

Murciélagos como vectores de enfermedades virales e impacto en la salud humana

Impact of bats as carriers of viral diseases on human health

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1943-5613>

Danny Omar Suclupe-Campos² <https://orcid.org/0000-0003-4930-3689>

¹ Laboratorio de Inmunología y Virología del Hospital Regional Lambayeque. Lambayeque, Perú.

² Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Lambayeque, Perú.

*Autor para la correspondencia (email): faguilar@hrlamb.gob.pe

RESUMEN

Introducción: Los murciélagos se destacan por ser los únicos mamíferos voladores, con alrededor de 1 400 especies que cumplen un rol fundamental como controladores de plagas y polinizadores de plantas nocturnas. Sin embargo, su influencia sobre la salud humana se ha evidenciado cada vez más, en particular después del surgimiento de brotes epidémicos de enfermedades virales asociadas a estos mamíferos.

Objetivo: Analizar la influencia de los murciélagos en la salud humana, centrándose en su papel como portadores de enfermedades virales y su potencial como reservorios y vectores de enfermedades.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura utilizando descriptores MeSH y términos como: *Animals, Wild Chiroptera, Virus Diseases, Zoonoses, Disease Vectors, Disease Reservoirs, Public Health, bats, Communicable Disease Control, Disease Outbreaks, Prevention and Control*. Se revisaron 1 442 artículos en bases de datos y documentos oficiales, se seleccionaron las fuentes relevantes con Mendeley Desktop 1.19.4. y se obtuvieron al final 47 artículos.

Resultados: Existen varias especies de murciélagos que pueden afectar la salud del ser humano y que albergan en especial virus de las familias *Filoviridae, Coronaviridae* y *Paramixoviridae*. Los murciélagos se consideran incubadoras óptimas para la propagación de virus debido a su sistema inmune único que lo hace resistente a estos agentes infecciosos.

Conclusiones: La vigilancia y monitoreo de los murciélagos, junto con acciones de educación pública

y una gestión adecuada de sus hábitats, son fundamentales para la detección temprana y prevención de la transmisión de nuevos virus de estos mamíferos a los humanos.

DeCS: QUIRÓPTERO/clasificación; VIROSIS; VIRULENCIA; PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES; TOLERANCIA INMUNOLÓGICA.

ABSTRACT

Introduction: Bats are the only flight mammals, with around 1,400 species playing critical roles as pest controllers and nocturnal plant pollinators. However, its impact on human health has become increasingly evident, especially after the appearance of epidemic outbreaks of viral diseases related to these mammals.

Objective: To analyze the influence of bats on human health, focusing on their role as carriers of viral diseases and their potential as reservoirs and vectors of diseases.

Methods: A literature bibliographical review was conducted using MeSH descriptors and keywords such as: Animals, Wild Chiroptera, Virus Diseases, Zoonosis, Disease Vectors, Disease Reservoirs, Public Health, bats, Communicable Disease Control, Disease Outbreaks, Prevention and Control. 1442 articles in databases and official documents were reviewed, selecting the relevant sources with Mendeley Desktop 1.19.4., obtaining 47 articles at the end.

Results: There are several species of bats that can affect human health and that mainly harbor viruses from the Filoviridae families, Coronaviridae and Paramyxoviridae. Bats are considered optimal incubators for the spread of the virus due to their unique immune system that makes them particularly resistant to these infectious agents.

Conclusions: Surveillance and monitoring of bats, together with public education actions and proper management of their habitats, are essential for early detection and prevention of transmission of new viruses from these mammals to humans.

DeCS: CHIROPTERA/classification; VIRUS DISEASES; VIRULENCE; DISEASE PREVENTION; IMMUNE TOLERANCE.

Recibido: 02/07/2023

Aprobado: 07/12/2023

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, los murciélagos han sido reconocidos como vectores de una serie de enfermedades virales como: la rabia, el Ébola, virus Nipah y también representan reservorios de coronavirus, los cuales se cree han podido dar origen a importantes agentes virales con potencial pandémico como el SARS-CoV y SARS-CoV-2.⁽¹⁾ Estos virus pueden transmitirse a los humanos y a otros animales a través del contacto directo con los murciélagos infectados o con sus excrementos, o a través de vectores intermedios como insectos o animales domésticos.⁽²⁾

El impacto de las enfermedades relacionadas con murciélagos puede ser devastador, tanto en términos de la salud humana como de la economía. Además, debido a la globalización, la expansión humana en áreas de hábitat natural y a la deforestación, la probabilidad de transmisión de enfermedades desde los murciélagos a humanos está aumentando. En este sentido, se han estudiado los efectos de la deforestación en la riqueza y diversidad de especies huésped de murciélagos, así como la prevalencia y riqueza viral, encontrándose que en los sitios deforestados albergan una comunidad de murciélagos menos diversa que los sitios boscosos, pero con una mayor prevalencia y riqueza viral en machos juveniles.⁽¹⁾ Lo que da cuenta del peligro inminente que estos representan para el ser humano a medida que este continúe ocupando áreas deforestadas.

Es fundamental considerar las estrategias para prevenir la transmisión de enfermedades de los murciélagos a los humanos, aunque es importante resaltar que la mayoría de los murciélagos no son portadores de enfermedades y tienen un impacto limitado en la salud humana. A pesar de esto, algunos patógenos transmitidos por los murciélagos pueden causar enfermedades graves, por lo que es necesario tomar medidas preventivas, como el control poblacional, la manipulación segura de especies muertas y la prevención del contacto directo con estos animales.⁽¹⁾

Es por este motivo que el estudio recopila y analiza la información disponible sobre el papel de los murciélagos como vectores de enfermedades virales a fin de establecer estrategias para prevenir la transmisión de enfermedades relacionadas a este mamífero.

