



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

LA RABIA EN RUMANÍA

RABIES IN ROMANIA

Autor:

Roger Coll i Ribas

Director:

Jesús García Sánchez

Facultad de veterinaria

2018



Agradecimientos

Me gustaría dar las gracias en primer lugar a mi tutor, el Dr. Jesús García Sánchez, por su total disponibilidad y compromiso, y por toda la ayuda prestada durante éste último año, tanto durante mi estancia Erasmus como en la realización de este trabajo.

A mis padres, por permitirme estudiar lo que siempre he querido y haberme ayudado en mi sueño de ser veterinario. Nada de esto habría sido posible sin su apoyo incondicional, tanto moral como económico.

A mis hermanos, que después de tantas peleas se han convertido en dos de mis mejores amigos.

A mis abuelos, que siempre han estado a mi lado. Sus consejos y valores estarán siempre conmigo.

A Sergi, Hady, Adriá, Guillem, Matt, Jordi y Enric. Mis amigos de siempre, sois un pilar fundamental en mi vida.

A Ana, Pablo, Andrea, Ruxandra, y demás amigos y compañeros de mi estancia Erasmus en Rumanía. Nunca olvidaré los meses que pasamos juntos en el que ha sido mi mejor año de carrera.

A Antonio Gómez, Daniel González y Sergio García, y demás compañeros de la Universidad de Zaragoza, con los que he crecido como persona y como profesional durante estos 5 años. Sin ellos todo esto habría sido mucho más complicado.

Y finalmente, a Bárbara, que me ha aguantado durante estos últimos 4 años y que siempre me ha sacado una sonrisa cuando más lo necesitaba.

Muchas gracias a todos

Índice

1. Resumen.....	4
2. Introducción. Justificación y objetivos	5
3. La rabia.....	6
3.1. Concepto y virus. ¿Qué agente está detrás de la rabia?	6
3.2. Taxonomía	6
3.3. Circulación del virus y principales reservorios	9
3.4. Patogenia.....	10
3.5. Cuadro clínico - Sintomatología	10
3.6. Diagnóstico de la rabia	12
3.7. Vacunas contra la rabia en animales domésticos	14
3.8. Vacunas contra la rabia en animales silvestres.....	16
3.9. Contexto global, situación de la rabia en el mundo.....	17
3.9.1. Europa Occidental	17
3.9.2. Europa Oriental	19
3.9.3. Resto del mundo	20
4. Evolución de la rabia en Rumanía	21
4.1. Estudio de brotes	21
4.2. Casos humanos.....	24
5. Medidas de control y prevención contra la rabia en Rumanía	25
5.1. Lucha contra la rabia en zorros – Programa ORV.....	26
5.1.1. Vacunación aérea	26
5.1.2. Vacunación manual	27
5.1.3. Monitorización	28
5.1.4. Vigilancia activa	28
5.1.5. Vigilancia pasiva	29
5.1.6. Investigación laboratorial.....	29
5.1.7. Supervisión del plan ORV	29
5.1.8. Resultados del plan ORV	30
5.2. Lucha contra la rabia doméstica.....	31
5.3. Papel de la OMS, FAO y OIE. Concepto de One Health	32
6. Conclusiones	34
7. Valoración personal	35
8. Bibliografía	36



1. Resumen

Rumanía, por su condición de país en vías de desarrollo y debido a la gran fauna salvaje que viven en sus extensas áreas boscosas, ha sido uno de los países europeos que ha sufrido más intensamente las consecuencias de la enfermedad de la rabia. En las dos últimas décadas el país ha sufrido importantes brotes de rabia, pero sin embargo, a día de hoy han llegado a una situación de tranquilidad epidemiológica con casi ningún animal afectado.

En este trabajo se explica en qué consiste el virus de la rabia y la enfermedad que provoca, así como se expone el contexto global de la situación de la enfermedad en el mundo. Tras esto se hace un análisis de la evolución de la situación de la rabia en Rumanía, de todos los brotes que ha sufrido el país en las últimas dos décadas, así como las medidas de prevención, control y erradicación que se han llevado a cabo, tanto en animales domésticos como en salvajes, para llegar a la situación en la que se encuentra actualmente.

Abstract

Romania, because of its status as a developing country and due to the great wildlife that live in its extensive wooded areas, has been one of the European countries that have suffered most intensely the consequences of rabies. In the last two decades the country has suffered major outbreaks of rabies, but, nevertheless, today we can say that they have reached a situation of epidemiological tranquility with almost no affected animals.

This thesis describes the rabies virus and the disease it causes. As well, it also gives a global insight about this disease around the world. After this, an analysis of the evolution of "rabia" situation in Romania is made. It explains the outbreaks that the country has suffered in the last two decades, as well as the prevention, control and eradication measures that have been carried out both in domestic and wild animals, to reach the actual situation.



2. Introducción. Justificación y objetivos

Es bien sabido que la rabia es una de las zoonosis más importantes del mundo, y ciertamente hay muchos países que han conseguido prácticamente erradicarla. Aun así sigue habiendo muchos países, sobre todo aquellos que están aún en vías de desarrollo, que siguen teniendo que combatir dicha enfermedad para poder llegar a una situación en la que la rabia no suponga un problema de salud pública. Actualmente Rumanía es un país prácticamente libre de rabia, reportando muy pocos casos y cada varios años, debido en gran parte a las buenas prácticas de prevención y control que han estado llevando a cabo en los últimos años, pero también debido a la creciente concienciación social de la población respecto a la peligrosidad de la enfermedad.

Sin embargo, la situación hace 2 décadas era completamente diferente, ya que hasta hace muy pocos años no estaba implantado ningún plan para poner fin a los continuos brotes de rabia que sufría el país. Si a eso le sumamos que el país cuenta con una amplia extensión boscosa en toda su superficie, una elevada y creciente cantidad de zorros salvajes y una elevada población de perros salvajes y callejeros (ambas especies son los principales reservorios de rabia en Europa) en Rumanía se daban todas las condiciones idóneas para que la enfermedad no desapareciera y siguiera siendo una gran amenaza.

El principal objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es, tras describir la enfermedad, analizar el agente que la provoca y enmarcarla en un contexto global, detallar la evolución de la rabia durante estas últimas dos décadas en uno de los países de Europa que la ha sufrido con mayor intensidad, Rumanía. Aprovechando mi estancia Erasmus en el país, que me ha permitido conocer la situación de primera mano, la intención es entender el porqué de la variación de casos que han ido sufriendo a lo largo de los años, así como evaluar los distintos brotes que han ido surgiendo, detallando las medidas que se han llevado a cabo en el país para hacer frente a la enfermedad hasta llegar a la situación tan positiva en la que se encuentra el país actualmente.

Desde el punto de vista de una persona que reside en España, dónde la presencia de rabia es prácticamente nula, se hace muy difícil imaginar que hay países en los que hasta hace poco la rabia seguía siendo un gran problema de salud pública. Por ello, una de las finalidades de la realización de este trabajo es la de dar a conocer que aún hay muchos países, como Rumanía, que siguen combatiendo esta enfermedad en la actualidad.

3. La rabia

3.1. Concepto y virus ¿qué agente está detrás de la rabia?

La rabia, también llamada lisa o hidrofobia, es una enfermedad vírica que afecta al sistema nervioso de todos los animales endotermos (incluido el hombre), que se caracteriza clínicamente por una encefalomielitis aguda de sintomatología variable en función de la especie que afecte. Es una enfermedad fatal, que prácticamente la totalidad de los casos produce la muerte del animal/hombre afectado. Es una zoonosis de distribución mundial con un reservorio múltiple y difícil de erradicar (Sevillano, 2010).

El agente responsable de la rabia es un virus del género *Lyssavirus*, un virus ARN lineal, no segmentado, de morfología bacilar. Posee unas dimensiones aproximadas de 180-250 nm de longitud y unos 70-80 nm de anchura. Está compuesto por una cápside ribonucleica helicoidal interna, de aproximadamente 50nm de diámetro, y una envoltura lipídica derivada de la membrana citoplasmática del huésped durante la gemación, de la que emergen espículas superficiales que protuberan de una forma característica y con una longitud de unos 8nm (Comité internacional de Taxonomía del Virus (ICTV), 2017). Es un virus bastante lábil, aunque tolerante a la desecación, congelación y descongelación repetidas, así como a todos los antibióticos y quimioterápicos de uso humano y animal. Es parcialmente resistente a la autolisis y a la putrefacción, permaneciendo viable en tejido cerebral autolisado durante 10 a 12 días. Es sensible a los enzimas digestivos y valores bajos de pH, lo que hace que no sea transmisible por vía digestiva. Del mismo modo es sensible a rayos UV, antisépticos y desinfectantes clásicos (Sevillano, 2010).

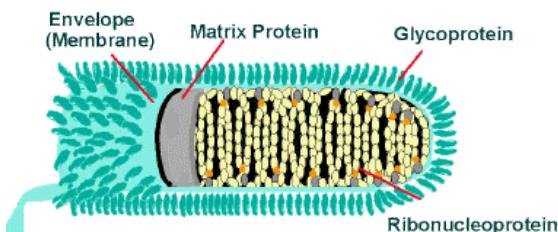


Figura 1: Modelo estructural del virus de la rabia (<http://www.cdc.gov>)

3.2. Taxonomía

El virus de la rabia pertenece al Orden Mononegavirales, Familia Rhabdoviridae. Los rhabdovirus se dividen en base a sus diferencias antigenicas y bioquímicas en seis géneros, cuyos hospedadores y especies tipo se describen en la Tabla 1:



Tabla 1: Taxonomía del virus de la rabia

Género	Especie tipo	Hospedadores
Vesiculovirus	Virus de la estomatitis vesicular	Mamíferos
Lyssavirus	Virus de la rabia	Mamíferos
Ephemerovirus	Virus de la fiebre efímera de los bovinos	Mamíferos
Novirhabdovirus	Virus de la septicemia hemorrágica viral	Peces
Cytorhabdovirus	Virus de la necrosis amarilla de la lechuga	Plantas
Nucleorhabdovirus	Virus del enanismo amarillo de la patata	Plantas

Fuente: Comité Internacional de Taxonomía Vírica (ICTV)

Los estudios de seroneutralización cruzada y de anticuerpos monoclonales han permitido subdividir los Lyssavirus en cuatro serotipos (Tabla 2):

Tabla 2: Clasificación de los distintos serotipos de Lyssavirus

Serotipo I	Rabia clásica CVS (<i>Challenge Virus Standard</i>). Incluye la mayor parte de cepas campo, vacunales y laboratoriales.
Serotipo II	<i>Logos Bat Virus (LBV)</i> . Africano, aislado originalmente en Nigeria. Aún no se han constatado casos humanos.
Serotipo III	<i>Mokola Virus (MOK)</i> : Africano, aislado por primera vez en Nigeria (musarañas africanas). Afecta a humanos.
Serotipo IV	<i>Duvenhage (DUV)</i> : Africano. Aislado por primera vez en un hombre en Sudáfrica (1970).

