyote y el perro. En América del Sur se incluye el perro y el zorro cangrejero. En el Caribe, el perro y la mangosta y en el Ártico, el zorro ártico (32).

Atendiendo a los vectores, se consideran tres ciclos principales. El urbano, de la calle o del perro, aunque más bien debería denominarse ciclo rural, que tiene al perro como protagonista indiscutible, y en el que también participan otros animales como el gato y, ocasionalmente (fondo de saco epidemiológico) rumiantes (bovinos, ovinos y caprinos) y équidos (caballo, asno, mulo). El ciclo selvático o silvestre, varía de protagonista según la región; por ejemplo, en Europa fue, tradicionalmente, el zorro rojo, aunque en la actualidad también se incluyen otros, incluso el lobo, en las regiones más orientales. Ciclos urbano y salvaje están interconectados, de tal manera que el perro y los demás animales domésticos, habitualmente se contagian por mordedura de animales salvajes y luego, el perro, principalmente, transmiten la infección. El tercer ciclo, el de murciélagos, es el más independiente, aunque también se han descrito ocasionalmente saltos de la barrera de especie a animales domésticos y casos humanos.

El papel de los murciélagos, aunque conocido desde hace muchos años, ha adquirido una importancia emergente desde la segunda mitad del siglo pasado. De su interés es valedor que todas las especies reconocidas de Lyssavirus y aún las dos que están pendientes de ser admitidas, se aíslan o se han aislado de murciélagos, con dos excepciones, en las que no se descarta que los murciélagos sean, también, su origen (al menos en uno de los dos casos). La lista de especies implicadas es diversa, incluyendo murciélagos frugívoros (por ej., de *Pteropus alecto*, *P. vampirus*, *Rousettus aegyptiacus* o *Eidolon helvum*), hematófagos (como *Desmodus rotundus*) y, sobre todo, insectívoros (ej., *Miniopterus schreibersii*, *Tadarida brasiliensis*, *Hipposideros commersoni*, *Eptesicus serotinus*, *Pipistrellus pipistrellus*, *Myotis myotis*, etc.).

Patogenia y cuadro clínico de la rabia

Es preciso considerar, en primer lugar, que el periodo de incubación puede variar ampliamente, desde que se produce la infección hasta que el virus alcanza el sistema nervioso central y comienzan los primeros síntomas. En este tiempo, aunque el virus es neurotrópico,

puede multiplicarse en el tejido muscular incrementando la dosis inicial e iniciando su difusión centrípeta a través del sistema nervioso periférico (SNP), hasta alcanzar el sistema nervioso central (SNC). En animales se han descrito periodos desde 10 a más de 200 días, por lo general entre 14 y 90, dependiendo del camino que ha de recorrer el virus, la densidad de terminaciones nerviosas en el punto de entrada y la dosis de exposición y cepa del virus implicada. En perros y gatos en cuarentena se han descrito habitualmente periodos de incubación de 10 días (Baer, 1991).

Durante su migración por el sistema nervioso periférico el virus evade el sistema inmunitario y se replica en los ganglios espinales, iniciándose la activación del sistema y la producción de anticuerpos, que llegan demasiado tarde para neutralizar el virus, el cual avanza sin descanso y se fija en el cerebro, donde se replica rápido y escapa de las defensas adquiridas (33).

Los primeros síntomas son inespecíficos, con fiebre, dolor muscular, agitación, ansiedad, vómitos y dolor en la extremidad mordida o el punto donde se produjo la agresión traumática. Este periodo, en el caso del hombre, suele ser corto, de 2 a 4 días.

El cuadro clínico incluye, inicialmente, cambios en el comportamiento y parálisis, aunque el curso puede ser tan breve que la muerte se produzca sin apenas signos previos. En cualquier caso, la variabilidad ha hecho que se describan un tipo de rabia furiosa y otro de rabia muda o parálitica. En la primera se observan cambios de comportamiento, muy evidenciables, con periodos de agresividad y excitación, seguidos de otros depresivos. Los cambios llevan a los animales a perder el temor por la presencia de otros animales o el hombre, habitual en los animales salvajes, y lo contrario en los domésticos, que huyen del domicilio y vagan sin rumbo. Después se observa debilidad, pérdida de coordinación, convulsiones y parálisis progresiva. En la rabia parálitica es habitual encontrar animales dóciles y deprimidos, con parálisis del tercio posterior, cabeza y cuello, dificultad para ingerir agua o alimento y babeo. En el gato es similar al perro, con tendencia a huir del domicilio doméstico. En el hombre el comienzo es inespecífico y siguen signos de confusión, depresión, agitación o somnolencia y parálisis progresiva. La crisis principal constituye el periodo neurológico agudo, que sobreviene rápido, en horas, con replicación viral en tálamo, ganglios basales y médula espinal.

