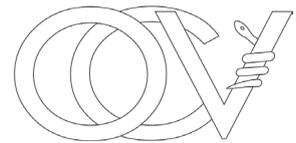


ARTICULOS

# CIENTÍFICOS

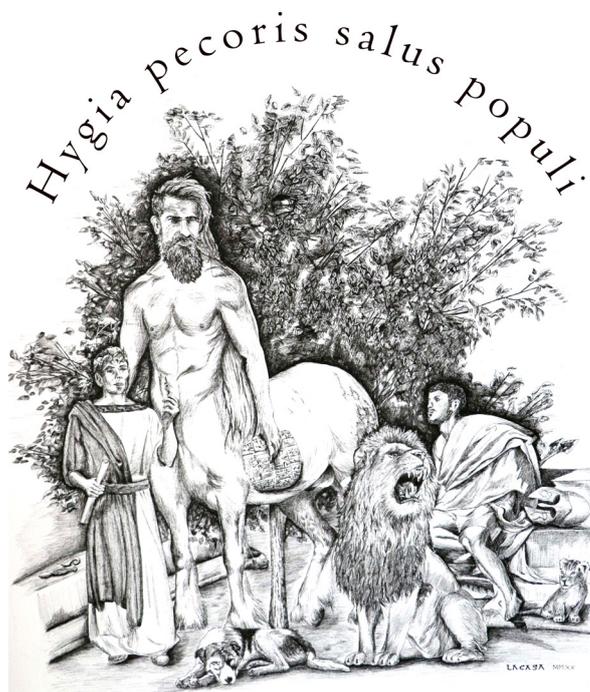


2020 | Nº 1 | ORGANIZACIÓN COLEGIAL VETERINARIA ESPAÑOLA



# ZONOSIS EMERGENTES EPIDEMICAS Y PANDEMICAS

consideraciones de actualidad



**DIRECTOR DE LA PUBLICACIÓN:** Luis Alberto Calvo Sáez. **CONSEJO EDITORIAL:** Luis Alberto García Alía, Rufino Rivero Hernández, José Ramón Caballero de la Calle, María Luisa Fernández Miguel, Carmen López Burillo, Gonzano Moreno del Val, Héctor Palatsi Martínez, José Marín Sánchez Murillo y Juan Antonio Vicente Báez.

**DISEÑO Y MAQUETACIÓN:** LACASA. **EDITA Y PROMUEVE:** Consejo General de Colegios Veterinarios de España | Villanueva nº 11- 28001 Madrid, Teléfono: 91 435 35 35, Fax: 91 578 34 68, [www.colvet.es](http://www.colvet.es). Tirada: 1500 ejemplares en papel. Distribución electrónica. Distribución gratuita.

El Colegiado y/o receptor de esta publicación podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos, ante CGCVE, dirigiendo una notificación por escrito al efecto, a la siguiente dirección: Calle Villanueva 11- 5º 28001 de Madrid.

El criterio de los artículos, entrevistas, cartas y anuncios es responsabilidad exclusiva de sus autores y no refleja necesariamente la opinión de la Dirección de la revista y, por tanto, del Consejo General de Colegios Veterinarios de España. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la presente publicación sin la autorización del/de los autor/es.

**Para citar el artículo:** Rodríguez Ferri EF y Calvo Sáez LA. Zoonosis epidémicas y pandémicas. Consideraciones de actualidad. Artículo Científico de la Organización Colegial Veterinaria Española, 2020; 1: 3-37.

# ZOONOSIS EMERGENTES EPIDÉMICAS Y PANDEMICAS CONSIDERACIONES DE ACTUALIDAD

Dr. Elías F. Rodríguez Ferri<sup>1</sup> y Dr. Luis A. Calvo Sáez<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>: Catedrático emérito de Sanidad Animal (Microbiología e Inmunología) Universidad de León y Presidente de la Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León

<sup>(2)</sup>: Presidente del Consejo General de Colegios de Veterinarios de España y Vicepresidente de la Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León

## RESUMEN

En los últimos años, la coincidencia de múltiples factores ha facilitado la emergencia de enfermedades infecciosas y zoonosis, en ocasiones de efectos devastadores, como ocurre en la actualidad con la pandemia COVID-19 producida por el virus SARS-CoV-2, probablemente originario de especies de murciélagos. El artículo, que se ocupa del estudio de zoonosis, en particular zoonosis emergentes, discute la situación actual, con análisis sobre las iniciativas y propuestas que se vienen produciendo por grupos de científicos y organizaciones sanitarias internacionales (OMS y OIE, principalmente) enmarcadas en el contexto de Una sola Salud (*One Health*).

## ABSTRACT

In recent years, the coincidence of multiple factors has facilitated the emergence of infectious diseases and zoonoses, sometimes with devastating effects, as is currently the case with the COVID-19 pandemic produced by the SARS-CoV-2 virus, probably originating from species of bats. The article, which deals with the study of zoonoses, in particular emerging zoonoses, discusses the current situation, with analysis of the initiatives and proposals that have been taking place by groups of scientists and international health organizations (WHO and OIE, mainly) framed in the context of One Health

## PALABRAS CLAVE

Patógeno. Enfermedades emergentes. Zoonosis emergentes. Pandemias. Futuro

## INTRODUCCIÓN

La actual pandemia de COVID-19 producida por el coronavirus SARS-CoV-2, en la actualidad extendida por el mundo entero<sup>1</sup>, ha vuelto a poner de actualidad problemas de Salud que, en realidad, nunca nos han abandonado, pero que están mucho más presentes en los últimos treinta o cuarenta años, aunque haya antecedentes tan antiguos como la propia historia de la humanidad. Son las **zoonosis**.

COVID-19, como otras enfermedades de corte similar surgió a partir de una fuente animal salvaje, posiblemente murciélagos<sup>2</sup>, no se sabe bien cuando, aunque las noticias sitúan los primeros casos a finales de diciembre de 2019 cuando se detectó el primer caso humano en un mercado “húmedo” de la ciudad china de Wuhan, pero ya están surgiendo hipótesis sobre tiempos anteriores, en el otoño o incluso el verano de 2019, en el que se produciría el caso índice o caso cero, del que derivarían después otros contagios y más tarde la difusión interhumana, fruto de la adaptación del virus al hombre, como nuevo hospedador.

## ZOONOSIS

El término zoonosis fue utilizado por primera vez por Rudolph Virchow en su obra “Manual de patología y terapia especial” publicada en 1855. Este médico alemán llevó a cabo estudios sobre la triquinosis y su ciclo biológico y señaló que entre la Medicina Humana y la Veterinaria no debería haber líneas divisorias<sup>3</sup>. Virchow es considerado el “padre” de la Patología Moderna y de la Patología Celular.

Zoonosis (del griego **zoon**, animal y **osis**, enfermedad) alude a una enfermedad animal o que padecen los animales, sin más connotaciones. Su significado, sin embargo, refiere «**una enfermedad transmisible al ser humano**», una «**enfermedad compartida, entre los animales y el hombre**». Tal sería, incluso, que la dirección del contagio desde la fuente de infección (animal al hombre o el hombre al animal) quedaría amparada por el término, aunque algunos autores y la propia OMS (Organización Mundial de la Salud) definiesen el camino con términos complicados como «**zooantroponosis**» o «**antropozoonosis**» indicadores de la dirección del contagio, desde los animales al hombre o desde el hombre a los animales, aunque el uso o la tradición ha preferido el término más corto, zoonosis, dándole un significado universal que no se corresponde con su etimología.

En el primer informe de la reunión del grupo mixto OMS/FAO de expertos en zoonosis<sup>4</sup> celebrada en Ginebra en diciembre de 1950, se definen las zoonosis como «enfermedades que se transmiten naturalmente (de forma natural) entre los animales vertebrados y el hombre». El informe incorpora una lista de más de 80 enfermedades y afirma que se trata de «una de las ramas principales de la Salud Pública Veterinaria». El citado grupo de expertos se refiere a la Salud Pública Veterinaria como un concepto «nuevo» que «describe el moderno concepto de responsabilidad de la medicina veterinaria respecto de la Salud Pública».

1 A fecha de 20 de agosto de 2020, se contabilizaban 22, 7 millones de casos con 800 mil fallecimientos y 6,5 millones de casos activos [https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm\\_campaign=homeAdvegas1?](https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1?)

2 Boni MF, Lemey P, Jiang X, et al., Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. Nat Microbiol. 2020; <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0771-4>

3 Cordero del Campillo M. Comentarios sobre la Historia de las Zoonosis. En “Zoonosis. II Curso sobre Enfermedades Transmisibles entre los Animales y el Hombre”. M. Álvarez y E. Rodríguez Ferri (Directores). Servicio de Publicaciones. Universidad de León, 2002; págs 9-28

4 Organización Mundial de la Salud. Grupo Mixto OMS/FAO de Expertos en las Zoonosis. Informe de la Primera Reunión. Serie de Informes Técnicos número 40.1951.