Fuente: Modificado de Sevillano, O. 2010

Posteriormente, distintas pruebas de aislamiento del virus en murciélagos europeos y australianos permitieron establecer 7 genotipos distintos (Tabla 3). Cabe destacar que hay aún 4 especies de Lyssavirus (ARAV, KHUV, IRKV y WCBV) que, debido a que han sido descubiertas recientemente, aún están pendientes de clasificación según genotipos (ICTV, 2017).

De las especies de Lyssavirus que se exponen posteriormente en la Tabla 3, solo 3 son consideradas de importancia en Europa, pues las demás no se encuentran en nuestro continente. Hablamos de RABV, EBLV1 y EBLV2. Estas tres especies son las que se pueden encontrar en Europa circulando a través de quirópteros y carnívoros domésticos y silvestres. Son las 3 especies de Lyssavirus se pueden encontrar en Rumanía.



Tabla 3: Clasificación taxonómica de las distintas especies del género *Lyssavirus*

Especie	Abreviatura (ICTV)	Serotipo	Genotipo	Vectores potenciales/depósitos	Distribución
<i>Lyssavirus</i> (Rabia clásica)	RABV	I	I	Carnívoros (por todo el mundo) y murciélagos (América)	Mundial (salvo varias islas)
<i>Lagos virus</i>	LBV	II	II	Murciélagos frugívoros	África
<i>Mokola</i> <i>Virus</i>	MOKV	III	III	Desconocido	África sub- Sahariana
<i>Duvenhage</i> <i>virus</i>	DUVV	IV	IV	Murciélagos insectívoros	África meridional
<i>Lyssavirus</i> de murciélagos Europeo tipo 1	EBLV1		V	Murciélagos insectívoros	Europa
<i>Lyssavirus</i> de murciélagos europeo tipo 2	EBLV2		VI	Murciélagos insectívoros	Europa
<i>Lyssavirus</i> de murciélagos australiano	ABLV		VII	Murciélagos insectívoros y frugívoros	Australia
<i>Aravan</i> <i>virus</i>	ARAV	?	?	Murciélagos insectívoros	Asia central
<i>Khujand</i> <i>virus</i>	KHUV	?	?	Murciélagos insectívoros	Asia central
<i>Irkut virus</i>	IRKV	?	?	Murciélagos insectívoros	Siberia Este
<i>Cáucaso</i> <i>occidental</i> <i>virus</i>	WCBV	?	?	Murciélagos insectívoros	Región del Cáucaso

Fuente: Modificado del Comité Internacional de Taxonomía del Virus (ICTV), 2017

3.3. Circulación del virus y principales reservorios

Hay que tener en cuenta que todos los animales endotermos pueden padecer la rabia, aunque con distintas susceptibilidades de infección, siendo las especies de la familia de los cánidos (perro, lobo, chacal, coyote, etc.). Las especies más susceptibles de infectarse. Sin embargo, no todas las especies susceptibles de infectarse son reservorios del virus, es decir, no todas tienen la capacidad de infectarse y posteriormente transmitir el virus a otra especie sensible. Gran parte de las especies de animales endotermos la padecen, mientras que el papel de reservorios está más reservado a las especies pertenecientes a las órdenes Carnivora y Quiroptera, y algunos hospedadores ocasionales que normalmente no son reservorios pero que de vez en cuando pueden transmitir el virus de forma efectiva (King et al. 2004).

En Europa, la principal especie que se encarga de diseminar el virus es el murciélagos, pero no es el principal reservorio, sino que los principales reservorios son el perro y el zorro, mientras que como reservorios secundarios están los bóvidos y los gatos.

Principales reservorios de Lyssavirus en Europa



Figura 2: Zorro rojo europeo (*Vulpes vulpes*). Uno de los principales reservorios del virus de la rabia (<http://www.bioencyclopedia.com>)



Figura 3: Perros callejeros (*Canis lupus familiaris*). El perro es en Europa, después del zorro rojo, la especie reservorio más importante del virus de la rabia (<http://www.e-consulta.com>)

En Europa Occidental, la forma más frecuente de llegada al hombre es por mordedura de un perro directamente al hombre o por mordedura de un perro a un gato, y después del gato al hombre (King et al., 2004). Ambas son igual de importantes, aunque normalmente se da con más frecuencia la mordedura del perro al hombre.

En Europa Oriental, en cambio, el origen de la infección en el hombre suele estar en el zorro. No es frecuente el ataque directo de un zorro a un hombre, pero si es más frecuente que un zorro ataque a un bóvido o a un perro/gato, y de éstos acabe llegando al hombre. El

ciclo más importante en ésta parte de Europa es de zorro a bóvido y de bóvido a hombre (Sevillano, 2010). Con esto se concluye que las dos especies más importantes a controlar son el perro y el zorro.

Cabe destacar que en Rumanía, país objetivo de este trabajo, el zorro es sin lugar a dudas la principal amenaza en cuanto a la lucha contra la rabia. La elevada, creciente y descontrolada población de zorros en los últimos años, así como su acostumbramiento y aproximación a los rebaños y a las personas, ha hecho que se convierta en una especie cada vez más peligrosa. Además, la elevada cantidad de perros domésticos abandonados ha producido un gran aumento de la población de perros salvajes, que combinado con la presencia de zorros, ha terminado en la presencia de dos poblaciones de animales salvajes con alta susceptibilidad al padecimiento de rabia y alta facilidad para su transmisión intrapoblacional.

3.4. Patogenia

La vía más usual de entrada del virus de la rabia es por contacto directo de la saliva de animales infectados con heridas abiertas o mucosas de otros animales. El virus no es capaz de atravesar la piel intacta, por lo que es necesaria la existencia de una herida previa. Una vez el virus ha penetrado el organismo a través de una herida, se produce una primera multiplicación en tejido muscular y posteriormente pasa a las terminaciones nerviosas donde se sigue multiplicando hasta alcanzar una dosis infectante efectiva. Debido a su carácter neurotropo, emigra hacia el sistema nervioso central y lo invade, empezando a nivel medular y terminando por el cerebro. En el cerebro es donde se multiplica intensamente y donde produce las principales lesiones. A partir de aquí se difunde a través de los nervios eferentes e invade la totalidad de tejidos orgánicos, pero solamente continúa la proliferación del agente en las glándulas salivares, la córnea y la grasa pigmentada (Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (MAGRAMA), 2013).

3.5. Cuadro clínico - Sintomatología (Sevillano, 2010; y MAGRAMA, 2013)

Los cuadros son variables entre especies e incluso dentro de los animales de una misma especie. La sintomatología y su gravedad están relacionadas con el lugar de lesión primaria en el SNC, cepa, dosis y vía. Es una enfermedad que empeora de manera progresiva, evolucionando la mayoría de casos en menos de 1 semana (algunos hasta 10 días). Hay excepciones en algunos reservorios (en zorros se han descrito casos de 17 días de evolución

clínica y 30 días de excreción en saliva). La recuperación clínica es muy rara, y cuando ocurre puede ser completa o con secuelas.

Principalmente hay dos formas de rabia, una furiosa y otra muda o paralítica, según la sintomatología que predomina. De forma excepcional se ha descrito una forma abortiva.

Sin embargo hay que remarcar que el cuadro clínico de la enfermedad puede ser muy variable según cada caso, por lo que puede no ajustarse en su totalidad a la información detallada a continuación. Se expone a continuación el cuadro clínico en el perro, que es la especie en la que está mejor documentado. El cuadro en otras especies es muy similar.

PERRO

Rabia furiosa → 3 fases

- *Fase prodromica (pródromos) - 0,5 a 3 días*

Es una fase que puede pasar inadvertida y se caracteriza por que el animal sufre, principalmente, una alteración de la conducta. El animal está irritable, agitado y con la excitabilidad refleja claramente aumentada. Pueden aparecer trastornos respiratorios (espasmos), dolor a la micción y defecación, etc.

- *Fase de excitación/furiosa/neurótica – 1 a 7 días*

Es la fase más típica de la enfermedad, en la que el animal tiende a abandonar el hogar o su entorno habitual y su conducta varía hasta llegar a una agresividad anormal. Hay periodos intercalados de furor y depresión, así como periodos de parálisis transitoria que afecta tanto a los nervios como a los músculos laringeos. Hay cambios en la fonación y en la deglución, que se vuelve dolorosa, por lo que el animal tiende a rechazar la comida y el agua. Es frecuente en esta fase que el animal presente hipersecreción salivar, muy típico de la enfermedad. En ocasiones éste periodo es tan agudo que termina con la muerte del animal a los pocos días.

- *Fase paralítica o depresiva - 2-4 días tras el comienzo de los síntomas*

Esta fase se inicia con parálisis de la musculatura mandibular y de la lengua (dejando al animal con la boca abierta y la lengua fuera); y también de los ojos, provocando opacidad corneal y estrabismo. El animal empieza a sufrir fenómenos paralíticos en los músculos del tronco y de las extremidades, hasta que finalmente empieza a sufrir convulsiones y muere.