MÉTODOS

La búsqueda y evaluación de la información se realizó en un periodo específico de tiempo (últimos cinco años), empleando descriptores MeSH (Medical Subject Headings) relacionados con términos libres: *Chiroptera*, *Bats*, *Chiroptera/classification*, *Chiroptera/virology*, *Immune Tolerance*, *Virus Diseases*, *Disease Reservoirs*, *Zoonoses/transmission & virology*, *Disease Outbreaks/prevention & control*, *Rhinolophus*, *Horseshoe*, *Rousettus*, *Pteropodidae*, *Flying Foxes*, *Pteropus*, *Filoviridae Infections*, *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*, *Rabies*, *Animals*, *Biodiversity*.

A partir de la información obtenida, se realizó una revisión bibliográfica de un total de 1 442 artículos publicados en las bases de datos MEDLINE/PubMed, SciELO y LILACS, sin restricciones de idioma, junto con informes de la Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.

Los artículos duplicados y aquellos que no estaban relacionados con el objetivo del estudio fueron eliminados mediante el uso del gestor de referencias Mendeley Desktop 1.19.4. Por último, se seleccionaron 47 artículos relevantes para la revisión actual.

DESARROLLO

Murciélagos, características y rol en el ecosistema:

El murciélago es el único mamífero con vuelo activo y solo comparte esta capacidad junto con las aves y los prehistóricos *Pterosaurios*. Los murciélagos son el segundo orden más grande de mamíferos sobre la tierra y comprenden alrededor del 20 % de todas las especies de mamíferos clasificadas en todo el mundo, con alrededor de 1 400 especies descritas.⁽²⁾ Se encuentran distribuidos en el planeta a excepción de las regiones muy frías y cumplen funciones importantes en los ecosistemas que habitan. De este modo, algunos se destacan por ser polinizadores nocturnos,⁽³⁾ otros son frugívoros como las especies *Artibeus phaeotis* y *Uroderma convexum* que pertenecen a la familia *Phyllostomidae* y que ayudan a la dispersión de semillas en bosques neotropicales.⁽⁴⁾ Incluso en algunos ecosistemas, murciélagos de las familias *Natalidae* y *Rhinolophidae* también ayudan a controlar las poblaciones de insectos.^(5,6)

Es de destacar, que los murciélagos presentan un impresionante diseño para el vuelo debido en gran medida a sus potentes alas y adaptaciones fisiológicas que permiten el ahorro energético compensando así el tremendo gasto que supone el vuelo activo. Las adaptaciones que les permiten volar con eficacia incluyen brazos largos a partir de huesos similares a dedos que son delgados y livianos, pero que también son capaces de sostener y manipular las membranas de las alas. El vuelo de los murciélagos también se ve favorecido por huesos fusionados en áreas como el cráneo lo que ayuda a que el bate sea liviano. Aunque estas alas se utilizan para volar, también tienen otros usos, como formar bolsas para transportar o atrapar presas.⁽⁷⁾

Las características morfológicas del cuerpo del murciélago son variables debido a la gran diversidad de especies que existen. Sin embargo, hay algunas características que todos comparten, cómo tener el cuerpo cubierto por una capa de pelo muy corto que les proporciona protección, tanto en ambientes húmedos como frente a bajas temperaturas.

Casi todos los murciélagos son livianos a excepción del murciélago gigante que pesa alrededor de

10 kilos. El oído interno y la corteza auditiva del cerebro de la mayoría de los murciélagos están adaptados para comprender los sonidos en el rango ultrasónico.⁽⁸⁾

La mayoría de los murciélagos utilizan la ecolocalización, también llamada biosonar, para navegar y buscar comida. La excepción típica son los murciélagos frugívoros, que dependen en gran medida de la vista para orientarse. Mientras cazan insectos por la noche, los murciélagos producen una serie de sonidos agudos con la nariz o la boca. La mayoría de los humanos no pueden escuchar estos sonidos. Las ondas de sonido rebotan cuando se encuentran con un objeto o un insecto, lo que permite que el murciélago tenga la capacidad de observar mediante el sonido.⁽⁷⁾

En cuanto al rol que cumplen en el ecosistema, estos mamíferos son importantes debido a que participan en la polinización. Muchas especies de murciélagos son polinizadores importantes de plantas nocturnas, incluyendo ciertas frutas, cactus y orquídeas. Asimismo, existen estudios que indican que las redes de polinización de murciélagos son más especializadas durante la temporada baja de floración,⁽⁹⁾ lo que sugiere que no solo los murciélagos se están adaptando a la polinización de ciertas plantas en momentos en los que la disponibilidad de alimento es limitada, sino que en contraste con las abejas, que se sienten atraídas por las flores brillantes durante el día, los murciélagos representan una importante fuente de polinización nocturna y sobretodo en temporadas de baja floración.

Por otro lado, los murciélagos también son importantes controladores de plagas, ya que a pesar de que pueden ser flexibles en su dieta algunas familias (*Rhinolophidae*, *Vespertilionidae* y *Molossidae*) son reconocidas por alimentarse solo de insectos (incluyen los mosquitos y otros insectos dañinos para las plantas).^(6,10,11)

Algunas especies de murciélagos consumen frutos y dispersan las semillas a través de sus excrementos, lo que contribuye a la regeneración de la vegetación en diferentes áreas. De este modo, la dispersión de semillas también representa una importante función de estos mamíferos en el ecosistema. Incluso se ha descrito que estos mamíferos son esenciales para la recolonización de plantas en grandes áreas porque las semillas que dispersan a menudo provienen de plantas adaptadas para crecer en áreas perturbadas. Asimismo, los frutos de estos primeros colonizadores suelen ser carnosos y contienen numerosas semillas pequeñas.⁽¹²⁾

Por último, su diversidad biológica también juega un rol importante en el ecosistema ya que debido a que son un componente importante del mismo, proporcionan una fuente de alimento para otros depredadores y mantienen la complejidad y la resiliencia de los ecosistemas en los que viven. De modo que, dependiendo de la ubicación geográfica y la especie de murciélago algunos de los depredadores comunes pueden ser rapaces nocturnas como lechuzas, búhos y *nyctea*, gatos salvajes, zorros, mapaches, halcones e incluso otros murciélagos.⁽¹³⁾