Desde el cerebro, vía nerviosa nuevamente, se inicia su trayectoria centrífuga, sobre todo a órganos muy inervados, pudiendo encontrarse en leche, tracto respiratorio, riñones, músculos, mucosas, piel y, sobre todo, en títulos altos, en la saliva ⁽³⁴⁾. Comienza a ser evidente la encefalitis, que se acompaña de signos de confusión, alucinaciones, episodios violentos con convulsiones y ataques e hidrofobia debido a espasmos laríngeos. En algunas especies, como sucede en los gatos, se describe aerofobia ⁽³⁵⁾ y, en general, elevada sensibilidad a la luz, a los sonidos y a los olores.

También son visibles espasmos respiratorios que, ya en las últimas fases, comienzan a disminuir dando paso a episodios de parálisis, arritmias y colapso de los órganos principales, como consecuencia de la encefalitis. Al final se produce la muerte por fallo respiratorio y multisistémico.

En el hombre el curso varía entre 3 y 6 días, con un índice de mortalidad del 100% y los escasos casos que se han descrito como supervivientes, mantienen secuelas cerebrales importantes, que no se recuperan.

RABIA EN MURCIÉLAGOS

El interés de los murciélagos como reservorio de virus, sobre todo ARN y emergentes, es creciente. En el caso de la rabia, la extrema mortalidad del virus y el hecho de que la mayoría de especies se han aislado e identificado en estos mamíferos voladores justifica conocer, siquiera sea brevemente, algunos caracteres de su fisiología inmunitaria, si bien, hasta la fecha tal conocimiento es escaso pues las limitaciones de su estudio son numerosas. La mayor parte del conocimiento de que se dispone en la actualidad, se basa en estudios de citometría de flujo, que ha permitido conocer aspectos de las poblaciones celulares de estos animales, así como los estudios de genética molecular, en particular genómica y transcriptómica, que ha puesto de manifiesto similitudes importantes con otros mamíferos, como cuanto se refiere, en la primera línea de defensa, a la respuesta a los PAMPs (patrones moleculares asociados a los patógenos), por parte de receptores-sensores celulares que activan rutas de señalización que, al final, activan la expresión de citoquinas, interferón (IFN) ⁽³⁶⁾ y respuestas de linfocitos T o B. En *Pteropus alecto*, una especie de murciélago en la que se han llevado a

cabo muchos estudios, se ha descrito la existencia de genes de receptores TLR, RLR y NLRP. Un aspecto, sin embargo, de interés principal en los murciélagos, tiene que ver en relación con la producción de IFN que, en otros mamíferos, se produce como respuesta a la infección vírica, por parte de las células, y que protege a las vecinas. En murciélagos, el sistema de producción del IFN es activo constitutivamente, como se ha puesto de manifiesto en células sin infectar de *Artibeus jamaicensis* o *P. alecto*, aunque su producción es moderada, pero suficiente para sus fines; además, los genes que controlan la expresión de IFN están “contraídos”, es decir, que no se observan repeticiones en tándem como en otros mamíferos y, en términos cuantitativos, son escasos. Otra singularidad es que se describe, además de otros, un tipo de IFN ω en niveles altos, algo que no es habitual. Se acompaña, también, de la ausencia de genes PYHIN⁽³⁷⁾, activadores de IFN, y utilizan genes STING⁽³⁸⁾ (también activadores e inductores de IFN) modificados por mutación, responsables tanto de la presencia de niveles altos de IFN ω , como de niveles bajos de IFN β . En el mismo sentido, se ha descrito la presencia de genes estimulados por el IFN, genes ISG, que son funcionales constitutivamente, produciendo proteínas accesorias antivirales. El resultado es que se dispone de la producción persistente de IFN que no es patológico ni inflamatorio. Suma a su actividad sobre virus, la existencia de un gen de RNAsa-L (de latente), que puede escindir y destruir tanto ARN viral como celular⁽³⁹⁾.