Rabia paralítica o muda

Es similar al final de la furiosa, en la que directamente se empieza a observar la parálisis que progresiva desde el punto de entrada hacia la porción anterior. Manifiestan cambio del tono del ladrido, salivación, dificultad a la deglución, dificultad respiratoria y la mandíbula cae por la parálisis de los músculos faciales. Normalmente mueren en 2-4 días, por fallo respiratorio.

Rabia abortiva

Se aplica este término exclusivamente a casos en los que los animales han sufrido rabia (siendo demostrable que el animal la ha padecido y ha sufrido algunos síntomas) y se han recuperado de la enfermedad. Esta forma de rabia se ha descrito en varias especies, aunque es muy poco frecuente.

GATO, ZORRO Y OTROS ANIMALES SILVESTRES

En todos los casos predomina la forma furiosa, cuya sintomatología es prácticamente idéntica a la del perro. Lo más destacable en los animales silvestres es que pierden su temor al hombre, por lo que se acercan más de lo normal a zonas urbanas, siendo un riesgo para los humanos.

3.6. Diagnóstico de la rabia

(OIE, 2004: *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres.*)

La única forma de hacer un diagnóstico fiable de la rabia es mediante técnicas diagnósticas de laboratorio, puesto que los signos y síntomas de la enfermedad no son exclusivamente característicos de ella, por lo que su aparición no indica de forma clara la presencia de la enfermedad.

Colección de muestras: Para el diagnóstico de rabia hay que tomar muestras del encéfalo, y la técnica habitual se basa en extraer el encéfalo abriendo el cráneo. En casos de campo donde no es posible abrir directamente el cráneo para extraer el encéfalo, se pueden usar otros métodos como la extracción por el foramen occipital o la extracción retrororbital, pero normalmente no se utilizan.



Figura 4: Extracción del encéfalo del cráneo para su posterior envío y análisis del virus de la rabia. Tomada de Vilas et al., 2013

Técnicas habituales de laboratorio

(OIE, 2004: *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres.*)

Identificación inmunoquímica del antígeno de virus rabia

- **FAT (Fluorescent antibody test) o Prueba de inmunofluorescencia:** Es la prueba más ampliamente utilizada para el diagnóstico de rabia y también la recomendada por la OMS. Este examen se puede usar directamente en frotis o también para confirmar presencia de antígeno rábico en cultivo celular o en tejido cerebral de ratones que hayan sido inoculados para el diagnóstico. Es una prueba de alta fiabilidad (95-99%) siempre que las muestras estén en buen estado. Se basa en frotis preparados a partir de una muestra de tejido cerebral que se fija con acetona fría y luego se tiñe con un conjugado específico que lleva anticuerpos (con un marcador fluorescente) contra un antígeno específico. En caso de que el antígeno esté presente, el anticuerpo se une y el resultado será una fluorescencia derivada de la unión antígeno-anticuerpo.

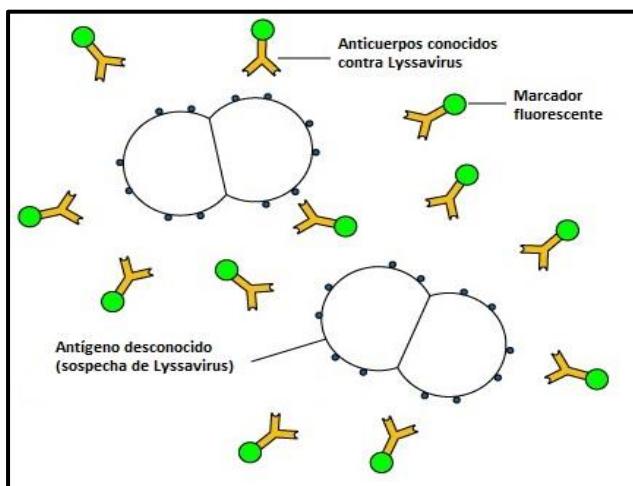


Figura 5: Test FAT para la detección de rabia con anticuerpos marcados con un marcador fluorescente. Modificado de Kaiser, G.E., 2017.

- **Test inmunoquímicos:** Poco utilizados, son técnicas de conjugación con peroxidasa, de diagnóstico directo, con la misma sensibilidad que FAT pero con la necesidad de un paso de incubación más.

Detección de la replicación del virus de la rabia post-inoculacion

Son pruebas que detectan la infectividad de una suspensión de tejido en cultivos celulares o en animales de laboratorio. Deben ser utilizados cuando la técnica FAT da resultados inciertos o cuando FAT es negativa en casos de humanos que han sido expuestos.

- **Test de cultivo celular:** Cultivo de líneas celulares de neuroblastoma. La presencia de virus en las células es revelable mediante FAT pasadas mínimo 18 horas, aunque normalmente la incubación se realiza durante 48 horas. Es más utilizada que la técnica



de inoculación en ratón por el hecho de ser menos costosa y por evitar el uso de animales vivos, además de dar resultados más rápidos.

- **Test de inoculación en ratón:** Se inoculan ratones jóvenes (días – semanas de edad) y se observan durante 1 mes. Cada ratón muerto es examinado mediante FAT en busca del virus. En desuso actualmente por razones de bienestar animal y por no dar resultados rápidos.

Identificación histológica de lesiones celulares características:

Están los métodos tintoriales con tinción de Sellers y la prueba de Mann. Actualmente están en desuso por ser demasiado poco sensibles.

Pruebas serológicas

- **(Seroneutralización, ELISA):** Rara vez se utilizan pruebas serológicas, debido a la seroconversión tardía y al bajo porcentaje de animales que sobreviven a la enfermedad. El principal uso de la serología es en la determinación de la respuesta de los animales a la vacunación (detección cualitativa de la variación de anticuerpos post vacunación), ya sea en animales domésticos o en animales salvajes.

Otro uso de la serología, más específicamente ELISA, está aplicado a grandes encuestas epidemiológicas, aunque solo debe usarse en combinación con pruebas confirmatorias FAT o con aislamiento del virus. Es una prueba útil para caracterizar el virus y hacer una distinción entre virus vacunal y cepa de campo, lo que posiblemente puede orientarnos acerca del origen geográfico de las cepas de campo.

3.7. Vacunas contra la rabia en animales domésticos (Cliquet et al. 2004)

Distinguimos, para animales domésticos, las vacunas vivas y las vacunas inactivadas.

Vacunas de virus vivo

- **Vacunas de virus modificado de cepa “Flury”:** Actualmente esta vacuna está prohibida en varios países europeos por ser poco segura, sobretodo en gatos y animales inmunodeficientes.
- **Vacunas de virus modificado “ERA” o “Vnukovo”:** Estas vacunas se utilizan actualmente después del cultivo sobre células de riñón de hámster, perro, bovino o cerdo.



- **Vacunas de virus parcialmente inactivados:** Estas vacunas llamadas “de tipo Fermi” están constituidas por suspensiones parcialmente inactivadas por el fenol de un virus fijado (derivado de la cepa Pasteur).

Características generales de las vacunas de virus vivo:

Son vacunas normalmente muy eficaces, con la problemática de que, al no estar inhibida la capacidad de replicación del virus, no se puede asegurar que sean inocuas para el animal y que no acaben produciendo enfermedad vacunal. Generalmente son liofilizadas y no van asociadas a otros antígenos ni a adyuvantes (OIE, 2004).

Vacunas de virus inactivado:

- *Vacunas cuyo virus es replicado in vivo:* Se utilizan por su relativa facilidad de producción. Normalmente se obtienen por replicación en ratones
- *Vacunas cuyo virus es replicado in vitro:*
 - **Vacunas obtenidas de células de riñón de hámster:** Son las más corrientes, aunque también las hay de fibroblastos de pollo, de riñón de perro, etc.
 - **Obtenidas tras pases en varias especies animales:** La mayoría son derivadas de la cepa Pasteur aislada en 1882 de un bovino mordido por un perro, y que ha sufrido series de pases muy variados en distintas especies animales.

Características generales de las vacunas de virus inactivado:

Las vacunas de virus inactivado son totalmente inocuas si se fabrican correctamente, pues la capacidad de replicación del virus está inhibida por lo que no puede invadir el organismo y desarrollar enfermedad vacunal. Puede ser liofilizada (estable al menos 18 meses) o líquida (estable al menos 12 meses). Es frecuente que vayan acompañadas de adyuvantes, sobre todo a las obtenidas por cultivo celular. Frecuentemente se asocian a otros antígenos (con Leptospira en perro; Con Panleucopenia en gato; con Fiebre Aftosa en bovino). Además son bastante duraderas (2-3 años) (OIE, 2004).



3.8. Vacunas contra la rabia en animales silvestres (Berg et al., 2015)

Todas las vacunas antirrábicas en uso en Europa son derivados de la cepa SAD (Street Alabama-Duffering) original, aislada de un perro infectado en los EE.UU. en 1935. Esta cepa se trasladó en vivo a células cerebrales de ratón y a partir de ella se desarrollaron 4 cepas vacunales distintas que actualmente están disponibles en el mercado europeo:

- **Vacuna SAD Bern:** Fue adaptada de la cepa SAD original después de varios pases in vitro en células BHK (Baby Hamster Kidney cells). Esta cepa se considera la cepa ancestral de todas las vacunas disponibles.
- **Vacuna SAD B19:** Se seleccionó a partir de la cepa SAD Bern in vitro utilizando también células BHK.
- **Vacuna SAG2 (Street Alabama Gif):** Fue seleccionada a partir de la cepa SAD Bern después de dos mutaciones sucesivas in vitro del codón de Arginina 333 mediante uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes de glicoproteínas específicos contra la rabia.
- **Vacuna V-RG (Vaccinia Recombinant Glycoprotein):** Es un virus vaccinia (cepa Copenhague) recombinante para el gen de glicoproteína de la cepa SAD original. Expresa la glicoproteína rágica VRG. Es altamente eficaz, segura y efectiva, y contiene un biomarcador de tetraciclina. Es la que está siendo mayoritariamente utilizada en Europa y es dispersada con métodos de distribución aérea (aviones, helicópteros, etc.). Es la vacuna que se usa actualmente en Rumanía en el plan de vacunación ORV contra la rabia en zorros.