Murciélagos que afectan la salud del ser humano:

Existen varias especies de murciélagos que pueden afectar la salud del ser humano al actuar como portadores de enfermedades infecciosas. Algunos ejemplos son el murciélago frugívoro egipcio *Rousettus aegyptiacus*, que ha sido identificado como un posible portador del virus del Ébola y reservorio natural del virus Marburg (Figura 1).^(14,15)

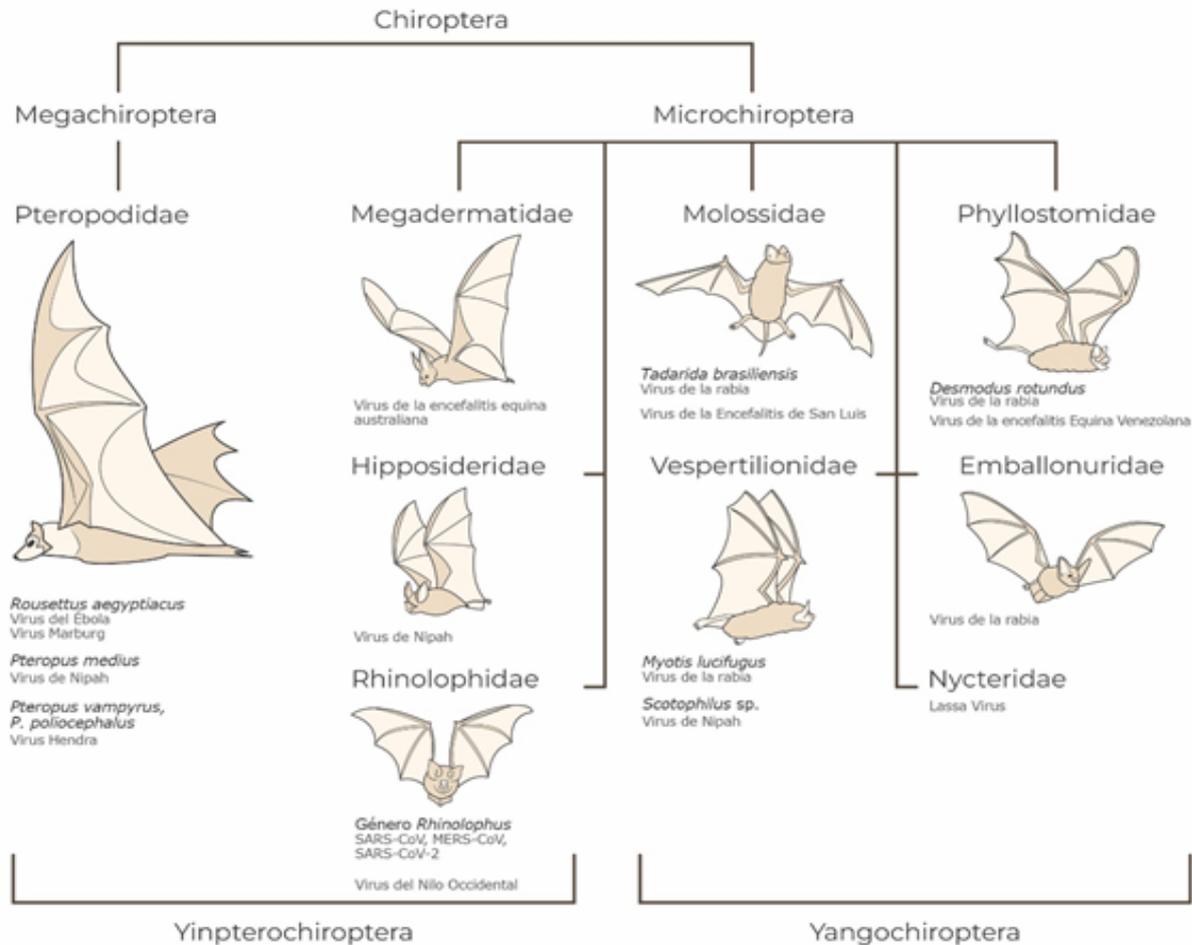


Figura 1 Taxonomía de los murciélagos portadores de enfermedades virales humanas.

Ambos virus pertenecen a la familia *Filoviridae*, los cuales son muy contagiosos y poseen una letalidad que puede alcanzar el 90 %. Desde el descubrimiento del primer miembro de la familia *Filoviridae* se han informado más de 40 brotes de enfermedad, la mayoría de los cuales se han producido en África, siendo el mayor brote de enfermedad por filovirus registrado hasta la fecha el producido por el virus del Ébola entre los años 2013-2016, que comenzó en África Occidental y luego se propagó a otras partes del mundo.⁽¹⁶⁾

El murciélago de la fruta de la India *Pteropus giganteus*, ha sido asociado con la transmisión del virus de la Nipah, que ha ocasionado brotes en India y Malasia.⁽¹⁷⁾ Además, se ha identificado que los murciélagos de la fruta de las Filipinas *Pteropus vampyrus* y *Pteropus poliocephalus*, son portadores del virus de la Hendra, el cual ha causado enfermedades graves en humanos y animales en Indonesia y Australia.^(18,19)

Tanto Nipah como Hendra son virus producidas por miembros de la familia *Paramyxoviridae* y son reconocidos por causar enfermedades graves en los seres humanos. Los signos clínicos oscilan entre una infección asintomática, pseudogripal, hasta una neumonía o encefalitis grave que provoca la muerte, con una tasa de mortalidad para el virus Hendra alrededor del 57 %⁽²⁰⁾ y una tasa de letalidad del 40 a 75 % para el virus Nipah.⁽²¹⁾ Sin embargo, es preciso indicar que para que ambos virus infecten al ser humano requieren de un animal intermediario que puede servir como un amplificador viral, siendo para el virus Nipah necesaria la infección previa en el cerdo, mientras que para el virus Hendra la infección previa en el caballo.⁽²⁰⁾ Por ello, ambas son consideradas enfermedades zoonóticas en las que los murciélagos representan los huéspedes naturales.