El segundo aspecto que destaca en la fisiología inmunitaria de los murciélagos es el control de la inflamación⁽⁴⁰⁾. A este respecto, es importante recordar que la clave de la singularidad reside, en su origen, en la capacidad de vuelo de estos seres. Esa propiedad exige, por parte de los murciélagos, un metabolismo que utiliza rutas diferentes al de otros mamíferos, con el precio de la producción de niveles más altos de radicales libres que son causa de daño en el ADN celular y la posibilidad de su “escape” al citoplasma. Poner en marcha, ante tal situación, un sistema de respuesta convencional sería muy costoso en términos biológicos, a la vez que perjudicial para la salud de los animales. Para evitar tales consecuencias, la evolución ha desarrollado mecanismos capaces de limitar, reducir o amortiguar la inflamación, una situación que muchos investigadores han relacionado también con otros efectos, como la longevidad. A tal efecto, los murciélagos, como se ha comprobado en algunas especies (por ejemplo *Pteropus alecto*), son capaces de reducir, incluso suprimir, la producción de TNF α , una de las citoquinas

proinflamatorias más potentes, mediante una proteína bloqueadora denominada cReI, que se une al promotor del gen que codifica para ella, además de que producen una transcripción amortiguada del inflammasoma (NLRP3), que se traduce en la caída en la producción de otros mediadores inflamatorios, como la caspasa 1 o la interleuquina IL-1 β .

En suma, tal situación se une al propio control de la actividad-respuesta antiviral descrita, con el resultado de que el animal controla la replicación del virus, que modula, permitiendo su persistencia ⁽⁴¹⁾. Es como si el animal consintiera la presencia del virus y éste, a cambio, no sería causa de cambios patológicos, una verdadera situación de reservorio perfecto.

Sin embargo, la situación está reforzada, además, por la diversidad de combinatoria de la línea germinal que controla la hipermutación somática en los linfocitos B. En los murciélagos, los genes del locus variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, formados por los segmentos V (de variable), D (de diversidad) y J (de unión) se recombinan en reordenamientos VDJ que generan un repertorio de especificidades muy elevado, enorme, si se quiere precisar, cuando se compara con lo que ocurre en el hombre o en otras especies animales; así, mientras que en el cerdo el repertorio de combinaciones no supera las 14, o en el hombre alcanzan las 5.760, en un pequeño murciélago insectívoro pueden superar las 73.600 combinaciones. Esa diversidad, pues, genera la posibilidad de muchas más especificidades en las inmunoglobulinas, los receptores solubles de los linfocitos B, lo que hace innecesario el proceso de hipermutación somática y cambio de clase que tiene lugar en los demás mamíferos para lograr la maduración por afinidad. Con esta dinámica, los murciélagos consiguen una respuesta de anticuerpos más lenta, de título más bajo y de menor duración frente al virus en cuestión, también favorecida porque hay menos virus estimuladores (en las condiciones de persistencia). En resumidas cuentas, que la respuesta inmunitaria no representa un obstáculo para la persistencia viral.

El riesgo de emergencia y la posibilidad de salto de la barrera de especie ^(42, 43) hacia otros animales o el hombre, se produce cuando ese equilibrio inestable entre el hospedador murciélago y su huésped vírico, se rompe. En general, circunstancias estresoras como pueden ser la salida de la hibernación, la captura y cautividad, la coincidencia de infecciones secundarias, de cualquier naturaleza, la destrucción de su hábitat, la falta

de alimento, etc., pueden provocar una caída brusca del umbral de anticuerpos, con un descenso de la respuesta inmunitaria innata (IFN y otros elementos antivirales, vistos), facilitando que el virus entre en fase de replicación activa y salida masiva al exterior, principalmente a través de las heces, o de otras secreciones o excreciones, posibilitando el riesgo inmediato de salto de la barrera de especie ⁽⁴⁴⁾, aunque para ello se tienen que dar también otros condicionantes importantes, unos dependientes del virus, otros del ambiente y finalmente del propio hospedador final, en este caso muy importantes, que permitirán en primera instancia la infección (contando con receptores útiles) y en último extremo su adaptación, con la posibilidad de transmisión intraespecífica.