Las vacunas que se administran vía oral están protegidas por un envolvente de plástico (píldora) y asociada a cebos apetecibles, como pueden ser cabezas de gallina o “albóndigas”, por ejemplo. Además están marcadas con unos biomarcadores que, al ser ingeridos por los animales silvestres, tiñen sus dientes o huesos. Esto permite detectar a los animales que han ingerido el cebo y por tanto, la vacuna. El saber la cantidad de animales que han ingerido los cebos permite hacer un mejor estudio de su eficacia y un mejor estudio de la evolución de la enfermedad en la población tras la administración de la vacuna) (Andral & Blancou, 1982).



Figura 6: Vacuna oral de rabia, camuflada en un cebo para vacunación de animales silvestres (<http://www.naukas.com>)



3.9. Contexto global, situación de la rabia en el mundo

3.9.1. Europa Occidental

En Europa occidental la rabia está prácticamente erradicada. Dados los buenos planes de prevención y control de rabia en animales domésticos como los buenos planes vacunales en animales silvestres, la rabia prácticamente ha desaparecido de Europa Occidental. En la tabla siguiente puede apreciarse la casuística total de rabia en los países de Europa Occidental en el periodo comprendido entre los años 2000-2017 (Tabla 4), así como la incidencia de rabia en forma de gráfica lineal (Gráfico 1):

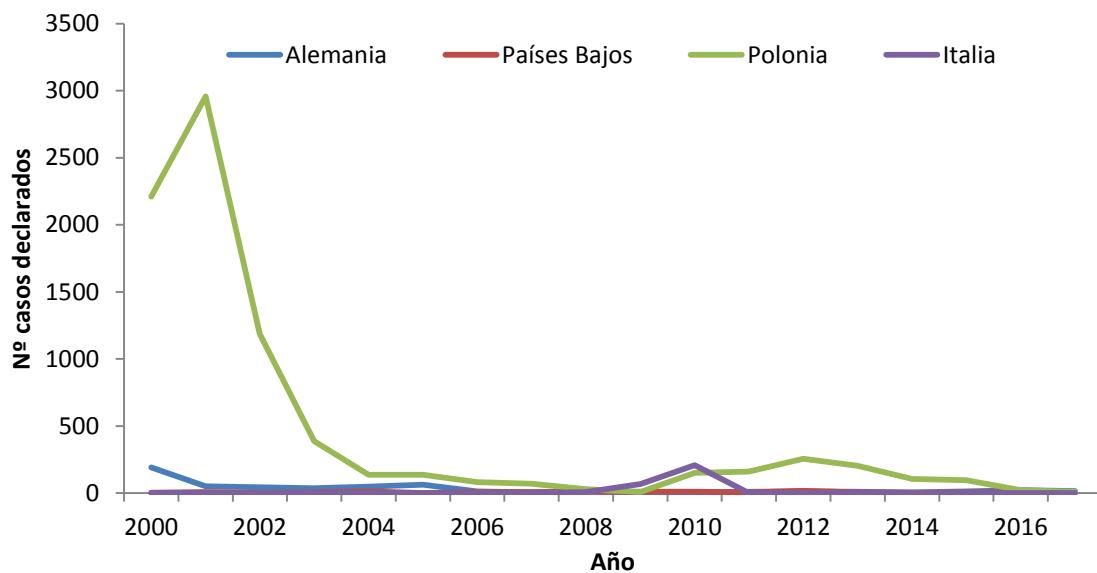
Tabla 4: Casuística de rabia en Europa Occidental entre los años 2000-2017

País	Domésticos	Salvajes	Murcielagos	Humanos	Total
Austria	4	26	0	0	30
Alemania	27	338	198	6	596
Bélgica	1	0	2	0	3
Dinamarca	1	0	26	0	27
España	55	1	23	1	80
Finlandia	1	0	3	0	4
Francia	14	0	79	1	94
Islandia	0	0	0	0	0
Irlanda	0	0	0	0	0
Italia	15	272	0	1	288
Luxemburgo	0	0	1	0	1
Noruega	0	0	1	0	1
Polonia	1226	6884	104	0	8214
Portugal	0	0	0	1	1
Suecia	0	0	0	1	1
Suiza	1	0	2	1	4
Países bajos	1	0	138	2	141
Reino unido	1	0	14	6	21
Total	134	7521	591	20	9479

Fuente: Datos extraídos de Rabies European Bulletin (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)

En la Tabla 4 podemos observar que los países más afectados por la rabia desde el inicio del milenio hasta este año han sido (y además de forma muy destacada), Polonia, Alemania, Países Bajos e Italia. La rabia ha afectado especialmente a Polonia con un altísimo número de casos totales, que se corresponde principalmente con rabia en animales salvaje, especialmente en zorros.

Gráfico 1: Evolución de la incidencia de rabia entre los años 2000-2017 en los países más afectados por rabia en Europa Occidental.



Fuente: Datos extraídos de Rabies European Bulletin (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)

En el Gráfico 1 podemos observar la evolución que ha sufrido el número de casos de rabia en los países más afectados por esta en Europa Occidental, podemos observar como el número de casos en Alemania, Países Bajos e Italia más o menos ha seguido por la misma línea durante todo este periodo de tiempo, a excepción de un pequeño brote en Italia en torno al año 2010. Por lo contrario, Polonia sufrió un brote importantísimo en el año 2001. A partir de aquí el número de casos fue decreciendo de forma bastante acusada. Polonia volvió a sufrir un pequeño incremento de rabia entorno al año 2010, que se mantuvo hasta más o menos el año 2015. A partir de ahí descendió y se estabilizó en unos números mínimos, al igual que los demás países.

Volviendo al conjunto de países de Europa Occidental, aunque en la actualidad todos se encuentran prácticamente sin riesgo de rabia, sigue habiendo algunos que aún han declarado casos en 2017, estos son: Bélgica (1), Finlandia (1), Francia (5), Alemania (15), Polonia (10), España (2), Países Bajos (9), Reino Unido (1).



3.9.2. Europa Oriental

En Europa oriental la rabia ha tenido una incidencia mucho mayor, debido a la elevada cantidad de animales salvajes, la falta de desarrollo y la incapacidad para llevar a cabo medidas y planes de prevención y control efectivos. Todos estos factores han derivado en una incidencia de rabia muy superior que en Europa Occidental.

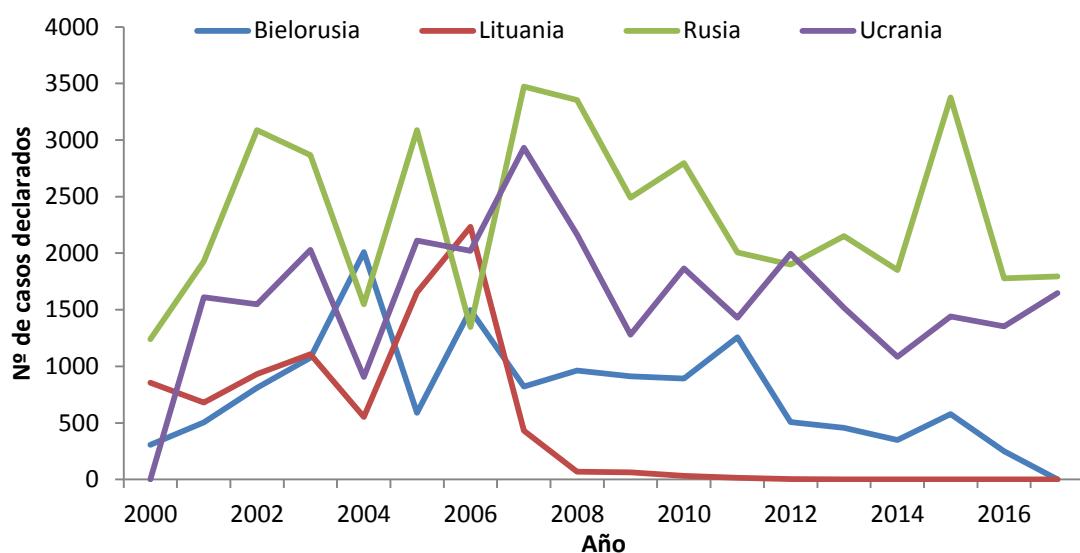
Tabla 5: Casuística de rabia en Europa Oriental entre los años 2000-2017

País	Domésticos	Salvajes	Murciélagos	Humanos	Total
Albania	11	10	0	0	21
Bielorrusia	3631	8391	1	3	12026
Bosnia-Herc.	106	431	0	0	537
Bulgaria	58	249	0	0	307
Croacia	586	7291	0	0	7877
Chipre	0	0	0	0	0
Rep. Checa	11	192	2	0	205
Estonia	364	1873	0	0	2237
Georgia	415	14	0	7	436
Grecia	8	40	0	0	48
Hungría	290	1077	6	0	1373
Kosovo	0	1	0	0	1
Letonia	769	3424	0	1	4194
Liechtenstein	0	0	0	0	0
Lituania	2033	6597	0	2	8632
Macedonia	1	8	0	0	9
Malta	0	0	0	0	0
Moldavia	880	346	1	0	1227
Montenegro	30	173	0	0	203
Rumanía	1498	4126	1	3	5628
Rusia	21854	18983	5	116	40958
Serbia	116	722	0	0	838
Eslovaquia	155	845	0	0	1000
Eslovenia	18	370	0	0	388
Turquía	5163	612	0	5	5780
Ucrania	16271	11943	21	9	28244
Total	54268	67718	37	146	122169

Fuente: Datos extraídos de Rabies European Bulletin (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)

En la Tabla 5 se pueden observar datos tan llamativos como la gran cantidad casos humanos de rabia en Rusia, superando el centenar de casos. Se puede apreciar una gran cantidad de casos declarados en Rusia y Bielorrusia, tanto en domésticos como en salvajes. La explicación de esta cantidad tan elevada de casos no es otra que la elevada extensión boscosa de estos dos países, así como la mayor cantidad de fauna salvaje que habita estas áreas.