En el segundo informe del comité de expertos<sup>5</sup> ya aumenta a cien o más el número estimado de estas enfermedades, reclamando su atención sanitaria a todos los niveles. El tercer informe (1966), la cifra de zoonosis aumenta a más de ciento cincuenta.<sup>6</sup>

El concepto de “zoonosis” es limitante pues se refiere, en exclusiva, a los procesos producidos por agentes que pueden replicarse o reproducirse en el hospedador, lo que no incluye a venenos y toxinas o alergias. También excluye las enfermedades transmitidas por animales o alimentos de origen animal, que son vehículos de patógenos humanos específicos. La condición de “transmisión natural” excluye, igualmente, las infecciones y procesos experimentales en los animales con patógenos humanos en forma de modelos. También se excluye de la condición de zoonosis aquellas enfermedades que son transmitidas por vectores (por ejemplo, invertebrados, mosquitos y garrapatas) solamente de humano a humano, como sucede la malaria (no todos los tipos, pues *Plasmodium knowlesi* -la 5ª especie- si se considera zoonosis pues la fuente de infección son primates), el dengue o la infección por el virus chikungunya, aunque en su origen estas enfermedades puedan ser consideradas como zoonosis remotas o primitivas pues en su origen ancestral, los patógenos causales procedieron de animales; idéntica línea de concepto se aplica también al caso de la inmunodeficiencia humana (HIV). Sin embargo, otras enfermedades si son verdaderas zoonosis, como sucede en el caso de los coronavirus (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS), aunque tengan la capacidad de difusión interhumana, sin necesidad de exposición al reservorio animal para el mantenimiento de los casos humanos, lo que ha ocurrido como consecuencia de la evolución del agente, que ha permitido una mejor adaptación al hospedador humano; en los tres casos, además del animal origen del virus causal, se han interpuesto otros intermedios y, además, el mismo virus procedente del ser humano es capaz, tanto de forma natural como experimental, de infectar animales.

## TIPOS DE ZONOSIS

Existen diferentes formas de clasificar las zoonosis. Se pueden clasificar, por ejemplo, según el tipo de **agente patógeno** causal (zoonosis bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias, etc); también se pueden clasificar según la vía o la **ruta de transmisión** (zoonosis directas, transmitidas por alimentos, transmitidas por vectores, etc.). Otras veces la clasificación se refiere a la categoría del **personal de riesgo**: zoonosis ocupacionales o profesionales, las que se asocian con actividades de ocio, zoonosis domésticas si se relacionan con los animales de compañía o las zoonosis accidentales, etc.); todavía, se pueden clasificar también en función del grado de transmisibilidad persona-a-persona (es decir si existe transmisión interhumana o, si solamente el hombre es un fondo de saco epidemiológico al que llega el patógeno desde los animales, pero no le transmite). Pero la clasificación que se refiere al ciclo de mantenimiento, se considera de la mayor importancia cuando se consideran alternativas para el control, y en función de este criterio, se postulan cuatro tipos o categorías: Zoonosis directas (ortozoonosis), Ciclozoonosis, Ferozoonosis (o metazoonosis) y Saprozoonosis.

Las **zoonosis directas** se transmiten desde un animal infectado al hombre por contacto directo o con un fómite o un vector mecánico. Este tipo de zoonosis pueden perpetuarse en la naturaleza mediante una especie animal que actúa como hospedador principal o reservorio, como en la rabia, con el perro o los rumiantes en la brucelosis. Las **ciclozoonosis** requieren más de una especie de vertebrado, pero no requieren de invertebrados, para completar el ciclo del agente, como en las teniasis o la mayoría de las infecciones por cestodos, y las **metazoonosis** o **ferozoonosis** requieren para completar su ciclo biológico, tanto de la participación de vertebrados como de invertebrados, como en la peste bubónica, la enfermedad de Lyme, las rickettsiosis o las infecciones por arbovirus. En estos casos, el invertebrado permite, bien la multiplicación del agente infeccioso o su desarrollo, pero siempre existe un periodo extrínseco en el invertebrado antes de la transmisión al hombre. En las **saprozoonosis** existe un hospedador vertebrado y

5 Organización Mundial de la Salud. Segundo informe del comité mixto FAO/OMS de expertos en Zoonosis. Serie de Informes Técnicos núm 169. Ginebra, 1959

6 Organización Mundial de la Salud. Tercer informe del comité mixto FAO/OMS de expertos en Zoonosis. Serie de Informes Técnicos núm 378. Ginebra, 1969

un sitio inanimado de desarrollo o reservorio inerte (la materia orgánica, alimentos, suelo o plantas, etc) como sucede en la histoplasmosis, listeriosis o mal rojo.

Cuando los síntomas son diferentes en los animales y el hombre (**fanerozoonosis anisintomáticas**) o si solo se detecta cuadro clínico con síntomas evidentes en el hombre y no en los animales (asintomáticos o reservorios), clasificar las zoonosis no es tarea fácil. Si en los animales se presentan de forma subclínica y en el hombre con cuadro clínico evidente, o la situación contraria, estas zoonosis se denominan **criptozoonosis** (como en la ornitosis que son latentes en palomas y pavos, o las gastroenteritis por *E. coli* O<sub>157</sub>:H<sub>7</sub> y otros patotipos de *E. coli*, que son asintomáticas en el ganado bovino y otras especies animales). Lo contrario sucede en la infección por el virus Reston (*Filovirus*) que es mortal en primates no humanos y solo induce respuesta serológica (con seroconversión) en el hombre.

La mortalidad, independientemente de su frecuencia, permite hablar de **zoonosis principales**, como sucede con la rabia o el Ébola, mientras que otras, originan enfermedades no letales, como la brucelosis, incluso con síntomas débiles, como en la enfermedad de Newcastle o la erisipela-mal rojo.

Según la presentación, también se pueden clasificar en **zoonosis emergentes, reemergentes y endémicas o desatendidas**.

## EL FENÓMENO EMERGENTE EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y ZOOONOSIS

El concepto de **Enfermedades emergentes** adquirió mayor predicamento a comienzos de la década de los años 90 del pasado siglo, al producirse brotes importantes de enfermedades infecciosas de distribución mundial que resultaban ser, bien enfermedades nuevas o aparentemente nuevas o que incrementaban su importancia, gravedad o difusión respecto de situaciones conocidas antes.

Probablemente la primera vez que se utiliza la denominación de emergente se refiere a un brote de piroplasmosis (babesiosis) equina, descrito en USA, en **1962**<sup>7</sup> del que después se describieron otros casos y brotes, sobre todo en el Estado norteamericano de Florida. Más tarde, en **1971**, lo hizo David J. Sencer<sup>8</sup> quien publicó una revisión muy académica en la que actualizaba conocimientos sobre algunas de las enfermedades con este carácter de origen bacteriano, fúngico, vírico y parasitario (por protozoos) y a quien otros autores atribuyen por primera vez el uso del término. En **1976**, se produjo un brote de una enfermedad misteriosa, referida como emergente, que había afectado de forma explosiva a los asistentes a la Convención Nacional de la Legión Americana en Filadelfia, cuyo agente, hoy *Legionella pneumophila*, fue aislado e identificado al año siguiente en los CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) de los EE.UU. En 1981, Richard M. Krause, entonces director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), publicó «*The Restless Tide: The Persistent Challenge of the Microbial World*» (La marea inquieta: El desafío persistente del mundo microbiano)<sup>9</sup> y poco después se reconoció la epidemia de SIDA, prototipo de enfermedad emergente, que enseguida se extendió por el todo el mundo. En la siguiente década, final de milenio, hubo una inquietud creciente por las enfermedades emergentes y el fenómeno de la emergencia, así como por los riesgos para la Salud Pública derivados de constantes nuevos brotes causados por ellas.

Como reflejo fiel todo ello, en **1992**, el Instituto de Medicina de los EE.UU., publicó el trabajo de un Comité de Riesgos Microbianos para la Salud («*Emerging Infections. Microbial Threats to Health in the United States*»), editado por Joshua Lederberg, Robert Shope y Stanley Oaks<sup>10</sup> que se puede considerar,

7 Maurer FD. Equine piroplasmosis--another emerging disease. *J Am Vet Med Assoc.* 1962; 141:699-702

8 Sencer DJ. Emerging diseases of man and animals. *Annu Rev Microbiol* 1971; 25: 465-486. doi:10.1146/annurev.mi.25.100171.002341

9 Krause RM. The restless tide: The persistent challenge of the microbial world. National Foundation for Infectious diseases. 1981. *Library of Congress* No.82-116089

10 Lederberg J, Shope RE, Oaks SC (Edit). *Emerging Infections. Microbial Threats to Health in the United States.* Washington (DC). *National Academies Press* (USA).

sin duda alguna, el principio de un camino sin retorno en el estudio de las enfermedades infecciosas emergentes. La obra se ocupó, principalmente, de la emergencia de enfermedades infecciosas y, en particular, de los factores de emergencia que favorecen su presentación. Siguiendo el mismo camino, dos años después (1994), el Centro Nacional para las Enfermedades Infecciosas (NCID) del CDC, publicó un nuevo informe titulado «*Addressing Emerging Infectious Disease Threats*» (Abordando los riesgos de las Enfermedades Infecciosas Emergentes)<sup>11</sup> y se puede decir que el terreno quedó abonado para que en enero del año siguiente (1995) viera la luz el número 1 de la revista *Emerging Infectious Diseases*, editada por el CDC, hoy una simbología incuestionable de este fenómeno. La simbología de la portada no podía ser más adecuada pues el cuadro de la Peste en Ashdod (1630) de Nicolas Poussin, reflejaba claramente los horrores de la peste bubónica o peste negra en el siglo XVII en Europa, un prototipo sin igual de enfermedad emergente, todavía presente en algunos lugares del planeta.