RABIA HUMANA DE MURCIÉLAGOS

Sin que se haya aclarado todavía las razones que lo justifican, se han descrito algunas diferencias en la rabia humana de murciélagos. Udow et al. (2013) ⁽⁴⁵⁾ estudiaron una serie de casos de rabia por mordedura de perros y de murciélagos concluyendo que ésta última presentaba algunos patrones distintos y, más recientemente, Begeman et al. (2018) ⁽⁴⁶⁾ compararon, también, diferentes aspectos de una y otra, observando, en general, un curso clínico más corto y la presentación más frecuente de signos nerviosos (déficits sensoriales y motores, temblores, mioclonos, anisocoria y ptosis, mientras sería más frecuente otros signos como aerofobia o hidrofobia en los casos de rabia de mamíferos terrestres.

En cualquier caso, la primera cuestión diferencial cuando se plantea la comparación de la rabia humana de origen murciélagos con la procedente de carnívoros, tiene que ver con la transmisión por mordedura. Como los murciélagos, insectívoros y hematófagos, poseen una arcada dentaria mucho más pequeña y corta que los carnívoros (los caninos de los insectívoros y hematófagos pueden oscilar entre 1-3 mm de largo, mientras que en los frugívoros no pasan de los 10 mm aunque pueden ser más cortos; por el contrario, los caninos de los carnívoros pueden oscilar entre 10 y 30 mm, según el tamaño y raza del animal) por lo que la incisión por mordedura, que se puede calcular en un 10% de la longitud de los caninos (esto es, 0.3-0.6 mm, según el tipo de murciélagos), no llegará a penetrar más allá de la piel (epidermis) humana, con lo que éste será el sitio de exposición más probable, aunque los intentos experimentales para corroborarlo (vía intradérmica) han

fracasado ⁽⁴⁷⁾. Este hecho contrasta con el éxito obtenido en otras especies e incluso en la vacunación intradérmica humana, en el caso de los tratamientos post exposición (TPE). En estudios comparados con otras rutas, lo cierto es que ninguna ha ido acompañada del éxito.

Situación actual de la rabia humana de origen murciélagos

Vaya por delante, una vez más, que 16 de las 18 especies de Lyssavirus descritas (2 pendientes de aceptación) han sido aisladas en murciélagos y, aún se señala, si el origen real de las dos excepciones no está también en ellos. Además, es una sospecha, confirmada en varias de las especies (aunque no en todas), que todos los Lyssavirus de murciélagos son capaces de inducir rabia clínica en otros mamíferos, aunque este proceso de salto de la barrera de especie, que ya ha sido apuntado antes, ha de cumplir un entramado de condiciones rigurosas que han de coincidir en el espacio y en el tiempo, y que así, solo se dan excepcionalmente ⁽⁴⁸⁾.

Por lo que se refiere al hombre, se han descrito casos humanos letales en la especie Duvenhague (3 casos), EBL-1 (más de dos casos), EBLV-2 (dos casos), ABL (2 casos) y el virus Irkut (1 caso).

Como quiera que sea, el salto de la barrera de especie desde los murciélagos, si hay una región donde esté acreditada y desde hace tiempo, es en América, sobre todo en América del Sur y Central, desde los vampiros o murciélagos hematófagos, a los bovinos. En lo que se refiere a América del Norte, son numerosas las descripciones de contagios desde los murciélagos al perro, gato y humanos. Se cita incluso, el caso del Estado de Florida, que entre 1953 y 1960 sufrió un auténtico colapso de casos humanos vinculados a las especies insectívoras *Tadarida brasiliensis*, *Lasiurus cinereus* o *Lasiurus noctivagans*, principalmente, aunque la lista llegó hasta 25 especies portadoras del virus clásico (RABV). En Australia, se ha descrito el salto de ABLV, al hombre y caballos.

En Europa, donde se han descrito hasta 5 especies de Lyssavirus de murciélagos, los saltos se consideran más infrecuentes. Los más importantes incluyen EBLV-1, desde *Eptesicus serotinus*, sobre todo, a martas (en Alemania, en 2001), ovejas (en Dinamarca, en 1998 y 2002) y gatos (dos veces en Francia, en 2003 y 2007) ⁽⁴⁹⁾, aunque experimentalmente también se ha descrito a perros, hurones y ratones.