El murciélago de herradura *Rhinolophus ferrumequinum*, ha sido implicado como un reservorio del virus que causó el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en 2002 y 2003.⁽²²⁾ Este murciélago está distribuido en Europa desde Gran Bretaña a Grecia y por todo el sur de la región Paleártica, desde la península ibérica y Marruecos hasta Japón.

Aunque se sospechó en un inicio que la transmisión del primer SARS-CoV pudo haberse dado por la persistencia del virus en heces de estos murciélagos, estudios han revelado que la transmisión a los carnívoros puede haber ocurrido a través del comportamiento de depredación.⁽²²⁾ También se han descrito coronavirus similares al SARS que circulan en los murciélagos de herradura en regiones del sur de Rusia, evidencia de eventos de recombinación en la historia evolutiva que involucran la adquisición de las proteínas estructurales S, E y M, así como genes ORF3, ORF6, ORF7a y ORF7b.⁽²³⁾

Los murciélagos del género *Rhinolophus* también se han identificado como huéspedes naturales del virus que causa el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV), si bien la mayoría de personas afectadas por este virus han tenido algún tipo de contacto con dromedarios, se cree que los murciélagos son los huéspedes iniciales del virus.⁽²⁴⁾ Incluso en la actualidad se han encontrado virus relacionados con MERS-CoV en murciélagos que utilizan ACE2 como receptor de entrada, lo que subraya una promiscuidad en el uso de receptores y una posible amenaza zoonótica.⁽²⁵⁾

Por su parte, el coronavirus pandémico SARS-CoV-2 también está relacionado en cierta forma con los murciélagos ya que desde su aparición, se han estudiado numerosas especies animales para identificar posibles reservorios y huéspedes intermedios del virus, entre ellas una gran diversidad de murciélagos insectívoros del género *Rhinolophus*. De este modo, se han identificado virus muy relacionados en las especies: *R. shameli*, *R. pusillus*, *R. malayanus*, *R. acuminatus* y *R. cornutus*. Aunque a la fecha el genoma más relacionado al SARS-CoV-2 ha sido identificado en la especie *R. affinis*, que alberga al coronavirus RaTG13.⁽²⁶⁾

Por último, la rabia es una enfermedad mortal, pero prevenible, que en los seres humanos es transmitida por perros domésticos en el 99 % de los casos (rabia urbana), siendo excepcional la transmisión directa a través de murciélagos, ya que esta última es dependiente de factores como:

la región geográfica, prevalencia de animales infectados, nivel de vacunación en zonas endémicas, entre otros. No obstante, la enfermedad afecta a animales domésticos y salvajes y se propaga por la saliva cuando un animal infectado muerde a otro y con menor frecuencia, cuando un animal o persona están en contacto con saliva infectada o tejidos neurológicos, a través de las membranas mucosas o heridas de la piel.⁽²⁷⁾

En murciélagos, es un problema de gran magnitud, ya que es una enfermedad que puede presentarse tanto en especies hematófagas como en las no hematófagas. De este modo, se han registrado casos de rabia en varias especies de insectívoros, frugívoros, omnívoros e ictiófagos.⁽²⁸⁾ Las especies de murciélagos que pueden ser portadoras del virus de la rabia, incluyen el murciélago de cola libre *Tadarida brasiliensis*, el cual representa el reservorio más importante de la rabia en los centros urbanos y rurales de Chile,⁽²⁹⁾ el murciélago común *Myotis lucifugus*⁽³⁰⁾ y la especie de amplia distribución neotropical *Desmodus rotundus*,⁽³¹⁾ la cual es la más común y abundante de los murciélagos hematófagos que son observados solo en América Latina.

De este modo, existe una gran variedad de agentes virales que pueden estar presentes en murciélagos y que afectan a la salud del ser humano. De hecho, no son solo los virus los que pueden causar enfermedad por medio de murciélagos, ya que son de especial atención las infecciones producidas por bacterias como *Leptospira* spp⁽³²⁾ y hongos como *Histoplasma*.⁽³³⁾ Sin embargo, debido a su reconocida capacidad de albergar una gran variedad de virus y a que alguno de ellos posee alta mortalidad y potencial pandémico, es que el enfoque de salud en el ser humano se circunscribe principalmente a ellos. Por este motivo también se suele asociar a cada familia de murciélagos con virus que pueden estar implicados en la transmisión de una determinada enfermedad. Como resultado, en la actualidad los murciélagos se clasificaron en dos grandes grupos: Yinpterochiroptera (que incluye a zorros voladores y murciélagos de herradura) y Yangochiroptera (el resto de los pequeños murciélagos microquirópteros),⁽³⁴⁾ dentro de los cuales los virus son huéspedes muy comunes.

Los murciélagos son mamíferos pertenecientes al orden Chiroptera, el cual se divide en dos subórdenes: Yinpterochiroptera, que incluye a los murciélagos de herradura y zorros voladores y Yangochiroptera, que agrupa a la mayoría de los murciélagos microquirópteros. Ambos subórdenes incluyen familias que han sido implicadas en la transmisión de virus que afectan a los humanos. La figura ha sido adaptada y modificada de acuerdo a la referencia.⁽³⁵⁾

Murciélagos como incubadoras óptimas para la propagación de virus:

Los brotes de mayor impacto para la salud pública a lo largo de la historia del siglo 20 han sido causados por el virus de la influenza.⁽³⁶⁾ Sin embargo, familias virales como *filoviridae* y *coronaviridae* han tomado un papel más protagónico en el siglo 21 y son cada vez más frecuentes los reportes que asocian su causalidad en brotes y epidemias. Ambas familias poseen como reservorio natural a

los murciélagos, los cuales son reconocidos como anfitriones no solo de estos sino también de una amplia diversidad de virus.