En 2003 el Instituto de Medicina publicó, lo que podría considerarse una actualización del Informe de 1992, bajo el título «*Microbial Threats to Health. Emergence, Detection and Response*»<sup>12</sup>, con un aumento sustantivo sobre los 6 factores de emergencia que habían sido considerados inicialmente<sup>13</sup> incorporando 7 más<sup>14</sup>, lo que da una idea de la progresión del conocimiento e interés investigador en esta importante cuestión. A partir de aquí, el tratamiento de las enfermedades infecciosas emergentes ha sido una constante y desde comienzos del nuevo siglo las amenazas han sido mayoritaria y principalmente de zoonosis (zoonosis emergentes) un motivo que, entre otras cosas generó la iniciativa denominada “*One Health*” (Una Salud o Una sola Salud), que proclama una estrategia holística, integrada de la lucha contra las zoonosis desde la perspectiva de la Salud Humana, la Sanidad Animal y la Sanidad Ambiental que surgió, como consecuencia de la coincidencia de temores globales debidos a la presencia de zoonosis emergentes potencialmente pandémicas o epidémicas graves, como la gripe aviar por el virus H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, las encefalitis por *Henipavirus* (virus Hendra y Nipah), la encefalitis de *West Nile* (encefalitis del Nilo Occidental), Ébola, SARS y algunas otras. Ahora, con ocasión de la pandemia COVID-19 por el coronavirus SARS-CoV-2, se reclama a los expertos para unir fuerzas frente a este y otros problemas cuya magnitud sobrepasa las capacidades de los países, de forma independiente, igual que de las profesiones implicadas en su lucha.

**Enfermedades emergentes** son, en opinión de la OMS, procesos infecciosos que se conocen por primera vez (producidos por agentes nuevos) o procesos conocidos que aumentan su gravedad o difusión o en los que se describe un tipo nuevo de transmisión (por ej., a través del consumo de alimentos). Como extensión, se define también las **enfermedades reemergentes**, para referirse a aquellos procesos infecciosos controlados, que vuelven a hacer su aparición con caracteres de mayor gravedad o interés sanitario derivado de otras propiedades.

El Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE (edición de 2019)<sup>15</sup> se refiere a las enfermedades emergentes como «*enfermedades nuevas, que causan un importante efecto sobre la Sanidad Animal o la Salud Humana, bien como consecuencia de una modificación de un agente patógeno conocido o la propagación de éste a una zona geográfica o a una especie de la que antes estaba ausente o bien, como consecuencia de un agente patógeno no identificado antes o una enfermedad diagnosticada por primera vez*».

Si el concepto de enfermedades infecciosas emergentes se aplica a las zoonosis, hablaríamos de zoonosis emergentes, que se entenderían causadas por agentes aparentemente nuevos o previamente conocidos, que aparecen en lugares o en especies donde se desconocían antes. Los reservorios naturales animales representan una fuente más frecuente de agentes nuevos de enfermedades humanas que la aparición súbita, por vez primera, de un agente completamente nuevo. Las **zoonosis emergentes** ejercen un claro

11 NCID/CDC. Addressing Emerging Infectious Disease Threats. A prevention strategy for the United States

12 Smolinky MS, Hamburg MA Lederberg J. (Edit). Microbial Threats to Health. Emergence, Detection and Response. Institute of Medicine (US). Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century Washington (DC). *National Academic Press* (US). 2003

13 En 1992: adaptación microbiana y cambio, desarrollo económico y uso de la Tierra, demografía y comportamiento, viajes y comercio internacionales, tecnología e Industria y rotura de las medidas de Salud Pública

14 Susceptibilidad humana a la infección, clima y tiempo climático, cambios en los ecosistemas, desigualdad social, pobreza y hambre, falta de voluntad y deseos de producir daño

15 OIE. Código Sanitario para los Animales Terrestres 2019. <https://www.oie.int/es/normas/codigo-terrestre/acceso-en-linea/>

dominio en las enfermedades infecciosas emergentes, pues el 75% de éstas son zoonosis<sup>16</sup> así que puede comprenderse que las zoonosis emergentes constituyen la base principal de preocupación y no es vano pues casi todas las enfermedades nuevas descritas en las últimas décadas, han sido zoonosis y algo parecido ocurre con las **zoonosis reemergentes**, que también son punto principal en las enfermedades de naturaleza infecciosa.

Considerando que las enfermedades, como los agentes que las producen pueden dividirse, por su espectro en generalistas y especialistas o especializadas, para dar a entender que mientras algunas enfermedades son exclusivas de una especie animal, o del hombre, otras afectan a varios o múltiples hospedadores, no comprendiéndose bien qué ventajas tiene para el agente lo uno y lo otro, desde el punto de vista evolutivo, pues mientras que aparentemente la evolución favorece la especialización, la capacidad de infectar varios o numerosos hospedadores es garantía de supervivencia.

**Factores de la emergencia** - Debe quedar claro, por tanto, que la emergencia no es un suceso casual sino, algo muy elaborado. Es la consecuencia de la presión de numerosos factores ejercida sobre los dos principales protagonistas, los agentes patógenos y los hospedadores (hombre y animales), principalmente por el ambiente. La resultante final se ha definido como un **modelo de convergencia**<sup>17</sup> en el que la intersección de círculos, que responden a los factores agrupados, produce el resultado. Debe aclararse, por otra parte, que la influencia es multifactorial, esto es, se ejerce habitualmente de forma simultánea, coincidiendo en el tiempo y en el espacio, de tal manera que los efectos se multiplican no siendo equivalentes a las consecuencias derivadas de un factor aislado, considerado de forma independiente.

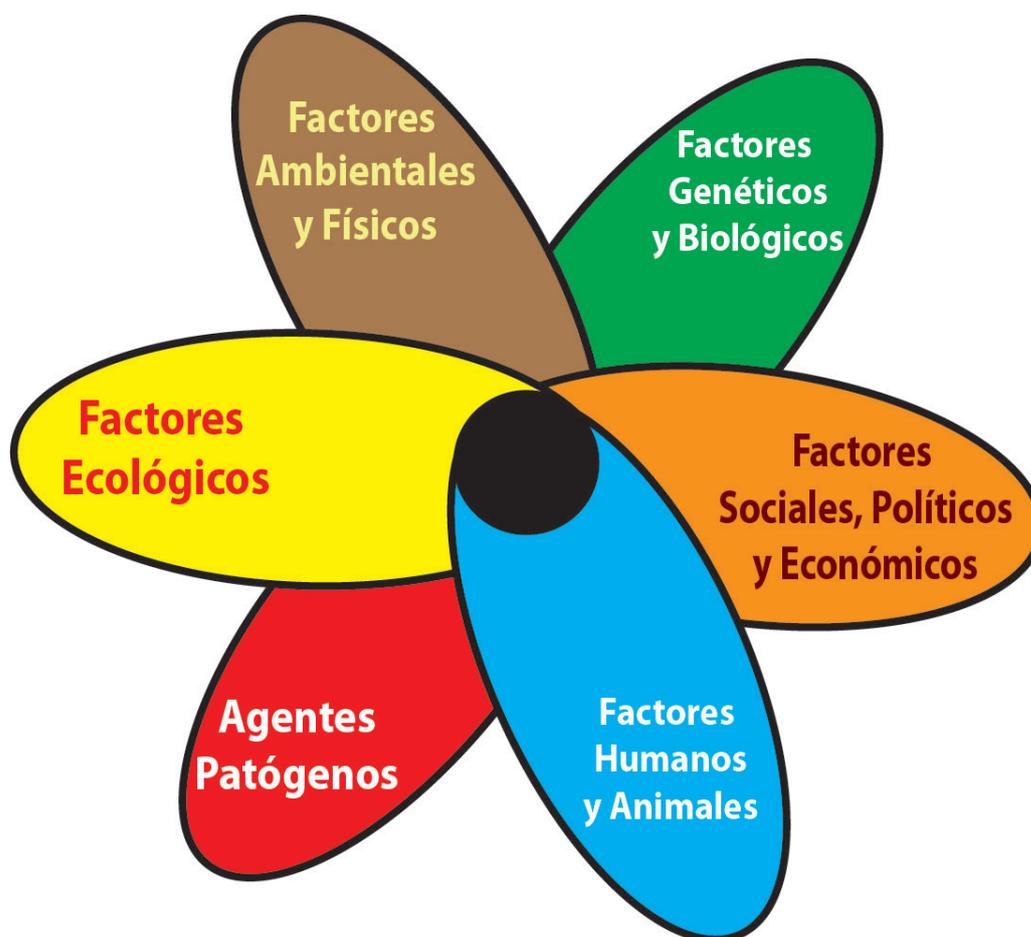


Figura 1. El modelo de convergencia de factores de emergencia (adaptado de Smolinski *et al.*, 2003)

16 Woolhouse MEJ, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and re-emerging pathogens. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1842-47

17 King LJ. Un modelo de convergencia para la aparición de enfermedades emergentes y reemergentes. 72ª Sesión OIE. 2004

Así, es comprensible su organización en grupos de factores que, en primera instancia, ya fueron descritos en 1992. Aquí utilizaremos un criterio de división que permita la expresión de los factores en torno a cuatro ejes fundamentales: los factores genéticos y biológicos; los factores ambientales y físicos, los factores ecológicos y los factores sociales, políticos y económicos, que ya han sido utilizados antes<sup>18</sup> y que mantiene la línea marcada por el Instituto de Medicina USA<sup>19</sup> y, con matices, las propuestas por Morens y Fauci (2013)<sup>20</sup>. Haremos una breve exposición de los principales.

Los **factores genéticos y biológicos** refieren los cambios que se suceden bien en los agentes patógenos o en los hospedadores, como la susceptibilidad o resistencia que permite, o no, la infección, particularmente si se trata del hombre. Son fruto de cambios evolutivos en ambos para adaptarse a la presión del ambiente, que incluye también la competencia y la exclusión en el caso de los microbios.