Es interesante señalar, a propósito de Europa, que EBLV-1, que se distribuye principalmente en Europa Occidental, se halla dividido en

dos linajes de distinta distribución geográfica; por un lado EBLV-1 a, el de descripción más abundante, se describe principalmente en Europa Central y del Norte (Países Bajos, Alemania y Dinamarca, y en menor medida en Polonia, Francia, e incluso algunos casos descritos en España en los Pirineos) siendo el principal murciélago vector *Eptesicus serotinus* (el murciélago hortelano). EBLV-1b se describe casi exclusivamente en Europa Central, aunque se ha descrito una variante ibérica ⁽⁵⁰⁾ en la que se implica *Eptesicus isabellinus* ⁽⁵¹⁾ con una subdivisión adicional de los aislados según el origen geográfico, entre el sudoeste de la península, suroeste y sudeste ⁽⁵²⁾.

En el caso de EBLV-2, desde *Myotis daubentoni*, solo se han descrito saltos de la barrera de especie experimentales a zorros, ovejas y ratones, a los que como señalamos antes, se suman dos casos humanos letales. Su registro ofrece menos presencia que el anterior; por ejemplo, entre 1985 y 2017, se confirmaron 34 casos distribuidos principalmente en el Reino Unido (12 en Inglaterra, 3 en Escocia y 1 en Gales), 1 en Noruega, 3 en Finlandia, 4 en Holanda, 6 en Alemania y 4 en Suiza. En España, no se ha descrito nunca, aunque sí se registra a presencia del murciélago vector habitual.

Lo que no hay duda es que, sea una especie de Lyssavirus u otra, procedente de murciélagos, en Europa existe por ello un interés creciente, que llega a España. De lo primero es reflejo que entre 1977 y 2014 se describieron 1.091 casos, que suponen una media de 30 casos por año y que en 2017 se investigaron 2.079 murciélagos, cifra que supuso un incremento del 48% sobre la de 2016, con 39 positivos, pero lo importante es la tendencia de interés que se observa, pues la cifra de animales estudiados desde 2013, no dejó de crecer, desde 1.442, todos los años, según la ECDC-EFSA. Por lo que se refiere a España, en aquel periodo señalado, se describieron 30 casos positivos, con 6 positivos en 2014 y 2 en 2018, que tuvieron lugar en Valladolid y Huelva.

Grupos de riesgo

Con carácter general, cualquier actividad, sea laboral o de ocio, que suponga contacto con animales, especialmente si estos manifiestan comportamientos anormales, representa un riesgo. Se consideran manipuladores habituales, por ejemplo, los especialistas en estos animales (quiropterólogos), naturalistas, personal de zoológicos (que incorporen murciélagos), de centros de recuperación de fauna salvaje, de

laboratorios de diagnóstico, investigadores, de preparación de vacunas, etc. En todos ellos está aconsejada la vacunación preventiva. El grupo de manipuladores ocasionales incluye ornitólogos, espeleólogos, naturalistas, habitantes vecinos de colonias, etc.

Especialmente los niños de familias residentes en la proximidad de colonias de murciélagos, son personal de riesgo, por la oportunidad de tener contacto, por la razón que sea, con alguno de estos animales, la recomendación ⁽⁵³⁾ es tajante en el sentido de no jugar con ellos y si se encuentra alguno en el suelo o accesible, advertir a las autoridades, igual que si se sufre alguna agresión. Es importante educar a los niños que no deben tocar los murciélagos.

Las recomendaciones de prevención, en idéntico sentido, se pronuncian por evitar el contacto, en especial si el animal no puede volar, está fuera de su refugio, o en el suelo. El personal encargado de transportarlos al laboratorio para su estudio y toma de muestras debe utilizar guantes de cuero gruesos para proteger las manos durante la manipulación. En el caso de que medie mordedura hay que comunicar el hecho inmediatamente y conservar el animal para su estudio y análisis y, si procede, poner en marcha un plan de protección post-exposición.

Prevención y tratamiento

En los mamíferos terrestres, perro, gato y hurón, existen programas de prevención mediante vacunación; no obstante, en España, la situación, que depende de cada comunidad autónoma, dista mucho de ser homogénea, pues mientras que en algunas es obligatoria, habitualmente anual, en otras puede depender de la eficacia registrada de la vacuna y en un tercer grupo (Cataluña, País Vasco y Galicia), la vacunación es voluntaria, una situación que ha sido denunciada por las autoridades veterinarias repetidamente, buscando la obligatoriedad de la medida. En el caso de los murciélagos, evidentemente, no existe programa de prevención vacunal alguno. Se citan algunas experiencias en Sudamérica, para los hematófagos, utilizando algunos animales a los que se probó experimentalmente una vacuna mediante la disposición del antígeno en el dorso en un excipiente oleoso, en la confianza después de su distribución de forma natural en la colonia.