La capacidad de propagación viral atribuida a los murciélagos se sustenta en que estos poseen un sistema inmunológico único que les permite mantener una alta carga viral sin mostrar signos de enfermedad grave. Este fenómeno les permite actuar como reservorios de virus en la naturaleza sin sufrir mortalidad adicional. Además, debido a que son móviles, pueden diseminar los virus que portan a diferentes regiones geográficas y especies animales. A esto se suma que sus hábitos alimenticios variados les permiten consumir diferentes tipos de alimentos, lo que les da la oportunidad de entrar en contacto con una amplia gama de patógenos.

Existen algunos mecanismos que propician que los murciélagos sean incubadoras óptimas para los virus emergentes. Uno de ellos, es la limitación de sus reacciones inmunitarias antivirales, debido a que la evolución del vuelo haya seleccionado un conjunto único de respuestas inmunes antivirales que controlan la propagación de virus, limitando las respuestas inflamatorias autodestructivas. De esta manera, se han descubierto varias adaptaciones en células de murciélago que permiten respuestas inmunitarias antivirales sólidas contra virus de ARN mientras que la respuesta inmunitaria contra los virus de ADN se ha atenuado.⁽³⁷⁾

Las respuestas inmunes innatas utilizan los receptores *Toll-like receptor* (TLR por sus siglas en inglés) que son un tipo de PRR (patrón de reconocimiento de receptor) que se han conservado de forma evolutiva en todo el reino animal y son importantes para la detección de ARN viral en células humanas. En cuanto a los murciélagos, el interés se ha enfocado en los TLR que son importantes para la defensa inmune contra patógenos. De este modo, se han analizado secuencias de TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 en especies de murciélagos y se encontró que ciertos sublinajes evolucionaron bajo selección positiva para TLR7, TLR8 y TLR9. Los sitios seleccionados de forma positiva se encontraron en el dominio de repetición rica en leucina (LRR), lo que sugiere que juegan un papel importante en el reconocimiento de patógenos. Es sorprendente, como el TLR3 evolucionó bajo selección negativa. Estos resultados sugieren que la selección positiva para TLR7, TLR8 y TLR9 podría contribuir a la adaptación de la interacción patógeno-huésped en murciélagos, especialmente en el TLR9 de murciélagos.⁽³⁸⁾

Por otro lado, los sensores de ARN citosólico como RIG-I y MDA5, que detectan ARN exógeno en células humanas, también se han detectado en la mayoría de los genomas o transcriptomas de murciélagos estudiados. Los murciélagos han desarrollado nuevos mecanismos para limitar las respuestas proinflamatorias inducidas por virus mientras mantienen las respuestas de IFN tipo I para limitar la propagación del virus. En general, la comprensión de cómo los murciélagos limitan los procesos proinflamatorios inducidos por virus, puede permitir a los investigadores adaptar estas estrategias para contrarrestar la inflamación en humanos.

Durante la infección viral en murciélagos, diversos genes de su sistema inmunológico, como RIG-I, MDA5, IFN α y la familia IRF, se expresan en altos niveles, lo que permite que los virus sean reconocidos y eliminados muy rápido una vez que infectan a los murciélagos. No obstante, una respuesta inmunitaria intensa y rápida puede dañar los tejidos y órganos del huésped, causando una tormenta de citocinas que puede resultar en la muerte. Por lo tanto, los murciélagos han evolucionado para activar genes de inflamación o IFN que han perdido o alterado su función para evitar esta consecuencia grave.

Esto explica por qué los murciélagos son huéspedes asintomáticos del virus. Aunque el MDA5 de murciélago puede detectar la invasión del virus y activar el IFN β , esta activación es leve, lo que ayuda a explicar por qué los murciélagos pueden ser infectados por cientos de virus sin desarrollar enfermedades.⁽³⁹⁾

La señalización de interferón (IFN) en células humanas y de murciélagos induce la expresión de genes antivirales llamados ISG, que pueden ser específicos de cada especie. La expresión de ISG se correlaciona con un estado antiviral en células vecinas e infectadas. En células de murciélago, el número exacto de ISG aún no se ha establecido, pero se sabe que son diferentes a los de las células humanas y pueden ser específicos de cada especie. Además, las células de murciélago tratadas con IFN muestran una rápida inducción y disminución subsiguiente de los transcritos ISG, lo que sugiere un control más rápido de la replicación viral y una toxicidad celular reducida en comparación con las células humanas. La expresión de ISG también puede regularse al alza en respuesta a infecciones virales en células de murciélago, lo que sugiere que juegan un papel importante en la limitación de la propagación del virus.⁽³⁷⁾

En el año 2016 se reveló que la familia de genes PYHIN, los cuales son sensores de ADN capaces de reconocer ADN extraño, estaban ausentes en dos especies de murciélagos (*Pteropus alecto* y *Myotis davidii*).⁽⁴⁰⁾ Esta familia aparte de ser importantes sensores inmunitarios del ADN intracelular propio y extraño son activadores de las vías del inflamasoma o del interferón. De este modo, se ha planteado la hipótesis de que la ausencia de la familia PYHIN puede permitir que los murciélagos limiten la activación de la respuesta inmune innata al ADN propio dañado generado por la infección viral de ARN, evitando así una inflamación excesiva.^(40,41) Aparte que la eliminación de los sensores de ADN del inflamasoma puede indicar una importante adaptación inducida por el vuelo y relacionada, al menos en parte, con la coexistencia del patógeno y el huésped.⁽⁴⁰⁾

De acuerdo con lo expuesto, es comprensible que los murciélagos sean incubadoras óptimas para la propagación de virus. Ya que la respuesta inflamatoria en los murciélagos contribuye a la persistencia relativamente larga de los virus, lo que da por ejemplo a los coronavirus emergentes más tiempo y espacio para obtener mutaciones para transmisiones entre especies.⁽³⁷⁾ Además de la respuesta inmunitaria antiviral única de los murciélagos, la capacidad de volar también contribuye al desarrollo

de nuevos virus emergentes. De este modo, las especies reactivas de oxígeno, formadas como resultado del metabolismo activo durante el vuelo de estos mamíferos, dañan el ADN celular y las enzimas involucradas en la replicación viral, como la ARN polimerasa dependiente de ARN de los coronavirus.⁽⁴²⁾