Los microorganismos, como los demás seres vivos, **evolucionan constantemente para adaptarse** a un nicho ecológico concreto con la particularidad de que los cambios se producen rápido y en general cuanto más simple sea el agente, más facilidades posee para variar y diversificarse en función del ambiente, surgiendo de este modo la gran cantidad de variantes que se producen sobre una especie (serotipos, genotipos, estirpes, razas, clados, subclados, etc). Por lo general se utilizan tres mecanismos fundamentales que afectan al material genético: **mutación, recombinación y reordenamiento**. Este último es exclusivo de algunos tipos de virus, como los de la influenza, que se caracterizan porque su material genético (ARN) está fragmentado. Los otros están presentes en todas las formas de vida microbiana. De modo importante, en el caso de las bacterias, se adquiere resistencia a los antimicrobianos (antibióticos y quimioterápicos), en los parásitos se adquiere resistencia a los antiparasitarios y en los virus a los antivirales, como una expresión más de esa adaptación necesaria para sobrevivir. La resistencia antimicrobiana es considerada, en la actualidad, como uno de los principales problemas emergentes que afecta a la Salud Pública y la Sanidad Animal, en todos los órdenes.

La influencia en la emergencia de la **susceptibilidad o resistencia de los hospedadores** (el hombre o los animales) a la infección, aunque todavía mal conocida, es un factor clave, pues al final sustancia que la infección que sigue al contagio desde la fuente de infección, progresa y logre el éxito en el desarrollo de la enfermedad venciendo la serie de barreras que el nuevo hospedador pone en su camino. Es básico, para ello, la existencia de **receptores celulares** que permitan la invasión de las células diana, en el caso de los patógenos intracelulares o, en los extracelulares, que permitan la colonización superficial, además de la capacidad funcional de dos factores polimórficos tan importantes como el Sistema Mayor de Histocompatibilidad y el Factor de Necrosis Tumoral, dos líneas que plantean obstáculos definitivos en la inmunidad innata y la adaptativa, cuya superación supondrá el éxito de la infección y la enfermedad consiguiente. Desde hace años sabemos, también, de la existencia de otros receptores en las células, que actúan como sensores de moléculas específicas de los patógenos, capaces de activar mecanismos básicos que se encargan de la producción de mediadores (citoquinas y quimioquinas) que son el nexo de unión entre la inmunidad innata y adaptativa. Algunos de estos sensores (TLR y NOD) se disponen en la superficie de células de la defensa, mientras que otros son endógenos, respondiendo a patógenos extracelulares o intracelulares, como los virus, particularmente su ácido nucleico. Muchos de estos aspectos condicionan, a su vez, otros, como la existencia de un solo hospedador especializado o múltiples, resultando claves para la transmisión cruzada interespecífica mediante el **“salto de la barrera de especie”**, uno de los aspectos más importantes de la aparición de procesos que aparecen en hospedadores como zoonosis emergentes<sup>21</sup> (Karesh *et al.*, 2012), como un producto natural de nuestra relación con los animales y el ambiente, consecuencia lógica de la ecología de los patógenos y de la evolución necesaria cuando los

18 Rodríguez Ferri EF. Lo que Vd debe saber sobre Infecciones Emergentes y Enfermedades Nuevas. De la gripe del pollo a la tuberculosis. Colección “Lo que Vd debe saber”. Caja España. Obra Social. Nº 18. Imprenta Rubin. León, 2004

19 National Academic Medicine USA. Amenazas microbianas para la salud: emergencia, detección y respuesta. *National Academic Press*. Washington, 2003

20 Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious Diseases: Threats to human health and global stability. *PLoS Pathogens*. 2013; 9:7, e1003467. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003467>

21 Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith J, et al. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. *The Lancet* 2012; 380: 1936-45

microorganismos acceden a nichos nuevos y se adaptan a nuevos hospedadores, que forman parte de ese ecosistema.

Al margen de los factores celulares o producidos por células, la susceptibilidad o resistencia está influenciada también por condiciones fisiológicas o patológicas, como los estados de desnutrición y malnutrición, deficiencias vitamínicas o en oligoelementos (particularmente Zn y Fe), situación hormonal, la edad, el sexo y un sinnúmero de otros factores que en la práctica resultan decisivos. Todas las razones expuestas generan condiciones de debilidad inmunitaria o inmunodepresión (inmunosupresión, en casos extremos) que tiene su expresión, también, en el caso de la concurrencia de enfermedades o procesos crónicos, de etiología diversa, que relega a un segundo plano la capacidad de respuesta y proporciona ventaja al patógeno respecto de la capacidad de defensa del hospedador.

Entre los **factores ambientales y físicos**, se hace referencia a la multitud de elementos del entorno físico que influyen en la emergencia. Determinan la supervivencia (o multiplicación, si poseen tal capacidad) fuera del hospedador de origen, condicionan la denominada presión del patógeno y median la posibilidad de transmisión, a veces, con intervención de vectores y siempre condicionado por el movimiento de animales y humanos. El ambiente físico determina, en fin, la epidemiología de la enfermedad (Wilson, 2001)<sup>22</sup>, influyendo en su dinámica e impactando en la generación de oportunidades para la transmisión y la emergencia. Al menos debe hacerse mención, en este apartado, a dos elementos importantes; por un lado, el clima y la meteorología y por otro al desarrollo económico y uso de la Tierra. De los primeros es buen ejemplo el cambio climático, relacionado con la producción de gases de efecto invernadero, en lo que tanta importancia posee el uso de combustibles fósiles en la industria y la locomoción.

La **alteración en los ecosistemas** y los **cambios demográficos** y en el comportamiento forman parte de los denominados **factores ecológicos**. En este grupo de factores, los ejemplos son numerosos; es el caso de los cambios en el uso de la tierra (reforestación y deforestación, por ejemplo), las construcciones civiles extraordinarias, como los embalses y pantanos, la construcción de rutas de comunicación de gran envergadura, la intensificación de la agricultura, la sobrepoblación o la urbanización, etc. **El riego agrícola**, por ejemplo, se asocia con la emergencia de enfermedades transmitidas por mosquitos, lo que ha motivado la emergencia en Asia, de eventos de encefalitis japonesa y en África, de brotes de fiebre del Valle del Rift en Egipto y Mauritania, en ambos casos asociados al riego de cultivos en áreas superpobladas de humanos y animales, sobre todo grandes censos de pequeños rumiantes.

Un grupo de factores que se relacionan con los **alimentos**, incluyen la producción intensiva, la globalización y el comercio, los cambios en la tecnología alimentaria (particularmente en el procesado y envasado), las propias industrias, los hábitos de consumo, el hambre, etc. Muchos ejemplos recientes demuestran la relación de estos factores con situaciones de emergencia de zoonosis, como ocurrió en el caso de la encefalopatía espongiiforme bovina.

Finalmente, un último grupo de **factores sociales, políticos y económicos**, se refieren a los viajes y el comercio internacionales, el poder y la desigualdad social, las guerras, la falta de voluntad política o la intención de hacer daño. Este grupo de factores, al final, posee una influencia antropogénica decisiva. Un ejemplo de influencia humana en la emergencia es, por ejemplo, la domesticación del ganado acaecida en el Neolítico, cuando el hombre paso de cazador a domesticador proporcionando oportunidades para muchos patógenos de animales que evolucionarían adaptándose al hombre, como ocurrió en el caso del virus de la peste bovina, que se adaptó al hombre causando sarampión. Mas recientemente, los viajes y el comercio, incluyendo el que se refiere a los animales, sobre todo salvajes, principalmente clandestino, se ha implicado con la emergencia de muchos procesos, o la expansión de rutas comerciales que, desde las grandes plagas o pestes de la Edad Media (siglo XIV) sabemos de su emergencia siguiendo la ruta de la seda o la emergencia de la viruela en América, siguiendo la ruta de los conquistadores (siglo XVI), igual que ha sucedido en la era de la globalización con otros procesos como el SARS, Nilo Occidental, Influenza, viruela del mono y en la actualidad con la COVID-19. En definitiva, hemos fabricado una tupida red de vías de comunicación que conectan seres humanos vulnerables, de tal manera que, prendida la

22 Wilson ML. 2001. Ecology and infectious disease. In: Ecosystem Change and Public Health: a Global Perspective (Aron JL, Patz JA, eds). Baltimore: Johns Hopkins University Press, 283–324

llama de los primeros casos, se difunden con rapidez y se transforman en problemas globales. También los desplazamientos humanos, motivados por la migración y las guerras son importantes factores que condicionan la emergencia, igual que la urbanización, que ha desplazado masas ingentes de ciudadanos desde las áreas rurales a los núcleos urbanos, a veces nuevos, muchas veces sin control, como se ha visto en Perú, en Mongolia o en los territorios palestinos, a propósito de brotes de brucelosis.

La **explotación intensiva, agrícola o ganadera**, igual que **piscícola**, también favorecen la emergencia; por un lado, se explotan razas o variantes de animales más productores, pero más lábiles (existe una relación demostrada entre rusticidad y resistencia) y, por otro, se explotan intensivamente **especies nuevas**, con el consiguiente riesgo, como sucede en el caso de las avestruces respecto de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo o ciervos respecto de la brucelosis o la enfermedad de Lyme, o de un sinnúmero de animales salvajes exóticos y ahora, con en las culturas orientales que se completan después con su venta y sacrificio directo a demanda del consumidor en los famosos mercados “húmedos”, que tantas veces se ha asociado con problemas emergentes, como ha ocurrido con la gripe aviar o el SARS y ahora con la COVID-19. Muchas culturas, sobre todo africanas subsisten mediante el **consumo de especies salvajes** (bushmeat) que desde hace mucho tiempo se ha contagiado a los occidentales en forma de una mal entendida moda o buscando experiencias nuevas tras las que se ocultan pretendidos caracteres curativos, mágicos o incentivadores del apetito sexual, como ocurre con primates, murciélagos, grandes roedores, etc., relacionados con la emergencia de la fiebre de Ébola, el VIH y tantos más. En la misma línea se puede situar también, la utilización como **mascotas**, en no pocos casos, ilegal, de animales exóticos, que conviven estrechamente después con sus propietarios, cuando no son después irresponsablemente liberados sin prejuicios en el exterior cuando crecen, causando problemas importantes, como ocurre en el caso de la rabia y los perros mapache, la viruela del mono, la coriomeningitis linfocitaria y los hámsteres o los de salmonelosis asociados a tortugas, serpientes o iguanas.