En el caso del hombre, se dispone tanto de prevención como de tratamiento, muchas veces lo primero tiene carácter de prevención,

habida cuenta del periodo de incubación, que permite la protección después de la mordedura sospechosa con un producto eficaz. El tratamiento de la herida, además del lavado con agua abundante y jabón, y nunca suturar, se completa con la instilación de inmunoglobulina antirrábica y la vacunación, que constituye el tratamiento post-exposición. El plan de contingencia de España ⁽⁵⁴⁾, para la rabia humana, contempla dos tipos de vacunas obtenidas a partir de cultivo celular, bien en células diploides humanas o en línea celular vero, de una potencia mínima de 2,5 UI/ml. Se administran en protocolo normal o abreviada. En el primer caso se administra por vía intramuscular en el deltoides, una dosis de 1 ml, que se repite 5 veces los días 0, 3,7,14 y 28 (es el denominado régimen de Essen). El protocolo abreviado (recomendado por ACIP) se administra también en deltoides a razón de 1 ml repetido los días 0,3,7 y 14. Finalmente, el protocolo abreviado, convencional, denominado régimen de Zagreb, incluye el uso de inoculaciones intramusculares en brazos y deltoides. La dosis es también de 1 ml y el número de dosis son 4 (el día 0, dos dosis; el día 7 y el día 21).

Una advertencia importantes es que todas las vacunas disponibles, cualquiera que sea el tipo, están elaboradas a partir del virus de la rabia clásico, lo que supone garantía de protección frente al Filogrupo 1 aunque el grado de protección es bajo, igual que sucede con el Filogrupo 2, en el que se citan problemas para alcanzar títulos protectores superiores a 0,5 UI/ml, por lo que se recomienda estudiar el progreso del individuo vacunado y si es necesario, revacunar y, ausencia de protección en relación con el Filogrupo 3 (IKOV, WCBV, LLEBV), siendo éste un asunto de gran interés investigador cifrado en la búsqueda de antígenos conservados capaces de inducir anticuerpos neutralizantes (una pan-vacuna para todas las especies de Lyssavirus) en lo que ya se han publicado estudios experimentales en ratón sobre quimeras recombinantes de proteína G, pero con resultados variables. A este respecto, no existen recomendaciones de la OMS.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Gunnell GF, Simmons NB. Foossil evidence of the origin of bats. *J Mamm Evol.* 2005. 12:1-2, 209-246. Doi: 10.1007/s10914-005-6945-2

- 2.-Jordana Marín M, Martínez Bonfill A, Santiago A, Yúfera C. El imaginario de la ambigüedad. Monstruos femeninos en el mundo antiguo. *Estrat Critic* 2011. 5:3, 198-205
- 3.-Anon. Estirge. www.es.wikipedia.org/wiki/Estirge
- 4.-Anon. Chiroptera. www.wikipedia.com
- 5.-Gessner C. *Historiae animalium 1551-1587*). Zurich. En www.wikipedia.com
- 6.-Charro Gorgojo MA. Murciélagos: príncipes de las tinieblas. Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes. www.cervantesvirtual.com/obra-visor/murcielagos-principaes-de-las-tinieblas/html/
- 7.-Gonzalez JP, Gouil MA, Reynes JM, Leroy E. Bat borne viral diseases. In: "Human Health and forests. A global overview of issues, practice and Policy". Carol J Pierce Colfer (Edit). Chapter 8. 2007. 161-199
- 8.-Guixe D, Camprodon J (Eds). Manual de conservación y seguimiento de los quirópteros forestales. Ministerios de Agricultura, Pesca y Alimentación, y Ministerio para la Transición Ecológica. Madrid, 2018
- 9.-Mancina CA. Introducción a los murciélagos. En Mancina CA, Borroto-Pérez R (Eds) "Mamíferos en Cuba", Capt 3. Mamíferos voladores. UPC Print. Vaasa. Finlandia. 2011, 123-133
- 10.-Yin X, Muller R. Fast-moving bat ears create informative Doppler shifts. *Proc Nat Acad Sci*. 2019, 116:25, 12270-12274. Doi: 10.1073/pnas.1901120116
- 11.-Lugaresaresti JI. Los murciélagos, un mundo de sorpresas. Una aproximación didáctica en La Rioja. *Barbastella*. 2001, 2, 24-26
- 12.-Anónimo. www.gestacionde.com/del-murcielago/
- 13.-Zarate Martínez DG, Serrato Díaz A, López Wilches R. Importancia ecológica de los murciélagos. *Contactos*, 2012, 85:19-27
- 14.-Kuzmin IV, Bozick B, Guagliardo SA et al., Rupprecht ChE. Bats, emerging infections diseases and the rabies paradigm revisited. *Emerg Health Threats J*. 2011; 4: 7159; doi 10.3402//ehtj.v4i0.7159
- 15.-Baer GM. The natural history of rabies. 2nd CRC Press. Boca Ratón Florida. 1991
- 16.-Organización Mundial de la Salud (OMS). Rabia. who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rabies