Gráfico 2: Evolución de la incidencia de rabia entre los años 2000-2017 en los países más afectados por rabia en Europa Oriental



Fuente: Datos extraídos de Rabies European Bulletin (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)

Como se puede observar en el Gráfico 2, la rabia en Europa Oriental ha sido y sigue siendo un gran problema de salud pública. Se puede apreciar que países como Rusia y Ucrania (los dos con mayor número de casos declarados en las últimas décadas) a día de hoy siguen presentando un número elevado de casos de rabia (1794 y 1649 respectivamente, en 2017). Si bien es cierto, en Europa Oriental se encuentran países de grandes extensiones geográficas y con una muy elevada cantidad de fauna salvaje, susceptible a la infección por la rabia, muy difícil de controlar.

Aunque la situación actualmente está mucho más controlada, aún hay países que siguen declarando casos de rabia en la actualidad. Estos son: Georgia (40), Hungría (3), Moldavia (58), Rumanía (2), Rusia (1794), Serbia (1), Turquía (485) y Ucrania (1649).

3.9.3. Resto del mundo



Figura 7: Mapa coroplético del riesgo de rabia en países y áreas geográficas a nivel mundial
(<http://www.who.int>)

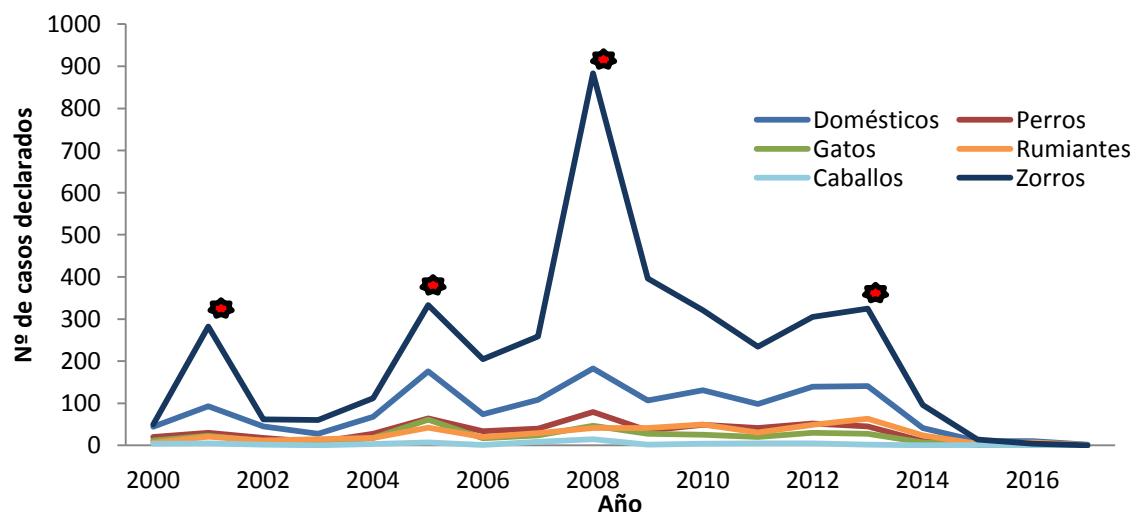
En el mapa anterior podemos observar un mapa coroplético en el que se representa el riesgo de rabia en todos los países del mundo. Podemos observar que en elevado riesgo de rabia se encuentran principalmente el continente africano y asiático (áreas de color rojo), y también algunos países de América Central. En riesgo medio de rabia (color naranja) se encuentran países de Europa Oriental, el norte de Asia, países del sur de África, México y varios países Sudamericanos. Generalmente los países de América del Norte y Europa Occidental están en bajo riesgo (color beige).

4. Evolución de la rabia en Rumanía

4.1. Estudio de brotes

Aunque actualmente Rumanía es un país prácticamente libre de rabia, desde el inicio del nuevo milenio ha habido varios brotes que han afectado prácticamente a la totalidad del área del país. Al igual que en el resto de Europa, las especies de Lyssavirus que circulan por Rumanía son la RABV, EBLV1 y EBLV2, y las tres especies circulan principalmente a través de los quirópteros y los carnívoros, los principales reservorios del virus. Se tiene muy poca información respecto a la situación de la rabia en Rumanía durante los años anteriores a su entrada en la Unión Europea en 2007, así como también se tiene muy poca información respecto a las medidas que aplicaban para combatir la rabia. A continuación podremos observar la evolución de la enfermedad en las últimas 2 décadas, así como los planes de control y prevención aplicados actualmente, sobretodo en la lucha contra la rabia en zorros.

Gráfico 3: Evolución del número de casos de rabia en Rumanía desde los años 2000 a 2017



Fuente: Datos extraídos de Rabies European Bulletin (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)

En el Gráfico 3 se puede observar la variación del número de casos (por especies) que ha sufrido Rumanía durante estos últimos 17 años. Se puede observar que el número de casos declarados ha ido variando mucho a lo largo de los años, en los que se han producido 4 grandes brotes. A continuación se procede a analizar dichos brotes, situándolos geográficamente y detallando cómo ha afectado a las diferentes especies, hasta llegar a la situación en la que se encuentra el país actualmente.

Brote epidémico año 2001

Especie	Domésticos	Perros	Gatos	Rumiantes	Caballos	Zorros	Total
Nº casos	93	30	23	31	5	282	386



Figura 8: Mapa de puntos correspondiente a los casos de rabia declarados en Rumanía en el año 2001 (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)

El brote del año 2001 fue el primer gran brote de rabia del milenio, y, además, el más leve de los 4 que ha habido hasta día de hoy. Se trata de un brote epidémico bastante generalizado por todo el país, en el que se observa gran concentración de casos en los condados de Salaj, Cluj, Bistrita-Nasaud, Alba y Mures, en la región de Transilvania, al norte del país.

Brote epidémico año 2005

Especie	Domésticos	Perros	Gatos	Rumiantes	Caballos	Zorros	Total
Nº casos	176	64	61	42	7	333	530



Figura 9: Mapa de puntos correspondiente a los casos de rabia declarados en Rumanía en el año 2005 (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)

El año 2005 tiene lugar un brote epidémico en la zona Suroeste del país, con gran concentración de casos en los condados de Covasna, Brasov, Prahova y Buzau. También se

aprecia un pequeño brote en el condado de Calarasi (Sur), pero menos elevada que en los condados mencionados anteriormente. Este año destaca la elevada cantidad de casos en animales domésticos (se dobla prácticamente el número de casos en todas las especies de animales domésticos, a excepción de los caballos). En el caso de los zorros el número de casos también aumenta, pero no de forma tan elevada.

Brote epidémico año 2008

Especie	Domésticos	Perros	Gatos	Rumiantes	Caballos	Zorros	Total
Nº casos	183	79	47	41	15	883	1089



Figura 10: Mapa de puntos correspondiente a los casos de rabia declarados en Rumanía en el año 2008 (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)

El brote epidémico del año 2008 es el más fuerte del que se tiene constancia en la historia de Rumanía según la OMS. Se puede observar una distribución bastante homogénea de la casuística, no hay ninguna parte del país que no se vea afectada, pero sobretodo hay una gran concentración de casos en los condados del centro y norte del país (Cluj, Salaj, Bistrita-Nasaud, Harghita, Mures, Alba, Sibiu, Brasov, Covasna, Bacau, Neamt y Iasi). La zona más afectada es la región de Transilvania, ya mencionada anteriormente. Este año la cantidad de animales domésticos afectada es muy similar al brote del año 2005, mientras que la cantidad de casos en zorros es casi el triple.

Brote epidémico año 2013

Especie	Domésticos	Perros	Gatos	Rumiantes	Caballos	Zorros	Total
Nº casos	141	45	28	63	2	325	486



Figura 11: Mapa de puntos correspondiente a los casos de rabia declarados en Rumanía en el año 2013 (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)



El brote de rabia del año 2013 fue menos agresivo que los dos anteriores. Se puede observar en la Figura 11 que se trata de un brote en el que el número de casos está distribuido de forma bastante homogénea por toda el área del país, a excepción de la zona sur-oeste, que está bastante libre de casos. Se puede apreciar una pequeña aglomeración de casos en la zona norte (círculo azul), correspondiente a los condados de Cluj, Bistrita-Nasaud y Suceava. Es remarcable la elevada cantidad de casos en rumiantes declarados este año, mientras que el número de casos en animales domésticos es bastante similar al año 2008, y el número de casos en zorros es muy inferior.

En líneas generales y tal y como se aprecia en el Gráfico 3, podemos observar que de los 4 grandes brotes de rabia que ha habido a lo largo de estos 17 años, los del año 2001, 2005 y 2013 son muy similares en cuanto a casos totales e incluso en cuanto al número de casos por especies, a excepción de los animales domésticos en el 2001, y en los zorros el año 2008.

Rabia en los años 2014-2017

Especie Año	Domésticos	Perros	Gatos	Rumiantes	Caballos	Zorros	Total
2014	41	10	7	24	0	96	142
2015	10	1	4	4	1	14	28
2016	10	1	2	7	0	4	14
2017	2	1	0	1	0	0	2

Como podemos observar en la tabla anterior, durante los últimos 4 años los casos de rabia, se reducen notablemente, debido a las eficaces medidas tomadas por parte de la OMS, la OIE y el gobierno de Rumanía. Los dos últimos casos de rabia reportados en el país y publicados por la OMS (en el European Rabies Bulletin) se localizaron en los condados de Teleorman (Sur) y Iasi (Noreste). La elevada reducción de casos de rabia durante estos años coinciden con la aplicación del plan Oral Rabies Vaccination (ORV) iniciado el año 2013, y con las medidas aplicadas también en la prevención de rabia en animales domésticos.

4.2. Casos humanos

Desde el año 2000, en Rumanía han sido declarados 8 casos humanos. Es necesario remarcar que hay discrepancias respecto a la veracidad de los casos humanos publicados por Najar y Streinu-Cersei (2012) para los años 2008, 2009, 2010 y 2011, puesto que dichos casos



no aparecen publicados en la página web oficial de la rabia de la OMS (<https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/queries>).