La respuesta inflamatoria en los murciélagos contribuye a la persistencia larga de los virus, lo que da por ejemplo a los coronavirus emergentes más tiempo y espacio para obtener mutaciones para transmisiones entre especies.⁽³⁷⁾ Además de la respuesta inmunitaria antiviral única de los murciélagos, la capacidad de volar también contribuye al desarrollo de nuevos virus emergentes. De este modo, las especies reactivas de oxígeno, formadas como resultado del metabolismo activo durante el vuelo de estos mamíferos, dañan el ADN celular y las enzimas involucradas en la replicación viral, como la ARN polimerasa dependiente de ARN de los coronavirus.⁽⁴²⁾

Por último, se han revelado propiedades pro-mutagénicas de las bacterias productoras de ácido láctico dentro de la microbiota intestinal de los murciélagos, que también pueden promover mutaciones en los virus de estos animales. Esta actividad pro-mutagénica se determinó cuando la expresión de recA (enzima asociada a la recombinación genética) aumentó con la aparición de roturas de doble cadena en el ADN celular, mientras que un aumento de la expresión de katG (una enzima que funciona como catalasa y peroxidasa) en presencia de radicales hidroxilo indicó actividad antioxidante.⁽⁴³⁾ De este modo, se propone la participación potencial de la microbiota intestinal de los murciélagos en la respuesta antiviral y abre nuevas fronteras en la prevención de enfermedades emergentes que se originan en estos mamíferos.

Estrategias actuales y futuras para prevenir la transmisión de enfermedades de los murciélagos a los humanos:

La prevención de la transmisión de enfermedades de los murciélagos a los humanos es una prioridad importante para la salud pública. Algunas de las estrategias involucran la investigación y vigilancia activa de las poblaciones de murciélagos para detectar la presencia de virus y otros patógenos que es esencial para prevenir la transmisión de enfermedades. Los programas de investigación y vigilancia permiten detectar patógenos emergentes y monitorear la distribución y prevalencia de enfermedades de los murciélagos. Además, gracias a los estudios de vigilancia genómica en murciélagos se han logrado identificar cepas de coronavirus en murciélagos como las denominadas LYRa11 y LYRa3 que estaban relacionadas con el virus que causa el SARS en humanos.⁽⁴⁴⁾

Asimismo, este tipo de estudios han permitido conocer que tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 evolucionaron a través de mutaciones, posiblemente involucrando una recombinación homóloga, durante el paso por al menos un huésped intermedio: civetas o mustélidos para el SARS-CoV y una especie de pangolín para el SARS-CoV-2. De esta manera, el virus progenitor presente en una especie

de murciélago de herradura obtuvo adaptaciones genéticas para permitir la infección y la transmisión entre seres humanos.⁽⁴⁵⁾

Pero la vigilancia de estos mamíferos no solo es importante por el grupo de agentes infecciosos que albergan, sino que, como ya se mencionó con anterioridad poseen una importancia crucial en el mantenimiento de los ecosistemas, lo que sustenta el interés de preservar su diversidad y número. Ante ello, en la actualidad existen propuestas para cartografiar los movimientos de estos mamíferos que se ven amenazados por la construcción de parques eólicos por toda Europa, ya que pueden provocar colisiones entre murciélagos, tanto entre animales locales como migratorios.⁽⁴⁶⁾ Además, en la actualidad también existen modelos computacionales para identificar y proteger rutas migratorias y dormideros críticos ya que este conocimiento es fundamental frente a las crecientes amenazas del cambio climático y las turbinas eólicas que podrían disminuir la supervivencia migratoria.⁽⁴⁷⁾

Por otro lado, es importante realizar labores en educación pública, la vigilancia de enfermedades, la gestión de hábitats y el control de poblaciones de murciélagos, ya que las actividades de monitoreo y vigilancia permiten la detección temprana de brotes y es esencial para implementar medidas de control adecuadas. Mientras que la educación y sensibilización de la población sobre las enfermedades transmitidas por murciélagos y cómo prevenirlas es esencial para proteger la salud pública. Sin embargo, es importante que estas actividades cuenten con colaboración intersectorial, que incluyan: la salud pública, la agricultura, la gestión ambiental y la educación.

Por último, la investigación y desarrollo de vacunas contra enfermedades transmitidas por murciélagos es una parte importante de la prevención y el control de estas enfermedades. Junto a todas estas estrategias, son necesarios más estudios para investigar el reservorio de diversos virus como los coronavirus en murciélagos y otros animales y poder predecir una posible próxima pandemia.

CONCLUSIONES

Las adaptaciones inmunológicas y fisiológicas únicas de los murciélagos los convierten en incubadoras ideales para la propagación de virus. Han desarrollado la capacidad de mantener altas cargas virales sin presentar síntomas graves, lo que les permite ser reservorios asintomáticos de virus. Esto se debe a que han adaptado sus respuestas inmunitarias antivirales de modo que pueden controlar réplicas de virus de ARN mientras limitan las respuestas inflamatorias dañinas.