- 17.-Dietzgen RG, Kuzmin IV (Edit.). Rhabdoviruses. Molecular taxonomy, evolution, genomics, ecology, host-vector interaction, cytopathology and control. Casiter-Academic Press. Norfolk, U.K., 2012
- 18.-Vázquez-Morón S, Garcia Benzaquen N, Berciano Rodríguez JM, Martínez Alares I, Navarro Gómez A, Echevarría Mayo JE, Domínguez Rodríguez L. Virus de la rabia. Salud Pública, 2013; 6-12
- 19.-Amarasinghe GK, Ayllón MA, Bao Y, Basler ChF et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. Archiv Virol. 2019; 164:1967-1980
- 20.-Hu SC, Hsu CL, Lee MS et al. Lyssavirus in Japanese Pipistrelle, Taiwan. Emerg Infect Dis. 2018, 24, 782-785
- 21.-Constantine DG. Bat rabies and other Lyssavirus infections. USGS Nat Wildlife Health Center. 2009
- 22.-Nokireki T, Tammiranta N, Kokkonen UM, Kantala T, Gadd T. Tentative novel lyssavirus in a bat in Finland. Transbound Emerg Dis. 2018. 65:3, 593-596
- 23.-Hu SC, Hsu CL, Lee MS, et al. Lyssavirus in Japanese Pipistrelle. Taiwan. Emerg Infect Dis. 2018, 24, 782-785
- 24.-Lafon M. Rabies virus receptors. J Neurovirol. 2005, 11:1, 82-87 <https://doi.org/10.180/13550280590900427>
- 25.-Lafon M, Wiktor TJ, Macfarlan RI. Antigenic sites on the CVS rabies virus glycoprotein: analysis with monoclonal antibodies. J Gen Virol. 1983; 64:843-851.
- 26.-Prehaud Ch, Coulon P, Lafay F, et al., Antigenic site II of the rabies virus glycoprotein: structure and role in viral virulence. J Virol, 1988; 62:1, 1-7
- 27.-Lentz TL, Burrage TG, Smith AL, Crick J, Tignor GH. Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor?. Science, 1982; 215 (4529):182-184
- 28.-Thoulouze MI, Lafage M, Schachnere M, Hartmann U, Cremer H, Lafon M. The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. J. Virol. 1998; 72(9); 7181-90
- 29.-Tuffereau G, Benejean J, Blondel D, Kieffer B, Flamad A. Low affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus. Embo J. 1998; 17(24):7250-9 <https://doi.org/10.1093/emboj/17.24.7250>