Tabla 6: Casos humanos de rabia en Rumanía durante los años 2000 a 2017

Año	2000	2007	2008	2009	2010	2010	2011	2012
Localización	Caras-severin	Suceava	Bacau	Valcea	Olt	Giurgiu	Baia	Bacau
Género	-	-	Hombre	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer
Edad	-	-	43	69	11	11	70	5
Animal vector	-	-	Lobo	Zorro	Gato	-	Gato	Perro
Estado vector	-	-	Salvaje	Salvaje	Doméstico	-	Doméstico	Callejero
Zona de mordida	-	-	Manos, cuello y piernas	Antebrazo y mano izquierdos	-	-	Brazo derecho	Cara

Fuente: Modificado de Najar & Streinu-Cercel, 2012; y de Rabies European Bulletin (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)

Como dato, es curioso el hecho de que de los casos de los que se sabe el animal vector, solo uno ha sido causado por el ataque de un perro, cuando, en el mundo, el 99% de los casos de rabia en humanos son atribuidos a mordeduras de perros (King et al., 2004).

5. Medidas de control y prevención contra la rabia en Rumanía

La información del este apartado procede de la NSVFSA, 2017 (Rabies situation and oral vaccination of foxes in 2017 in Romania)

En los últimos años se han emprendido en Rumanía varios planes de control y erradicación para combatir la rabia endémica que sufre el país. Dentro de estas acciones y medidas, lo más importante está relacionado con la lucha contra los principales reservorios de la rabia en Europa del Este, que son los perros y los zorros. La OMS y la NSVFSA son los principales protagonistas en la aplicación de estas medidas contra la enfermedad. Su función ha sido, en animales domésticos y salvajes:

- **Domésticos:**
 - Campañas educativas para un público general, principalmente propietarios de pequeños animales domésticos (perros y gatos).
 - Programas de vigilancia y declaración de casos sospechosos de rabia en pequeños animales susceptibles (perros y gatos).



- Investigación de la enfermedad y naturaleza del virus para el desarrollo de vacunas y planes vacunales apropiados.
 - Programas de vacunación mediante vacunas inyectables.
 - Programas de control de poblaciones de animales vagabundos y su vacunación en la medida de lo posible.
-
- **Salvajes:**
 - Desarrollo de programas de vacunación en animales salvajes (por dispersión de cebo en el medio natural) → Plan ORV.
 - Vigilancia, testaje y declaración de casos de rabia.
 - Control de poblaciones de animales silvestres.
 - Desarrollo de vacunas efectivas, preferentemente oral.

5.1. Lucha contra la rabia en zorros – Programa ORV

Dentro del ámbito salvaje, la única especie que tiene especial relevancia en cuanto a mantenimiento y distribución del virus de la rabia en Rumanía es el zorro, y para luchar contra la rabia en esa especie, se puso en marcha el plan ORV (Oral Rabies Vaccination). El plan ORV es un plan de vacunación oral por distribución de cebos en el medio natural, elaborado por el NSVFSA. Fue aprobado por la OMS el año 2007 para la lucha contra la rabia salvaje en las poblaciones de zorros. No pudo ser aplicado de forma completa hasta el año 2013, aunque fue un proyecto preparado para ser iniciado el año 2008. El tipo de vacuna utilizado en el plan es la vacuna V-RG, mencionada en el apartado 3.8.

5.1.1. Vacunación aérea

En Rumanía, la vacunación oral de zorros se ha llevado a cabo en dos campañas, en primavera y otoño, en los 41 condados y principalmente por distribución por avión. La superficie estimada susceptible de vacunación aérea es de 213.375 kilómetros cuadrados, y la empresa que ofrece el servicio proveedor adquiere ciertas obligaciones, de las que se destacan por importancia:

- No distribución de cebos de vacunas en áreas de localidades o a menos de 500 metros de ellas o de superficie del agua (ríos, lagos), carreteras (europeas, nacionales).

- Debe estar preparada una estrategia de distribución uniforme en todas las formas de relieve geográfico con una densidad de 25 cebos/km² (montañas, colinas, valles, llanuras, delta del Danubio, etc.)
- Límite máximo de temperatura del aire libre para distribución del cebo es de 30 grados centígrados.
- Si los vuelos no pueden ser completados dentro de un marco de 30 días, el plazo de distribución aérea puede extenderse.
- El servicio proveedor debe garantizar que posee al menos 14 aeronaves (avión/helicóptero) para garantizar la distribución de vacunas contra la rabia en toda el área de Rumanía, hasta un máximo de 30 días de calendario, con clima favorable.
- Cada distribución, el lugar, la fecha y la hora exactas deben ser registradas y transmitidas a tiempo real a la autoridad contratante del servicio, por parte del proveedor del servicio.
- Guardar todos los datos en un archivo cifrado para evitar posible manipulación de datos. Solo el proveedor del sistema de software de distribución puede decodificar el archivo.
- Cada aeronave debe disponer de un dispositivo GPS para registrar las trayectorias de vuelo y velocidades de la aeronave.

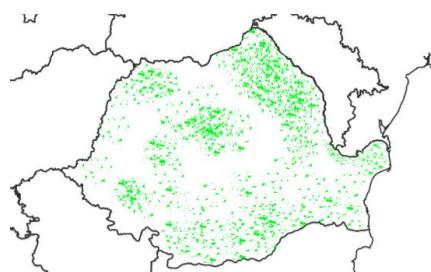


Figura 13: Campaña de distribución aérea de cebos del plan ORV en Primavera y Otoño de 2016
(<http://www.ec.europa.eu>)

5.1.2. Vacunación manual

La vacunación manual se realiza en áreas donde no es posible realizar vacunación aérea por distintos motivos, como son:

- Alta concentración de casos de rabia, que necesitan de mayor cantidad de cebo de vacunación.
- Áreas y zonas boscosas que se encuentran demasiado cerca de localidades como para realizar una distribución precisa del cebo, y que debido a la escasa distancia entre bosque y localidad, es necesaria la distribución manual de la vacuna.



- Áreas alrededor de localidades, lagos y rutas públicas que son conocidas como rutas activas de zorros.
- Áreas donde las aeronaves no pueden acceder por falta de permiso de vuelo, y que hay conocimiento de actividad de zorros.

5.1.3. Monitorización

Para una correcta monitorización de la campaña de vacunación, el procedimiento a seguir es, después de 45 días de la dispersión de la vacuna, la captura de 4 zorros/ año/ 100km². De los 4 animales capturados, se tomarán muestras de encéfalo determinar la presencia de antígeno rábico mediante FAT (frotis con fluorescencia indica presencia de antígeno rábico y por lo tanto, infección), así como se tomarán muestras de la mandíbula para, posteriormente y en caso de ser negativos en la prueba FAT, determinar la presencia de marcadores vacunales (Tetraciclina en éste caso). El efecto de la tetraciclina en los animales que la consumen es que produce la tinción de dientes y huesos, por lo que permite distinguir a los animales que han consumido los cebos de los que no los han consumido.

Para los zorros cuyas muestras de encéfalo hayan resultado negativos para FAT, las muestras de mandíbula se envían al Laboratorio Nacional de Referencia (NRL, que en este caso es el Institute for Diagnosis and Animal Health (IDAH), localizado en Bucarest) para detección de marcador de Tetraciclina y detección de anticuerpos vacunales mediante ELISA. Las muestras positivas a FAT se envían a NRL para genotipado y poder diferenciar si se trata de cepas salvajes o vacunales.

Más o menos unos 8535 zorros en total deben ser examinados cada año, en 2 campañas. Todos estos animales se someterán al test FAT.

5.1.4. Vigilancia activa

Con vigilancia activa nos referimos a la destinación de personal capacitado a la captura de animales vivos y al diagnóstico de la enfermedad mediante pruebas laboratoriales. La prueba más utilizada para el diagnóstico de rabia es el FAT (Fluorescent Antibodies Test), que es el recomendado por la OIE. Este test debe ser utilizado directamente en muestras de encéfalo, y también puede ser utilizado para confirmar la presencia de antígeno rábico en cultivo celular o tejidos cerebrales de ratón en los que se haya inoculado virus rábico para diagnosis.



Este test FAT da una fiabilidad en sus resultados del 95-99%. Además, todas las muestras positivas en la prueba FAT deben ser genotipadas para distinguir entre cepa vacunal o cepa salvaje.

5.1.5. Vigilancia pasiva

Con vigilancia pasiva y en el caso concreto de la rabia nos referimos a que no hay un personal dedicado a la captura de animales vivos, sino que se realizan pruebas de diagnóstico de enfermedad a animales que se encuentran muertos o moribundos. Los animales objetivo son: animales muertos/matados (en carreteras, bosque, por profesionales o no...); y animales sospechosos de rabia. En los cadáveres sospechosos, la cabeza es “requisada” y luego se destruye sin quitar la piel.

Para los animales capturados vivos, se harán las pruebas de rabia y serán retenidos durante un periodo de hasta 30 días. Si los resultados son negativos, se volverán a dejar en libertad. Aquellos animales que se sepa que han atacado (mordedura/arañazo) a otros animales, se mantendrán en observación para valorar su comportamiento y diagnosticar si padecen rabia o no(NSVFA, 2017).

5.1.6. Investigación laboratorial

Tanto para animales vivos sospechosos de padecer la enfermedad, como para animales domésticos/salvajes encontrados muertos, se procede a la realización de test FAT o Inoculación intracerebral en ratón o en células para cultivo (aunque la confirmación de la enfermedad es mediante el test FAT), para confirmar si el animal está infectado por Lyssavirus. En caso positivo, se mandan muestras al Laboratorio Nacional de Referencia para realización de genotipado (PCR), con lo cual se puede conocer la especie exacta de Lyssavirus presente en el animal.

Los resultados se transmitirán a la Autoridad Sanitaria del Condado en el que se encuentre el animal, así como a los CSVFSL (Laboratorios de Sanidad Alimentaria) y los Institutos para el Diagnóstico de Sanidad Animal (IDAH).