Las **migraciones humanas**, por cualquier motivo (guerras, persecución, búsqueda de mejores condiciones de vida, etc) se han asociado históricamente con la emergencia y difusión de enfermedades, de lo que son buen ejemplo las epidemias de peste (siglos VI, XIV y XIX), de fiebre amarilla (de África a América) o de rabia canina (de Europa a América). Con los migrantes se desplazan patógenos a los que se concede la oportunidad de infectar y adaptarse a nuevos reservorios. En los dos últimos siglos, con el desarrollo de la aviación, los flujos de viajes aéreos han permitido nuevas posibilidades de dispersión de agentes infecciosos en tiempos cortos (cualquier lugar del planeta es accesible en menos de 24 horas de viaje) y en este campo se conoce bien la casuística de casos importados en multitud de enfermedades emergentes como la rabia, Ébola, *West Nile*, Crimea-Congo, chikungunya, zika, etc. y lo que ahora son los viajes aéreos, antes fueron los transoceánicos, desde Europa a América en los siglos XIX y XX los que se consideraron responsables de la difusión muchas enfermedades emergentes y, todavía antes, o al tiempo, las caravanas de comerciantes o nuevos colonizadores en todos los continentes.

El mismo esquema, hoy, en este mundo globalizado, es aplicable a los desplazamientos de animales y productos derivados, vegetales, frutas y verduras intercambiados en los mercados de todo el mundo con productos similares procedentes de los más lejanos lugares. Especialmente el comercio de animales y sobre todo de animales salvajes, en la mayoría de los casos ilegal o clandestino, que se sitúa a nivel de importancia con el narcotráfico, ha sido responsable de la emergencia de problemas de sanidad animal. De lo primero se puede poner como ejemplo la peste bovina, ya erradicada, cuando a finales de siglo pasado una epidemia de cebús procedentes de India en barco, generó un brote en Amberes y la necesidad de medidas para su control motivó el nacimiento de la OIE. De lo segundo, el brote de virus Reston (*Filovirus*) en USA cuando se importaron monos *Cynomolgus* procedentes de Filipinas, de perros-mapaches en relación con rabia, etc.

Finalmente condicionan a favor la emergencia de enfermedades infecciosas, zoonosis o no zoonosis, los problemas relativos a la **falta de estructura adecuada de salud pública**, su bloqueo por causas diversas (por ej., guerras) o falta de recursos financieros debidos a crisis económicas o condiciones particulares (países en subdesarrollo), da una idea de la complejidad de factores que intervienen en la génesis de la emergencia o reemergencia de enfermedades infecciosas y zoonosis.

## CASOS, BROTES, EPIDEMIAS Y PANDEMIAS- ECOLOGÍA

En términos epidemiológicos un **caso** representa un episodio de enfermedad aislado, no relacionado con otros. Un **brote** son varios casos (dos o más, por lo general, en número superior a tres) que están relacionados epidemiológicamente. Una **epidemia** representa la suma de brotes en una región, provincia o país determinado. La **pandemia** es una epidemia que se ha distribuido internacionalmente con casos y brotes repartidos por todos o la mayoría de países; la OMS considera situación de pandemia cuando existen varios continentes que declaran casos y los contagios son internos, no importados.

En sentido estricto, una epidemia resulta de la interacción entre las poblaciones de dos especies vivas diferentes; por un lado, el patógeno y, por otro, el hospedador, es decir, el individuo susceptible que ha resultado infectado por el primero y que sufre sus efectos. Si se trata de una zoonosis, la interacción alcanza a tres especies, el patógeno, la fuente animal que tiene la condición de reservorio o vector y el hombre. En algunos tipos de zoonosis, la interacción necesaria para la transmisión puede ser todavía más complicada, como sucede con las zoonosis transmitidas por vectores en las que su propia ecología puede cambiar la dinámica de la transmisión. Incluso en las zoonosis directas pueden existir casos en los que aparecen varios reservorios animales que también pueden influir en la dinámica del patógeno, en ocasiones amplificándola o, al menos, alterándola, como se ha visto en los *Henipavirus* (virus Nipah, murciélagos y cerdos) o en los *Coronavirus* (SARS-CoV-1, murciélagos y civetas u otros) y posiblemente suceda también en COVID-19.

Las **interacciones** entre patógenos y sus hospedadores pueden comprenderse mejor mediante la evaluación de los principios de la competencia ecológica<sup>23</sup>. Los paralelismos afectan incluso al concepto  $R_0$ <sup>24</sup> y se aplican a todos los tipos de agentes, con independencia de su tamaño, aunque los más pequeños (microorganismos; bacterias, hongos microscópicos, protozoos y virus) como tienen tiempos de generación muy cortos, sufren en mayor modo los efectos de la presión de selección bien sea por parte del sistema inmunitario del hospedador, de los componentes del microbioma o de sustancias con carácter antimicrobiano, que forman parte del ecosistema común. El resultado final es que la evolución y sus efectos se pueden evidenciar. Como resultado de todo ello, la evolución de los patógenos puede producirse en escalas de tiempo muy cortas<sup>25</sup> por ej. en el curso de un brote o una epidemia, incluso en un caso, como sucede con las resistencias antimicrobianas o en las epidemias por virus ARN.

La dinámica de la **transmisión** de las zoonosis, por otra parte, está profundamente relacionada con la **ecología y la biología evolutiva de sus hospedadores**, se trate de poblaciones o de individuos aislados; por ej., los cambios en la abundancia (y por tanto densidad) de los animales, que obedece a la de recursos alimenticios junto a la escasez de predadores, pueden afectar de forma muy evidente a la incidencia de la enfermedad en el hombre. Por el contrario, la disminución, sobre todo en la abundancia de un hospedador principal, puede hacer, si se trata de agentes transmitidos por vectores artrópodos, que éstos cambien sus patrones de alimentación al hombre, lo que produce un brote de enfermedad, incluso nueva en él. Sucedió con ocasión de las epidemias de peste bovina en África (una enfermedad hoy extinguida) que produjo una elevadísima mortalidad en rumiantes (sobre todo bovinos y ñus) así que las moscas tsé-tsé tuvieron que cambiar su patrón de alimentación y comenzaron a alimentarse de las poblaciones humanas, con lo que se produjeron grandes epidemias de tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)<sup>26</sup>. Los **cambios ambientales** (sean naturales o antropogénicos) también pueden cambiar la abundancia de un reservorio salvaje, con consecuencias que facilitan incrementar el riesgo de transmisión zoonótica. En los eventos de El Niño (fenómeno climático de calentamiento), bien estudiados, al principio y final de

23 Cobey S, Lipsitch M. Niche and neutral effects of acquired immunity permit coexistence of pneumococcal serotypes. *Science* 2012; 335: 1376–80

24 Fisher RA. Genetics, mathematics, and natural selection. *Nature* 1930; 126: 805–06

25 Hawley DM, Dhondt KV, Dobson AP, et al. Common garden experiment reveals pathogen isolate but no host genetic diversity effect on the dynamics of an emerging wildlife disease. *J Evol Biol* 2010; 23: 1680–88

26 Ford J. The role of trypanosomiasis in African ecology. Oxford, UK: Clarendon Press, 1971

los años noventa se produjeron brotes por hantavirus, debido a la abundancia de ratones (el reservorio, que sufre una infección benigna o subclínica), consecuencia de la abundancia de vegetación, debido a las lluvias<sup>27</sup>.

La situación no es diferente si en lugar de considerar poblaciones se hace sobre **individuos**, pues los hospedadores infectados en su **microbiota** se comportan como si se tratara de una población animal<sup>28</sup> y la ecología microbiana de los patógenos de zoonosis en un hospedador reservorio puede ser un factor crítico del riesgo para el hombre. Por ejemplo, la alimentación del ganado bovino con diferentes dietas antes del sacrificio, puede cambiar las condiciones del ecosistema intestinal originando cambios en el balance de la competición entre especies microbianas, que puede afectar y cambiar la abundancia de patógenos para el hombre, como sucede en el caso particular de *E. coli* O<sub>157</sub>:H<sub>7</sub><sup>29</sup>. De este modo, el principio ecológico de exclusión competitiva (competencia por el nicho y por el sustento) es la base de las estrategias habituales para el control de patógenos zoonóticos en el ganado doméstico productor de alimentos y las aves<sup>30</sup>.

Los estudios metagenómicos han demostrado que, en los animales sanos, las comunidades de comensales juegan un papel muy importante en la defensa y protección frente a los patógenos<sup>31</sup> y que cuando esas comunidades microbianas se alteran por cambios en la dieta o el uso de antibióticos orales, por ejemplo, los patógenos se aprovechan el desequilibrio y causan enfermedad, como ocurre, por ej., en los casos de infección por *Salmonella*<sup>32</sup> o por algún clostridio, como *C. difficile*<sup>33</sup>, un hecho que justifica el interés por estudios de la comunidad microbiana completa dentro de los hospedadores, el microbioma, y no solo patógenos<sup>34</sup>.