- 30.-Wang J, Wang Z, Liu R, Shuai L., et al. Metabotropic glutamate receptor subtype 2 is a cellular receptor for rabies virus. *PLoS Pathogens*. 2018. 14(7): e1007189. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007189>
- 31.-Rodríguez Ferri EF. Estado actual de la rabia, con especial referencia a España. 3ª ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1989
- 32.-Steele JH. History of rabies. In Baer GM –Coordinator- The natural history of rabies. Academic Press NY. 1975
- 33.-Banyard AC, Tordo N. Rabies pathogenesis and immunology. *Rev Sci Tech OIE*. 2018; 37:2, 323-30
- 34.-Rodríguez Ferri EF. Rabia. Riesgos y control. Análisis de la Situación en España. Consejo General de Colegios Oficiales de Veterinarios. Madrid, 2014
- 35.-Lackay SN, Kuang Yi, Fu ZF. Rabies in small animals. *Am Small Anim Pract*. 2008 July ; 38:4, 851–ix
- 36.-Rieder M, Conzelmann KK. Interferon in rabies virus infection. *Adv Virus Res*. 2011. 79:91-114
- 37.-Schattgen SA, Fitzgerald KA. The PYHIN protein family as mediators of host defences. *Immunol Rev*. 2011; 243:1, 109-18
- 38.-Rodríguez Ferri EF. Sesión Científica Extraordinaria de la Real Academia Nacional de Medicina de España. Respuesta Sanitaria antiepidémica y efecto vacunal. Quirópteros y Emergencia de Zoonosis. Madrid, 6 de junio de 1919
- 39.-De la Cruz Rivera PC, Kanchwala M, Liang H, Kumar A, et al., The IFN Response in bats displays distinctive IFN –stimulated gene expression kinetics with atypical RNase L-induction. *J Immunol*. 2018; 200, 209-17
- 40.-Banerjee A, Rapin N, Bollinger T, Misra V. Lack of inflammatory gene expression in bats: a unique role for a transcription repressor. *Sci Rep* 2017; 7, 2232
- 41.-Subudhi S, Rapin N, Misra V. Immune system modulation and viral persistence in bats: understanding viral spillover. *Viruses*, 2019; 11, 192; doi 10.3390/v11020192
- 42.-Plowright RK, Eby P, Hudson PJ et al. Ecological dynamics of emerging bat virus spillover. *Proc R Soc B*. 2015; 282:20142124. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2014.4124>

- 43.-Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, et al. Pathways to zoonotic spillover. 2017; *Nat Rev Microbiol.*, 15:8502-10. Doi: 10.1038/nrmicro.2017.45
- 44.-Becker DJ, Washburne AD, Faust ChoL et al. Plowright RK. Dynamic and integrative approaches to understanding pathogen spillover. *Phil Trans R Soc B.* 2019; 374.20190014
- 45.-Udow SJ, Marrie RA, Jackson AC. Clinical features of dg and bat-acquired rabies in humans. *Clin Infect Dis* 2013; 57:689-96
- 46.-Begeman L, Geurts van Kessel C, Finke S, et al. Comparative pathogenesis of rabies in bats and carnivores, and implications for spillover to humans. *Lancet Infect Dis*, 2018 ; 18: e147-59
- 47.-Franka R, Johnson N, Muller T, et al. susceptibility of North American big brown bats (*Eptesicus fuscus*) to infection with European bat Lyssavirus type I. *J Gen Virol*, 2008; 89: 1998-2010
- 48.- Plowright RK, Peel AJ, Streicker DG, Gilbert AT, McCallum H, Wood J, et al. Transmission or Within-Host Dynamics Driving Pulses of Zoonotic Viruses in Reservoir–Host Populations. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016. 10(8): e0004796. doi:10.1371/journal.pntd.0004796
- 49.-McElhinney LM, Marston DA, Leech S, et al. Molecular epidemiology of bat Lyssaviruses in Europe. *Zoon Public Health*, 2013, 30, 35-45
- 50.-Serra Cobo J, Amengual B, Abellán C, Bomthy H. European Bat Lyssavirus infection in Spanish bat populations. *Emerg Infect Dis.* 2002, 8:4, 413-20. Doi:10.3201/eid0804.010263
- 51.-Vázquez-Morón S, Juste J, Ibáñez C, Berciano JM, Echevarría JE. Phylogeny of European Bat Lyssavirus 1 in *Eptesicus isabellinus* bats Spain. *Emerg Infec Dis*, 2011; 17(3), 520-523
- 52.-Mingo Casas P, Sandonis V, Obón E, Berciano JM, Vázquez Moron S, Juste J, Echevarria JE. First cases of European bat Lyssavirus type 1 in Iberian serotine bats: implications for the molecular epidemiology of bat rabies in Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2018, 12:4, e00062990 doi 10.1371/journal. Pntd.0006290
- 53.-Ministerios de Sanidad, Agricultura y Medio Ambiente. Plan de Contingencia para la rabia en España. Madrid, 2011. www.msbs.es
- 54.-Ministerios de Sanidad, Agricultura y Medio Ambiente. Protocolo de actuación ante mordeduras o agresiones de animales (Tratamiento post-exposición) por causa de rabia. www.msbs.es