5.1.7. Supervisión del plan ORV

La ANSVSA creó una Comisión Técnica encargada de la supervisión del programa ORV. Esta Comisión Técnica realiza cualquier tipo de recepción cualitativa y control del número de cebos vacunales, distribuidos tanto por vía aérea como manual, y la entrada de las vacunas a los

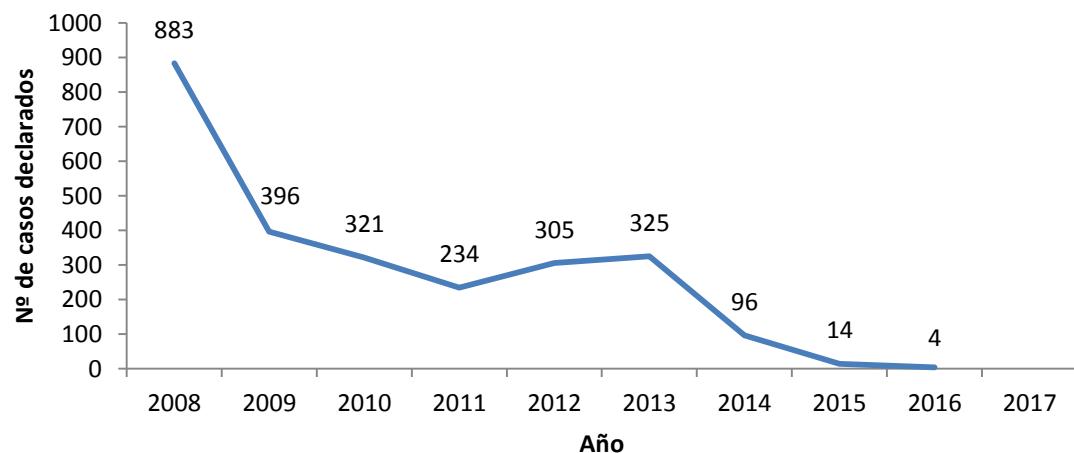
sitios de almacenamiento, así como todos los pasos por los que pasan los cebos desde la llegada a los puntos de almacenamiento hasta su posterior distribución. También, ésta comisión se encarga de la revisión de los documentos de pago de los cebos.

Esta comisión además tiene el objetivo de realizar la corrección final de los mapas y rutas de vacunación, así como asegurar una buena coordinación de los sistemas de distribución y que el aporte de datos por parte de las aeronaves sea el correcto. Tiene que asegurarse de que todo el proceso se lleva a cabo acorde al protocolo inicial establecido para el plan ORV.

5.1.8. Resultados del plan ORV

Sin lugar a dudas, el plan ORV ha sido todo un éxito en Rumanía. Como se puede observar en la gráfica de casuística de rabia en zorros (Gráfico 4), a partir de 2008 los casos de rabia empiezan a disminuir debido al carácter cíclico típico en estos tipos de enfermedad, en la que hay una gran diseminación del agente afectando a muchos animales, la mayoría de los cuales van muriendo en poco tiempo, por lo que la diseminación de la enfermedad frena por sí misma. Podemos observar que el número de casos decreció hasta el año 2011, y del 2011 a 2013 volvían a sufrir un aumento, seguramente debido a un nuevo aumento en la población de zorros. Sin embargo ese crecimiento termina el año 2013, coincidiendo con la implantación del programa. A partir de 2013, el número de casos de rabia ha ido decreciendo a gran velocidad, hasta estabilizarse estos últimos años en números mínimos, llegando a 2017 sin declarar ningún caso de rabia en zorros. En 2017 solamente se declararon 2 casos de rabia en Rumanía, en los que los animales afectados fueron un perro y un bóvido.

Gráfica 4: Casos de rabia declarados en zorros en Rumanía durante los años 2008 a 2017.



Fuente: Datos extraídos de Rabies European Bulletin (<https://www.who-rabies-bulletin.org>)



5.2. Lucha contra la rabia doméstica

En los últimos años, se ha hecho un progreso considerable en cuanto a control y prevención de rabia en Rumanía. En el país, el gobierno ha desarrollado y llevado a cabo varios programas informativos sobre la prevención de rabia en animales domésticos y ha promovido el uso de vacunas para disminuir su prevalencia.

Las acciones principales llevadas a cabo para la lucha contra la rabia en animales domésticos han sido en el ámbito “educativo”, principalmente por parte de la OMS. Se ha intentado en los últimos años “educar” a los ciudadanos respecto a la peligrosidad de la enfermedad y respecto a la necesidad de vacunar a los animales. Ha sido una política muy acertada, ya que el deber o la obligación de llevar a los animales al veterinario para que sean vacunados recae exclusivamente en el propietario. Así pues, ha promovido la difusión de información respecto a la rabia, con la intención de informar a los ciudadanos respecto a la necesidad de la vacunación de sus mascotas, y respecto a la necesidad de informar sobre la pertenencia de mascotas para poder mejorar el control sobre la comunidad animal presente en el país. En Rumanía hay una gran cantidad de personas que tienen mascotas (sobre todo perros) y no los llevan nunca al veterinario, por lo que a ojos del gobierno esos animales no existen y, por lo tanto, no pueden ser controlados. Estos planes se han visto reflejados en iniciativas como la creación del “Día Mundial de la Rabia” por parte de la CDC (Center for Diseases Prevention and Control), que no ha sido una iniciativa creada exclusivamente para Rumanía (OMS & OIE, 2015).

Esta política “educativa” ha fomentado que una gran cantidad de personas empiezan a llevar a sus mascotas al veterinario y se preocupan por la enfermedad de la rabia, y por lo tanto, empiezan a vacunar a sus mascotas.

Otro conocimiento que se ha intentado transmitir a la ciudadanía es el hecho que, si su animal muere de forma repentina, es de gran importancia que avisen a las autoridades pertinentes, para que al animal en cuestión se le realicen test para saber si ha muerto debido a la rabia. Acciones como esta pueden ayudar a las autoridades a conocer el origen de algunos brotes (OMS y OIE, 2015).

Otro factor muy importante ha sido el desarrollo e incentivación al uso de buenas vacunas antirrábicas en la población canina callejera y salvaje. En Rumanía (y en la mayoría de países de Europa del Este) hay grandes problemas con las descontroladas poblaciones de perros callejeros, debido a la altísima tasa de abandono de mascotas que hay en estos países. Muchos son los propietarios que abandonan a sus animales en bosques, y estos animales sobreviven y

crían formando poblaciones salvajes que obviamente escapan al control del gobierno. Está siendo muy importante la lucha contra los núcleos de perros callejeros y salvajes, con campañas de vacunación en animales callejeros y eliminación (si los hubiera) de animales callejeros seropositivos no vacunados.

La vacunación de al menos el 70 % de la población canina en zonas con rabia endémica ayuda a cortar el ciclo de transmisión de la enfermedad de una forma muy eficaz, lo que ha permitido bajar los índices de prevalencia de rabia en todas las demás especies, sobre todo la humana. Es por eso que ha sido muy importante instaurar, además del programa de vacunación de poblaciones callejeras y salvajes, el movimiento educativo hacia la vacunación de la rabia y la instauración de un buen programa vacunal en cachorros domésticos, con un plan vacunal de dos vacunas al año (Fariñas y Astorga, 2016).



Figura 14: Cartel propagandístico sobre el World Rabies Day creado por la CDC y la OMS (<http://www.who.int>)

5.3. Papel de la OMS, FAO y OIE. Concepto de One Health

Diferentes organizaciones y grupos profesionales están involucrados en control y prevención de la rabia. Durante al menos tres décadas, la OMS ha luchado para romper el "ciclo de negligencia" que afecta la prevención y control de la rabia, particularmente en países de bajos y medianos ingresos mediante abogacía, encuestas e investigaciones sobre el uso de nuevas herramientas. La OMS proporciona directrices y estándares internacionales, recomendaciones y políticas sobre profilaxis, control y eliminación de la rabia. Además, la OMS recopila y analiza mapas de datos sobre la rabia en todo el mundo, aboga por la prevención y el control de la rabia y apoya el desarrollo de estrategias e iniciativas regionales, y coordina una red de centros colaboradores de referencia de la OMS acerca de la investigación sobre la enfermedad.

La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) define e impone normas intergubernamentales (Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE) para la mejora



de la salud y el bienestar animal, así como la mejora de la salud pública en todo el mundo. En cooperación con la OMS y la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura), la OIE también ha establecido el Banco Regional de Vacunas contra la Rabia en Asia (2011) y en África (2014), con financiación de la Unión Europea, Australia, Francia, Singapur y el Instituto de Salud Pública. El banco de vacunas es un centro productor de vacunas inyectables antirrábicas producidas cuando sea necesario y entregadas a países beneficiarios por proveedores de vacunas seleccionados a través de una licitación internacional. Se da prioridad a proporcionar vacunas de emergencia a los países en desarrollo con el producto interior bruto (PIB) más bajo que no tienen acceso inmediato vacunas de alta calidad

El control de la rabia requiere, sin embargo, colaboración, coordinación y armonización de directrices internacionales y políticas y un enfoque multidisciplinario que considera las complejidades del ecosistema donde humanos y animales coexisten. La prevención y la mitigación de la rabia humana requieren control y, cuando sea posible, eliminación de la enfermedad en los reservorios animales. Para abordar los riesgos de salud en el ecosistema humano-animal (por ejemplo, la rabia), la OMS, la OIE y la FAO se han unido para fomentar un plan estratégico para la colaboración internacional a largo plazo a través de un enfoque conocido como “One Health”. Esta estrategia tripartita FAO-OIE-OMS pretende promover e implementar una colaboración significativa de comunicación entre múltiples disciplinas aliadas trabajando local, nacional e internacionalmente para manejar la rabia en la manera más eficiente y efectiva. El enfoque de One Health consiste en promover la prevención de la rabia humana mediante la combinación de la eliminación de la rabia en perros y un mayor acceso a los métodos profilácticos como serían las vacunas.



6. Conclusiones

Una vez analizada la situación de la rabia en Rumanía durante las últimas décadas, es posible entender por qué la rabia no solo ha representado un gran problema en el ámbito animal, sino también un gran problema de salud pública. Los brotes de gran impacto sufridos a lo largo de los últimos 20 años en las distintas especies animales y la peligrosa proximidad entre dichas especies y el hombre han supuesto un peligro constante y, lo más importante, desconocido para la mayor parte de la ciudadanía rumana.