Asimismo, la evolución del vuelo ha seleccionado adaptaciones metabólicas y la ausencia de ciertos receptores sensores de ADN que por lo normal causarían una inflamación excesiva. Esta respuesta inmunitaria limitada en los murciélagos permite que los virus persistan y muten por más tiempo, facilitando su transmisión a otras especies. Por lo tanto, la vigilancia y monitoreo de los murciélagos, junto con acciones de educación pública y una gestión adecuada de sus hábitats, son fundamentales

para la detección temprana y prevención de la transmisión de nuevos virus de estos mamíferos a los humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loh EH, Nava A, Murray KA, Olival KJ, Guimarães M, Shimabukuro J, et al. Prevalence of bat viruses associated with land-use change in the Atlantic Forest, Brazil. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.921950>
2. NBNatlas. Chiroptera Blumenbach, 1779 Bat [Internet]. London: National Biodiversity Network Trust; 2021 [citado 19 Abr 2023]. Disponible en: <https://species.nbnatlas.org/species/NHMSYS0000376160>
3. U.S. Department of Agriculture. Working the Night Shift - Bats Play an Important Role in Pollinating Crops [Internet]. U.S.: Department of Agriculture; 2014 [citado 19 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.usda.gov/media/blog/2014/10/29/working-night-shift-bats-play-important-role-pollinating-crops>
4. Villalobos-Chaves D, Rodríguez-Herrera B. Frugivorous bats promote epizoochoric seed dispersal and seedling survival in a disturbed Neotropical forest. *J Mammal* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];102(6):1507-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jmammal/gyab114>
5. Santos-Moreno A, Soriano-Cruz M. Diet of *Natalus mexicanus* (Chiroptera, Natalidae) in a semi-evergreen forest in Oaxaca, Mexico. *Neotrop Biol Conserv* [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2023];14(4):591-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3897/neotropical.14.e46957>
6. Ahmim M, Moali A. The diet of four species of horseshoe bat (Chiroptera: Rhinolophidae) in a mountainous region of Algeria: evidence for gleaning. *Hystrix* [Internet]. 2013 [citado 19 Abr 2023];24(2):174. Disponible en: <https://doi.org/10.4404/hystrix-24.2-8728>
7. SCIENCING [Internet]. California: Leaf Group Ltd; 2018 [citado]. What Are the Adaptations of a Bat? Disponible en: <https://sciencing.com/adaptations-bat-8430727.htm>
8. Cesare C. Bats open wide to focus their ultrasonic beams [Internet]. Israel: Hayadan; 2015 [citado 19 Abr 2023]. Disponible en: <https://hayadan.com/bats-open-wide-to-focus-their-ultrasonic-beams-1105159>
9. Sritongchuay T, Hughes AC, Bumrungsri S. The role of bats in pollination networks is influenced by landscape structure. *Glob Ecol Conserv* [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2023];20:e00702. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gecco.2019.e00702>
10. Olmedo ML, González Noschese CS, Seco Pon JP, Romero D. Trophic spectrum of *Tadarida brasiliensis* (Chiroptera: Molossidae) in the southeaster Buenos Aires Province, Argentina. *Rev del Mus Argentino Ciencias Nat* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];23:1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22179/revmacn.23.715>
<http://revistaamc.sld.cu/>

11. Giménez AL, Omad GH, De Paz Ó, Giannini NP. Diet and resource partitioning in Patagonian bats (Chiroptera: Vespertilionidae and Molossidae). *Mammal Res* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];66(3):467-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13364-021-00574-7>
12. Ramírez-Fráncel LA, García-Herrera LV, Losada-Prado S, Reinoso-Flórez G, Sánchez-Hernández A, Estrada-Villegas S, et al. Bats and their vital ecosystem services: a global review. *Integr Zool* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];17:2-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1749-4877.12552>
13. National Geographic [Internet]. Belize: National Geographic; 2021 [citado 19 Abr 2023]. Meet the bat that eats other bats. Disponible en: <https://www.nationalgeographic.com/animals/article/more-mysteries-revealed-about-bat-eating-bat>
14. Burgueño-Sosa EE, Esquivel-Gómez LR, Rivadeneyra-Gutiérrez E, León-López AA. Generalidades de la familia Filoviridae y el virus del Ébola: una actualización de sus implicaciones en la población humana. *Rev biomédica* [Internet]. 2020 [citado 19 Abr 2023];31(1). Disponible en: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v31i1.683>
15. World Health Organization. Enfermedad por el virus de Marburgo [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 19 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>
16. Languon S, Quaye O. Impacts of the Filoviridae family. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];60:268-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.07.016>
17. Yadav P, Sudeep A, Gokhale M, Pawar S, Shete A, Patil D, et al. Circulation of Nipah virus in Pteropus giganteus bats in northeast region of India, 2015. *Indian J Med Res* [Internet]. 2018 [citado 19 Abr 2023];147(3):318. Disponible en: https://doi.org/10.4103%2Fijmr.IJMR_1488_16
18. Tsang SM, Low DHW, Wiantoro S, Smith I, Jayakumar J, Simmons NB, et al. Detection of Tioman Virus in Pteropus vampyrus Near Flores, Indonesia. *Viruses* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];13:563. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v13040563>.
19. Wang J, Anderson DE, Halpin K, Hong X, Chen H, Walker S, et al. A new Hendra virus genotype found in Australian flying foxes. *Virol J* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];18:197. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01652-7>.
20. Organización Mundial de Sanidad Animal. Manual Terrestre de la OIE. Enfermedades víricas de Nipah y Hendra [Internet]. París: OMSA; 2022 [citado 19 Abr 2023]. Disponible en: [https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/3.01.14_HENDRA & NIPAH.pdf](https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/3.01.14_HENDRA_%20%26%20NIPAH.pdf)
21. World Health Organization. Nipah virus [Internet]. Ginebra: WHO; 2018 [citado 19 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/nipah-virus>
22. Jacob Machado D, Scott R, Guirales S, Janies DA. Fundamental evolution of all Orthocoronavirinae including three deadly lineages descendent from Chiroptera-hosted coronaviruses: SARS-CoV, MERS <http://revistaamc.sld.cu/>