En resumen, por tanto, cuanto se refiere al conocimiento de las bases en que asienta la ecología de las zoonosis en la interfaz hombre-animal, es un reto que requiere conocimientos derivados de muchas ciencias, incluyendo la medicina humana y veterinaria, pero también de ecología, sociología, ecología microbiana y evolución, subrayando los puntos que se refieren a los factores que dirigen la transmisión de los patógenos en el hombre, la fauna salvaje y los animales domésticos (Karesh, Dobson *et al.*, 2012) una idea que se corresponde con la perspectiva o iniciativa de Una Salud.

## INTERÉS SANITARIO DE LAS ZONOSIS EPIDÉMICAS Y PANDÉMICAS REPERCUSIONES SOBRE LA SALUD PÚBLICA

La principal anotación desde el punto de vista sanitario en las zoonosis epidémicas y pandémicas emergentes, es la que se refiere a los **fallecimientos** que, dada la dimensión del problema, se miden en millones. Más allá de las epidémicas históricas de las que las noticias que llegaron hasta nosotros son más o menos imprecisas, los datos reveladores siempre han de ser tenidos en cuenta en relación con la población humana estimada de la época, para tener una idea relativa de su poder devastador.

27 Hjelle B, Glass GE. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997–1998 El Niño-southern oscillation. *J Infect Dis* 2000; 181: 1569–73

28 Metcalf CJE, Graham AL, Huijben S, *et al.* Partitioning regulatory mechanisms of within-host malaria dynamics using the effective propagation number. *Science* 2011; 333: 984–88

29 Callaway TR, Carr MA, Edrington TS, Anderson RC, Nisbet DJ. Diet, *Escherichia coli* O157:H7, and cattle: a review after 10 years. *Curr Issues Mol Biol* 2009; 11: 67–79

30 Schneitz C. Competitive exclusion in poultry—30 years of research. *Food Contr* 2005; 16: 657–67

31 Relman DA. Microbial genomics and infectious diseases. *N Engl J Med* 2011; 365: 347–57

32 Crhanova M, Hradecka H, Faldynova M, *et al.* Immune response of chicken gut to natural colonization by gut microflora and to *Salmonella enterica* serovar enteritidis infection. *Infect Immun* 2011; 79: 2755–63

33 Manges AR, Labbe A, Loo VG, *et al.* Comparative metagenomic study of alterations to the intestinal microbiota and risk of nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease. *J Infect Dis* 2010; 202: 1877–84

34 Relman DA. Microbial genomics and infectious diseases. *N Engl J Med* 2011; 365: 347–57

Tabla 2. Bacterias, hongos y otros virus en las epidemias emergentes recientes

Enfermedad emergente	Año	Zoonosis	Enfermedad emergente	Año	Zoonosis
<i>Rotavirus</i>	1973	no	Virus de la hepatitis C	1989	no
<i>Parvovirus</i>	1975	no	<i>Pestivirus</i> humanos	1989	no
<i>Tanapox Virus. Yatapoxvirus</i> ADNbc	1975	monos?	<i>Herpesvirus</i> humano tipo 7	1990	no
Virus de la fiebre de Lassa. <i>Arenavirus</i> ARNmc-	1975	roedores	Virus de la hepatitis E	1990	cerdos
Virus de la viruela del mono ADNbc	1976	primates	Virus Guanarito	1991	roedores
<i>Calicivirus felino</i>	1976	no	<i>Vibrio cholerae</i> 0139	1992	no
<i>Cryptosporidium parvum</i>	1976	rumiantes	<i>Rickettsia felis</i>	1992	perros y gatos
<i>Clostridium difficile</i>	1976	animales	<i>E. coli</i> enteroagregativo EAEC	1992	no
Virusflexal ( <i>Mammarenavirus</i> . Complejo Tacaribe)	1977	animales	<i>Enterocytozoon bieneusii</i>	1992	animales
Hepatitis D	1977	no	<i>Campylobacter upsaliensis</i>	1992	perros
<i>Campylobacter jejuni</i>	1977	aves, cerdos	<i>Bartonella henselae</i>	1992	gatos
<i>Escherichia coli</i> enteropatógeno	1980	animales	Virus sin nombre	1993	roedores
<i>Astrovirus</i>	1980	animales	<i>Neisseria weaveri</i>	1993	perro
HTLV-1 (linfotrópico de células T)	1980	no	<i>Baylisascaris procyonis</i>	1993	mapache
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1980	no	<i>Simkania negevensis</i>	1993	primates
<i>E. coli</i> O157:H7	1982	rumiantes	<i>Trophyma whippelii</i>	1993	no
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1982	ciervos, perros,..	<i>Ehrlichiosis granulocítica</i>	1993	perros, garrapatas
<i>Mobinculus spp</i>	1983	no	Virus Sabia (fiebre hemorrágica brasileña)	1994	desconocido
<i>Helicobacter pylori</i>	1983	no	Virus de la hepatitis G	1995	primates
<i>Adenovirus</i> 40/41	1983	no	Herpes virus humano tipo B	1995	no
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	1984	perros y gatos	Virus Arroyo Agua Blanca ( <i>Arenavirus</i> )	1996	roedores
<i>Rhodococcus equi</i>	1985	caballo, perro, gato, cerdo	Virus Tula ( <i>Hantavirus</i> )	1996	roedores
<i>Birnavirus</i>	1985	No (solo animales)	Virus Laguna Negra ( <i>Hantavirus</i> )	1997	roedores
			Tularemia en España (CyL)	1997	lagomorfos
<i>Vibrio vulnificus</i>	1985	mariscos o pescado	Virus Andes ( <i>Hantavirus</i> )	1997	roedores
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1986	no	Virus Menangle ( <i>Paramyxovirus</i> )	1997	murciélagos, cerdos
<i>Strongyloides fuelleborni</i>	1986	primates	Virus TT (Torque Teno Virus)	1997	no
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	1986	primates	<i>Torovirus</i> humanos ( <i>Coronavirus</i> )	1998	bovino, equino, porcino
<i>Herpesvirus</i> humano tipo 6	1988	no	Virus SEN (hepatitis)	1999	no
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	1989	perro, garrapatas	Virus Bermejo ( <i>Hantavirus</i> )	2002	roedores

## ALGUNAS ENFERMEDADES EMERGENTES EN EL SIGLO XXI

Cumplidos ya los primeros 20 años del nuevo siglo y milenio, las enfermedades infecciosas siguen siendo responsables del 25% de los fallecimientos en el mundo (aproximadamente 10 millones de fallecimientos al año), principalmente con países subdesarrollados y particularmente tropicales como principales contribuidores a estas cifras<sup>35 36</sup>, mientras que esos valores en los países desarrollados se relegan a posiciones intermedias, aunque por ejemplo, se considera la tercera causa de fallecimientos en EE.UU.<sup>37</sup>. Según la OMS, mientras que en Europa la tasa de mortalidad infantil (menores de 5 años) fue del 9% nueve por mil) en 2018, en África el mismo valor alcanza la cifra del 76% y en Oriente Medio del 47%, unos valores que se atribuyen principalmente a responsabilidades infecciosas, ejemplo al que se pueden sumar los datos de las dos enfermedades que se consideran referencia en estos casos (tuberculosis y malaria), que en África alcanzan valores de 231 y 229,3 por cien mil habitantes respectivamente, mientras que en Europa tales cifras se sitúan en valores del 29 y 0.

Debe tenerse presentes que las regiones tropicales, entre el trópico de Cáncer y el trópico de Capricornio, entre los hemisferios norte y sur, respectivamente, se concentra una gran masa de población humana que puede llegar al 40% del total mundial, con proyecciones al alza debido a una alta tasa de nacimientos y migraciones. Ello coincide, además, con unas condiciones de humedad y temperatura que han favorecido tradicionalmente la emergencia de enfermedades infecciosas, ampliable también a otras zonas subtropicales. Los ejemplos son numerosos, simplemente haciendo referencia a tres zonas concretas de África, Asia (sudeste asiático principalmente) y América Latina (SARS, *West Nile*, Chagas, Ébola, Dengue, Gripe Aviar, etc.), en su mayoría zoonosis<sup>38</sup>.

En el continente africano, en lo que va de siglo, se han descrito problemas nuevos, como los ya referidos por *Rickettsia felis* o *Tropheryma whipplei*, al lado de reemergencias de enfermedades clásicas como peste, cólera, Ébola, fiebre del Valle del Rift, etc.