El gobierno y las distintas organizaciones de carácter sanitario ya mencionadas (ANSVSA, OIE, OMS...) han sido capaces de desarrollar y llevar a cabo eficaces programas educativos y de prevención y profilaxis de la enfermedad, tanto a nivel doméstico como salvaje, consiguiendo prácticamente hacer desaparecer cualquier rastro de rabia en el país, y consiguiendo que la ciudadanía sea consciente, a partir de ahora, del peligro que supone la rabia y de lo cerca que está de sus casas.

Conclusions

Once we have analysed the situation of “Rabia” in Romania during the last decades, it is possible to understand why “Rabia” has not only represented a relevant concern in the animal field, but also a huge public health issue. The outbreaks of great impact suffered over the past 20 years in the different animal species and the dangerous proximity between these species and humans have been a constant danger and, most importantly, unknown to most Romanian citizens.

The government and the various health organizations already mentioned (ANSVSA, OIE, WHO ...) have been able to develop and carry out effective educational programs and prevention & prophylaxis of the disease, both domestically and wildly. These methods have almost disappeared any trace of “Rabia” in the country, getting citizenship to be aware from now on the danger of “Rabia” and how close it is to their homes.



7. Valoración personal

En primer lugar valoro especialmente el hecho de haber aprendido tantos conocimientos acerca de una las enfermedades infecciosas más importantes del mundo. Gracias a la realización de este trabajo he aprendido mucho sobre el virus, la enfermedad que causa, las técnicas diagnósticas y las vacunas que existen frente a ella. He aprendido un poco acerca de la situación global de la enfermedad en el mundo y, sobretodo, la situación en Rumanía, el país en el que he estado viviendo durante aproximadamente 7 meses este año.

Possiblemente el aspecto de mayor dificultad haya sido la búsqueda de información acerca de la situación de la rabia en Rumanía, pues es realmente escasa debido a su tardía entrada en la Unión Europea, y la escasa cantidad de autores que han estudiado la rabia en ese país. Otro aspecto que ha resultado muy laborioso ha sido la obtención de los mapas de puntos de la casuística de rabia declarados en Rumanía, así como la elaboración de las gráficas que explican la evolución de la casuística a lo largo de los años. Al poder verlo todo por fin plasmado en el trabajo me hace sentir muy satisfecho.

La valoración global tras la realización de este Trabajo de Fin de Grado la puedo considerar muy gratificante. Ha supuesto un gran reto personal el tener que buscar, analizar y plasmar en este trabajo tanta información respecto a la rabia, para conseguir al final un trabajo del que sentirme orgulloso.

Para terminar, quiero dar las gracias de nuevo a Jesús García Sánchez por su disponibilidad y colaboración ante cualquier problema surgido en el desarrollo de éste trabajo, ya que sin él no hubiera sido posible.

8. Bibliografía

- Aguirre, A. (1990). Los saludadores. *Cuadernos de Etnografía de Navarra*, 56, pp. 307-319
- Akkoca, N., Aldomy, F., Amador, R., Andersons, Z., Aubert, M.F., Badrane, H., ... Benelmouffok, A. (2004). *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*, París: World Organization for Animal Health (OIE).
- Andral, L. & Blancou, J. (1982). Nuevos desarrollos en materia de vacunación. *La Rabia*, 1(4), pp. 961–990.
- Berg, C., Botner, A., Browman, H., Domingo, M., Ducrot, C., Edwards, S., ... Velarde, A. (2015). Update on oral vaccination of foxes and raccoon dogs against rabies. *EFSA Journal*, 13(7), pp. 14-44.
- Blancou, J. (1985). Las vacunas y la vacunación antirrábica de los animales domésticos y salvajes en Europa, 4(2), pp. 261–272.
- Castillo-Neyra, R., Levy, M.Z., & Náquira, C. (2016). “Efecto del sacrificio de perros vagabundos en el control de la rabia canina”. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 33(4), pp. 772-9. DOI: 10.17843/rpmesp.2016.334.2564
- Centre for Diseases Prevention and Control (2011). The Rabies Virus. Disponible en: <http://www.cdc.gov> [Consultado: 1-7-2018]
- Cifuentes, J., Darío, R. & Verjan, N. (2017). Bat Reservoirs for Rabies Virus and Epidemiology of Rabies in Colombia: a review. *Revista CES Medicina Veterinaria Zootecnica*, 12 (2), pp. 134-150.
- Clquet, F. & Barrat, J. (2004). “Rabia”. En: Truszczynski, M., Edwards, S., Schmitt, B., Golovko, A., Diallo, A., Wright, P., ... Linnane, S. *Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres (mamíferos, aves y abejas)*. París: Comisión de Estándares Biológicos de la OIE , pp. 356-376.
- David, P., & Castro, J. (2014). “Rabies in Europe: Distribution, risk, diagnosis and Prevention”. *Companion Animals*, 19 (3), pp. 1-6.
- European Comission (Health & Consumers Directorate-General) (2012). Programmes for eradication, control and monitoring of certain animal diseases and zoonoses. Survey programme for Rabies. Romania. Disponible en: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cff_animal_vet-progs_2012_dec-2011-807-ec_rabies_rou.pdf [Consultado: 08-07-2018]



European directorate for the quality of medicines (2007). Rabies Vaccine (live, oral) for foxes (2007). *European Pharmacopoeia*, (06)01: 952–953.

Fariñas, F. & Astorga, R. (2016). *Informe sobre vacunación frente a rabia canina*. Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de la provincia de Zaragoza, pp.3-20.

Fooks, A. (2008). *Rabies situation in Eastern Europe (a molecular epidemiological perspective)*. Disponible en: http://www.fve.org/news/presentations/taiex/2008/2008_4_12_eastern_europe_fooks.pdf [Consultado: 06-07-2018]

Fooks, A., Brookes, S., Johnson, N., McElhinney, L. & Hutson, A. (2003). “European Bat Lyssaviruses: emerging zoonoses”. *Epidemiology and Infection*, 131 (3), 1029 - 1039.

Freuling, C., Hundt, B., Kaiser, C., Nemitz, S., Neubert, A., Nolden, T., ... Ulrich, R. (2017) “Oral vaccination of wildlife against rabies: Differences among host species in vaccine uptake efficiency”. En: Altmann, D., Borrow, R., Chen, B., Fooks, T., Ishii, K., Jacobsen, J., ... Orenstein, W. *Vaccine*. Rochester: Editorial Board/Aims and Scope, pp. 3938-3944.

Galán, J.A. (2012). “La rabia: perspectiva actual”. *Sanidad Militar*, 68(4), pp. 201-202. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712012000400001&lng=es&tlng=es [Consultado 09-09-2018]

Goldwasser, R. & Kissling, R. (1958). “Fluorescent antibody staining of street and fixed rabies virus antigens”. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 98, pp. 219–223.

International Committee on Taxonomy of Viruses (2018). International Committee on Taxonomy of Viruses. Disponible en https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/795/genus-lyssavirus [Consultado: 07-07-2018]

Kaplan, M.M., Koprowski H., Tierkel, E., Dean, D., Abelseth, M., Lépine, P., ... Selimov, M. (1976). La Rabia: Técnicas de Laboratorio. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Llamas, L. (2009). “Rabia: Infección viral del sistema nervioso central”. *Rev Mex Neuroci*, 10(3), pp. 212-219.

MAGRAMA. (2013) Plan de contingencia para el control de la rabia en animales domésticos en España. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/docs/planContingencia_control_rabia_animales_domesticos_esp_rev3_Junio2013.pdf [Consultado: 27-08-2018]

Mingo-Casas, P., Sandón, V., Vázquez-Morón, S., Berciano, J.M. & Juste, J. (2017). "Rabies in Spain. A peculiarity in Eurasia". *Annals of Virology and Research*, 3(2), pp. 1030

National Sanitary Veterinary and Food Safety Authority (2017): *Rabies situation and oral Vaccination of foxes in 2017 in Romania*. Disponible en: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/reg-com_ahw_20180613_rabies_rou.pdf [Consultado 04-07-2018]

Schneider, M.C. & Santos-Burgoa, C. (1994). "Tratamiento contra la rabia humana: Un poco de su historia". *Revista de Saude Publica*, 28(6), pp. 454-463.

Sevillano, O. (2010). *Rabia: Actualización de conocimientos y gestión de las actividades sanitarias*. Madrid: Editorial Complutense.

Vega, S. (2011). *Para que la rabia sea historia*. Recuperado de <https://argos.portalveterinaria.com/noticia/6425/articulos-archivo/para-que-la-rabia-sea-historia.html> [Consultado: 04-07-2018]

Vigo, M. & Monsalve, J. (2013). "Gestión eficaz de un foco de rabia canina". *Veterinarios*, 6(4), pp. 12-19.

Vilas, F., Vázquez, S., García, N., Berciano, J.M., Martínez, I., Navarro, A., ... Echevarría, J.E. (2013). Virus de la Rabia. *Revista Profesión Veterinaria*, 18(1), pp. 6-12.

WHO & OIE. (2015). "Global Elimination of Dog-Mediated Human Rabies". *Global Conference*. Geneva, Switzerland, 10-11 December 2015. Geneva: WHO, pp. 16-31.

World Health Organization (1989). *Consultation on requirements and criteria for field trials on oral rabies vaccination of dogs and wild carnivores 1-2 March 1989*. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/58394>

World Health Organization (2004). *Expert consultation on rabies*. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85346/9789241209823_eng.pdf?sequence=1 [Consultado: 26-07-2018]

World Health Organization (2018). Rabies European Bulletin. Disponible en: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/queries> [Consultado: 03-07-2018]

Yaguana, J. & López, M. (2017). "La Rabia canina: Su historia, epidemiología y sus medidas de control". *Revista Electrónica de Veterinaria*, 18(9), pp.1-13. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.ox?id=63653009006> [Consultado: 15-07-2018]