- CoV and SARS-CoV-2. *Cladistics* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];37:461-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cla.12454>.
23. Alkhovsky S, Lenshin S, Romashin A, Vishnevskaya T, Vyshemirsky O, Bulycheva Y, et al. SARS-like Coronaviruses in Horseshoe Bats (*Rhinolophus* spp.) in Russia, 2020. *Viruses* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];14(1):113. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390/v14010113>
24. Letko M, Seifert SN, Olival KJ, Plowright RK, Munster VJ. Bat-borne virus diversity, spillover and emergence. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 19 Abr 2023];18:461-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0394-z>
25. Xiong Q, Cao L, Ma C, Tortorici MA, Liu C, Si J, et al. Close relatives of MERS-CoV in bats use ACE2 as their functional receptors. *Nature* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];612(7941):748-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05513-3>
26. Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, Munier S, Bonomi M, Regnault B, et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];604(7905):330-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04532-4>
27. Torres Machado BB, Domínguez Mirabet Y, Rodríguez Noa JA. La rabia como enfermedad re-emergente. *Medicentro Electrónica* [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2023];23(3):238-48. Disponible en: <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2688/2443>
28. Centros para el Control y la prevención de Enfermedades (CDC). Evite el riesgo de contraer rabia de los murciélagos [Internet]. EE.UU: CDC; 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rabies/es/murcielagos/index.html>
29. Alegria-Moran R, Miranda D, Barnard M, Parra A, Lapierre L. Characterization of the epidemiology of bat-borne rabies in Chile between 2003 and 2013. *Prev Vet Med* [Internet]. 2017 [citado 19 Abr 2023];143:30-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.05.012>
30. Rohde RE. Common Myths and Legends of Rabies. *Rabies* [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2023];2020:69-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2FB978-0-323-63979-8.00005-2>
31. Cárdenas-Canales EM, Stockmaier S, Cronin E, Rocke TE, Osorio JE, Carter GG. Social effects of rabies infection in male vampire bats (*Desmodus rotundus*). *Biol Lett* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];18(9):20220298. Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rsbl.2022.0298>
32. Monroy FP, Solari S, Lopez JÁ, Agudelo-Flórez P, Peláez Sánchez RG. High Diversity of *Leptospira* Species Infecting Bats Captured in the Urabá Region (Antioquia-Colombia). *Microorganisms* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];9(9):1897. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091897>
33. Silva JA, Scofield A, Barros F de N, Farias DM, Riet-Correa G, Bezerra Júnior PS, et al. Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* in bats of the Amazon biome in Pará state, Brazil. *Transbound* <http://revistaamc.sld.cu/>

Emerg Dis [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];68(2):758–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tbed.13740>

34. Sulser RB, Patterson BD, Urban DJ, Neander AI, Luo Z-X. Evolution of inner ear neuroanatomy of bats and implications for echolocation. *Nature* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];602:449–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04335-z>

35. Springer MS. Phylogenetics: Bats United, Microbats Divided. *Curr Biol* [Internet]. 2013 [citado 19 Abr 2023];23(22):R999–1001. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.09.053>

36. Dimka J, van Doren TP, Battles HT. Pandemics, past and present: The role of biological anthropology in interdisciplinary pandemic studies. *Am J Biol Anthropol* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];178:256–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajpa.24517>

37. Banerjee A, Baker ML, Kulcsar K, Misra V, Plowright R, Mossman K. Novel Insights Into Immune Systems of Bats. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado 19 Abr 2023];11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00026>

38. Lawrence P, Escudero-Pérez B. Henipavirus Immune Evasion and Pathogenesis Mechanisms: Lessons Learnt from Natural Infection and Animal Models. *Viruses* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];14:936. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v14050936>

39. Wang J, Lin Z, Liu Q, Fu F, Wang Z, Ma J, et al. Bat Employs a Conserved MDA5 Gene to Trigger Antiviral Innate Immune Responses. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [citado 19 Abr 2023];13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.904481>

40. Ahn M, Cui J, Irving AT, Wang L-F. Unique Loss of the PYHIN Gene Family in Bats Amongst Mammals: Implications for Inflammasome Sensing. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 19 Abr 2023];6(1):21722. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep21722>

41. Moreno Santillán DD, Lama TM, Gutierrez Guerrero YT, Brown AM, Donat P, Zhao H, et al. Large-scale genome sampling reveals unique immunity and metabolic adaptations in bats. *Mol Ecol* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];30:6449–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/mec.16027>

42. Subudhi S, Rapin N, Misra V. Immune System Modulation and Viral Persistence in Bats: Understanding Viral Spillover. *Viruses* [Internet]. 2019 [citado 19 Abr 2023];11(2):192. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v11020192>

43. Popov IV, Mazanko MS, Kulaeva ED, Golovin SN, Malinovkin AV, Aleshukina IS, et al. Gut microbiota of bats: pro-mutagenic properties and possible frontiers in preventing emerging disease. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];11(1):21075. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00604-z>

44. Gonzalez-Isunza G, Jawaid MZ, Liu P, Cox DL, Vazquez M, Arsuaga J. Using machine learning to detect coronaviruses potentially infectious to humans. *Sci Rep* [Internet]. 2023 [citado 19 Abr 2023]. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/>

2023];13:9319. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35861-7>

45. Crook JM, Murphy I, Carter DP, Pullan ST, Carroll M, Vipond R, et al. Metagenomic identification of a new sarbecovirus from horseshoe bats in Europe. Sci Rep [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];11(1):14723. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94011-z%0A%0A>

46. Discover the mammals of Europe [Internet]. Nederland: Discover the mammals of Europe; 2021 [citado 19 Abr 2023]. Bat migration routes in Europe. Disponible en: <https://discovermammals.org/bat-migration-routes-in-europe/>

47. Wieringa JG, Carstens BC, Gibbs HL. Predicting migration routes for three species of migratory bats using species distribution models. Peer J [Internet]. 2021 [citado 19 Abr 2023];9:e11177. Disponible en: <https://doi.org/10.7717/peerj.11177>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa (Conceptualización. Investigación. Curación de datos. Redacción del borrador original. Revisión crítica y aprobación final del manuscrito).

Danny Omar Suclupe-Campos (Investigación. Redacción del borrador original. Visualización. Edición. Revisión crítica y aprobación final del manuscrito).