Tabla 3. Emergencias infecciosas recientes, en el siglo XXI

Enfermedad emergente	Año	Zoonosis	Enfermedad emergente	año	Zoonosis
<i>Rickettsia felis</i>	2000 y 2002	Perros, pulgas	<i>Tropheryma whipplei</i> (enfermedad Whipplei)	2001	no
<i>E. coli enteroagregativo</i> O104:H4 Stx2a	2011	no	Influenza aviar HPAI H5N1, H7N9, ..	2000	aves
Zika ( <i>Flavivirus</i> )	1947 y 2016	Primates y Aedes	SARS-CoV-1	2002-03	murciélagos
MERS-CoV	2012-13	murciélagos	SARS-CoV-2	2020	murciélagos
<i>Lyssavirus Irkut</i>	2002	murciélagos			

En cualquier caso, excepción hecha de los casos de epidemia-pandemia citados y pese a lo que pueda parecer, no es menor la repercusión sobre la salud pública y medios de subsistencia (alrededor de mil millones de casos de enfermos y millones de fallecimientos anuales) representada por las **zoonosis endémicas**, también referidas como desatendidas u olvidadas, que producen problemas persistentes sobre la salud humana a nivel regional, en todo el mundo<sup>39</sup> a la vez que son también endémicas en las poblaciones animales que sirven como fuente de infección para el hombre, aunque no se produzca la transmisión interhumana (o esta es rara) como sucede en la rabia o en la tripanosomiasis, al contrario que otras, que pueden difundir con eficiencia de forma interhumana una vez que se ha producido el contagio

35 World Health Statistics 2020. Monitoring Health for the SDGs. Sustainable Development Goals WHO (Genève), 2020

36 Dye C. After 2015 infections diseases in a new era of health and development. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369. 2030426

37 Binder S, Levitt AM, Sacks JJ et al. Emerging Infectious Diseases: Public Health Issues for the 21st Century. *Science* 1999; 284: 1311-1313

38 Torres JR. Emergence of Infect Diseases in the 21th Century. *Med Health*. 2012: 119-121

39 International Livestock Research Institute. Mapping of poverty and likely zoonoses hotspots. Zoonoses Project 4. Report to Department for International Development, UK. Nairobi, Kenya: *Int Livestock Res Inst*, 2012

a partir de una fuente animal (reservorio) produciendo focos o brotes localizados o generalizados.

Debe recordarse, como ya se ha dicho que, en los últimos 70 años, la mayoría de las enfermedades emergentes identificadas han sido zoonosis, aunque su presencia haya sido escasa si se compara con las zoonosis endémicas, cuya distinción con las emergentes puede referirse tan solo a una cuestión temporal o geográfica. Así pues, una enfermedad (zoonosis) endémica, en una localización geográfica particular, puede ser considerada emergente.

## INTERÉS E IMPACTO ECONÓMICO EN EPIDEMIAS Y PANDEMIAS

A parte de su importancia sanitaria, que en ocasiones resulta extraordinaria, las zoonosis poseen, en conjunto, un importante interés derivado de su elevado impacto sobre la economía<sup>40</sup> que deriva de muchos conceptos.

Por un lado, están las pérdidas que origina en **vidas humanas** que, por ejemplo, puede ser tan elevadas como se ha descrito al principio y que ha sido recordadas en la última publicación del Banco Mundial<sup>41</sup> en algunas de las pandemias clásicas, la más reciente y devastadora la de la gripe de 1918, cuyo balance ha sido estimado en más de 50 millones de víctimas, a lo que se debe añadir el **sufrimiento debido**, imposible de calcular, o la epidemia del SARS de 2002-03, que produjo 774 víctimas, o el MERS surgido en 2012, que ya ha elevado la cifra de fallecimientos a 823, o el brote de Ébola de 2013-16, que causó 11.310 fallecimientos en Liberia, Guinea y Sierra Leona y más de 2.000 en la República Democrática del Congo, o la pandemia de 2009 por el virus influenza H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, que produjo más de 18.000 víctimas mortales, que han sido 32 millones en el caso de la pandemia de SIDA, según la OMS. Y todo esto, queda ya en segundo plano cuando vivimos la pandemia por COVID-19 que, como hemos indicado al principio, en pleno progreso de rebrotes, ha elevado ya la cifra de contagios a 20 millones de casos y más de 700.000 fallecidos, sin poder saber, a fecha de hoy, cuál será su balance final.

Un estudio reciente del Servicio de Investigación del Parlamento Europeo<sup>42</sup> se refiere a los **costes de los sistemas de Salud Pública**, públicos o privados, derivados del exceso de ingresos hospitalarios en casos de epidemias o pandemias. En el caso de la pandemia por H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> de 2009-11 supuso en el Reino Unido y, solo por este concepto, unos sobrecostes de más de 45 millones de libras, o las consecuencias de la crisis por EEB que ascendió a más de 3.400 millones de libras entre 1996 y 2000. El citado informe revisa otras epidemias, como el impacto de la fiebre del valle del Rift en Somalia, que produjo en 1997 una caída del PIB del 60-65%, con una caída casi total de las exportaciones, que fueron evaluadas en más de 300 millones de dólares, etc.

No hace mucho tiempo que algunos autores estimaron, también, que los costes derivados de una pandemia grave, como la de gripe de 1918, podría alcanzar unos costes de más de 500.000 millones de dólares, por año, que representaría el 0,6% del ingreso bruto mundial<sup>43</sup>. También se han publicado otras estimaciones como, por ejemplo, que los costes derivados de la epidemia de SARS-CoV-1 pudieron haber supuesto cifras del orden de 30 a 50 mil millones de dólares, y eso que el número de afectados fue relativamente discreto, como acabamos de señalar<sup>44</sup>. En Liberia, como consecuencia del brote de Ébola entre 2013 y 2014, se consideró que el PIB (Producto Interior Bruto) pudo haber descendido desde el 8,7% al 0,7%, según estimaciones del Banco Mundial<sup>45</sup> o en Sierra Leona del 5,3% hasta el 0,8%, o en Guinea, del 4,1% al 0,1%, unas cifras, como se ve, que representan el auténtico quebranto económico de estos países en subdesarrollo.

40 Jones KE, Patel NG, Levy A, *et al.* Global Trends in emerging infectious diseases. Nature 2008; 451: 990-3

41 [https://apps.who.int/gpmb/assets/thematic\\_papers/tr-4.pdf](https://apps.who.int/gpmb/assets/thematic_papers/tr-4.pdf)

42 Delivorias A, Scholz N. Economic Impact of Epidemics and Pandemics. European Parliamentary Research Service PE 646.195-Feb 2020

43 Fan VY, Jamison DT, Summers LH. Pandemic risk: how large are the expected losses?. Bull WHO 2018; 96(2): 129-134

44 Newcomb J, Harrington T, Aldrich S. The economic impact of selected infectious disease outbreaks. Cambridge MA; Bio Economic Res Associated. 2011

45 World Bank. Estimaciones de costo del brote de Ébola 2013-14 en Liberia, Sierra Leona y Guinea. <https://www.worldbank.org/en/topic/macroeconomics/publication/2014-2015-west-africa-ebola-crisis-impact-update>

Se pierden también vidas de animales y se produce daño y sufrimiento que perturba su bienestar, igual que en otros sectores de la producción agraria, en costos derivados de tratamientos, prevención, costos derivados de la debilitación y pérdidas de productividad para el hombre, etc. Pero los costes van mucho más allá; por ejemplo, los quebrantos originados en el transporte, el comercio o el turismo y en la sociedad constituyen un capítulo importante del montante general.

Se pueden poner otros ejemplos, de **costes por enfermedades transmitidas por alimentos**. Se ha estimado así, niveles de costes tan elevados como entre 1,5 y 2,5 mil millones de dólares, solo en USA, y solo referido a 5 enfermedades principales, como salmonelosis (36%) o campilobacteriosis (52%). Precisamente ésta última, que encabeza las listas de zoonosis transmitidas por alimentos en la UE, con alrededor de 250.000 casos anuales, representaría unos costos de alrededor de 95b millones de euros, pero si se considera que la cifra esta subestimada y que algunos cálculos han apuntado a diez millones de casos o más, los costes se elevarían a casi 4.500 millones de euros, a lo que se sumarían otros 2.400 como consecuencia de los DALYs derivados (años de vida perdidos como consecuencia de las secuelas de la enfermedad)

Se han de considerar, también, los costes derivados de las pérdidas en producción de alimentos de origen animal para el consumo humano, que pueden llegar, de forma directa o indirectamente, en términos de productividad, a niveles tan elevados como el 95% del total. Por ejemplo, la cisticercosis en México, es responsable de más de la mitad de costes de la producción porcina y más de más de 17 millones anuales de gastos derivados de la hospitalización y tratamiento de pacientes con neurocisticercosis, unos montantes que para todo Latinoamérica se elevan a 165 millones o en África entre mil y dos mil millones de dólares.

Las primeras estimaciones sobre la COVID-19, no se han hecho esperar aunque, por desgracia, todavía en plena pandemia, es difícil hacer un balance siquiera provisional y sus proyecciones, pero ya se hacen algunas declaraciones de organismos competentes, que estiman al alza una crisis sin precedentes. Se ha señalado, por ejemplo, que en los EE.UU., el impacto de la crisis financiera derivada de la pandemia será la mayor desde la Gran Depresión. En el caso de España la OCDE ha calculado para este año una caída del PIB de 11,1 puntos que, con los rebotes que se están sucediendo en verano, algunos apuntan a 14,4 puntos de caída en 2020. La tasa de paro sería, para España, una mala noticia, pues sería el país de la OCDE en el que más aumentaría, alcanzando en 2020 el 21,8% en el escenario más optimista y hasta el 25,5% en el peor de las situaciones. Las previsiones del Banco de España son algo más optimistas, pero no bajan del 9% de contracción del PIB.

Los datos más recientes, comunicados por Eurostat<sup>46</sup>, hechos públicos a mediados del mes de agosto, el PIB de la Eurozona se desplomó ya un 12,1% y el del conjunto de la UE un 11,7% en el segundo trimestre, la mayor caída desde que comenzaron los registros. Según Eurostat, la caída del PIB en España, es la más acusada, con un 18,5%.

## VIGILANCIA PARA LA PREVENCIÓN DE ZONOSIS EPIDÉMICAS Y PANDÉMICAS

La vigilancia es la base de la prevención y control de las enfermedades emergentes para las que, casi con carácter general y, desde luego en las víricas que surgen como enfermedades nuevas, o no existen recursos curativos o no existen recursos vacunales o no existen ambos, al menos no inmediatos, lo que obliga a descansar las actuaciones en medidas de carácter higiénico-sanitario generalizadas que se aplican previo conocimiento diagnóstico clínico o de laboratorio, que conduce la vigilancia.

Así pues, recursos de laboratorio en función de la causa etiológica, aislamiento e identificación del agente, métodos moleculares o genéticos y métodos serológicos de base inmunitaria, representan el proceder habitual. Los recursos han de ser sensibles y específicos, dos características que condicionan su utilidad; la primera propiedad representa la capacidad para detectar positivos y la segunda la de positivos reales confirmados, excluidos aquellos que se deben a reacciones cruzadas u otras causas. En los últimos años, sin

<sup>46</sup> <https://www.rtve.es/noticias/20200814/pib-eurozona-segundo-trimestre-eurostat-pandemia-coronavirus-covid-19-crisis-espana/2040209.shtml>

embargo, con el interés derivado de la demostrada participación de la serie de factores que condicionan la emergencia y la incorporación de la doctrina *One Health*, que proporciona una visión integral de estos eventos, ha adquirido relevancia la incorporación de métodos y aproximaciones de estudio derivados de la ecología, que permitan saber cómo se alteran las poblaciones animales, en especial, la fauna salvaje y su microbiota.

Los procedimientos en uso consisten en diseñar modelos para el estudio de la transmisión cruzada desde la fauna salvaje que reproduzcan el salto de la barrera de especie, trazando desde el origen al destino final humano la evolución de las zoonosis, analizando las causas y los factores determinantes y que permitan evaluar su difusión (Woolhouse *et al.*, 2005)<sup>47 48 49</sup>.

Pueden aproximarse, de este modo, previsiones sobre la emergencia de epidemias, una situación que ha sido estudiada por algunos grupos de investigadores, como el de Peter Daszak y Stephen Morse<sup>50</sup>, que trabajan en *Ecohealth Alliance* y en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Columbia, en Nueva York. Estos investigadores utilizan metaanálisis<sup>51</sup> que aplica técnicas estadísticas para el análisis de resultados. Ello les ha permitido identificar puntos calientes (críticos) pandémicos (*hotspots*), a modo de puntos críticos de riesgos, donde la coincidencia geográfica de factores podría facilitar la emergencia de un brote epidémico o pandémico, permitiendo de este modo aplicar programas rigurosos de vigilancia, aislando e identificando los potenciales patógenos, la secuenciación y comparación de su genoma con bancos de datos de agentes similares o próximos, etc. Poseen interés especial, en cualquier caso, los denominados factores socioeconómicos y ecológicos.

El grupo de referencia ha identificado numerosos hotspots, principalmente en áreas tropicales con alta densidad de fauna salvaje, además de otros en América y Europa-Asia (Morse *et al.*, 2014)<sup>52</sup>

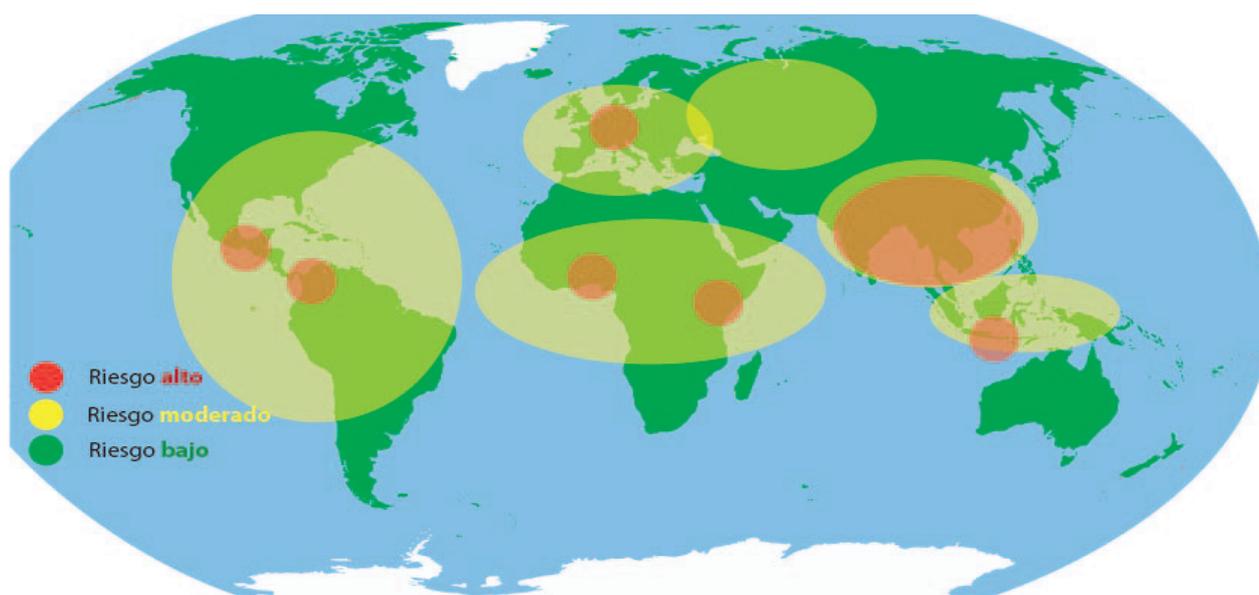


Figura 2. Puntos críticos (hotspots) para la emergencia de zoonosis originados en fauna salvaje (adaptado de Morse *et al.*, 2012)

47 Davis S, Begon M, De Bruyn L, *et al.* Predictive thresholds for plague in Kazakhstan. *Science* 2004; 304: 736-38

48 Pulliam JR, Epstein JH, Dushoff J, *et al.* Agricultural intensification priming for persistence and the emergence of Nipah virus: a lethal bat-borne zoonosis. *J R Soc Interface* 2012; 9: 89-101

49 Salathe M, Kazandjieva M, Lee JS, *et al.* A high-resolution human contact network for infectious disease transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 22020-25

50 Morse SS, Mazet JAK, Woolhouse M, Parrish CR, Carroll D, Karesh WB, Zambrana C, Lan Lipkin W, Daszak P. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *The Lancet* 2012; 380: 1956-65

51 Marín Martínez F, Sánchez Meca J, López López JA. El metaanálisis en el ámbito de las ciencias de la Salud: una metodología imprescindible para la eficiente acumulación del conocimiento. *Fisioterapia* 2009;31(3):107-114

52 Jones KE, Patel N, Levy M *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; 451: 990-994

Programas de Vigilancia como el PREDICT<sup>53</sup> de la Universidad de Davis, en California, permiten llevar a cabo un sistema de cribado de las especies salvajes que se saben hospedan patógenos que han emergido en otras ocasiones, centrandose después la atención en zonas geográficas calificadas como *hotspots*, donde se producen mayor número de contactos y exposiciones con el hombre. Valorar el sentido de las exposiciones tiene en cuenta muchas circunstancias, por ejemplo, la proximidad genética, como ocurre con los primates, que podrían representar un riesgo mayor que otras especies si el número de exposiciones es escaso, mientras que aquellas (por ej., roedores, murciélagos, reptiles, etc), más alejadas desde el punto de vista evolutivo del hombre tienen, por el contrario, más oportunidades de propiciar exposiciones y contactos con lo que el riesgo será, sin embargo, mayor.

Los metaanálisis y los estudios ecológicos pueden ayudar en la práctica de estimaciones o predicciones. En ello se ayudan también de nuevos aislamientos e identificaciones de microorganismos patógenos recuperados o detectados mediante técnicas moleculares, con estudios complementarios de la secuencia de su genoma. Se tienen en cuenta informaciones y publicaciones anteriores sobre patógenos semejantes o no, aislados de los mismos animales, por ejemplo murciélagos, igual que sobre su virulencia o la capacidad para llevar a cabo un salto de la barrera de especie o de adaptarse a la especie nueva, sea ésta el hombre u otro animal y permitir la transmisión intraespecífica.

El grupo de anterior referencia denomina a estos agentes “**patógenos conocidos desconocidos**”, para referirse con ello a la condición de agentes nuevos, desconocidos, pero relacionados con otros conocidos. El problema reside, como es de suponer, en aquellos agentes sobre los que no existe ningún conocimiento previo, aunque a fecha de hoy, visto lo que ha ocurrido con el SARS-Cov-2, tampoco vemos que esto haya supuesto gran ventaja práctica final. Como quiera que sea, la predicción de virulencia a partir de la secuencia, en estos agentes, no deja de ser un desafío principal de investigación.

En definitiva que, como señala Daszak (2012)<sup>54</sup>, no es exagerado señalar que las pandemias son un producto de nuestro propio desarrollo como especie humana, pues tales eventos emergen cuando hemos domesticado nuevas especies de animales, cuando abrimos nuevas rutas comerciales, cuando construimos carreteras atravesando bosques o expandiendo y ampliando las redes de viajes aéreos.

La llamada Junta de Vigilancia Mundial para la Preparación (de epidemias y pandemias) (*Global Preparedness Monitoring Board*, GPMB) o fue cofundada en 2018 por la OMS y el Banco Mundial, como un equipo especializado de alto nivel de Respuesta Mundial a las Crisis Sanitarias. La justificación fue la epidemia de Ébola de 2014-16 y su objetivo principal fue instar a la clase política para prepararse ante las emergencias sanitarias de ámbito mundial y mitigar sus efectos. Ejercita su actividad mediante tres acciones principales: **a)** evaluación de la capacidad para protegerse de las emergencias; **b)** diagnosticar las deficiencias críticas en la preparación y **c)** promoción de actividades de preparación con los políticos e instancias decisorias. Está presidida por la Dra. Gro Harlem Brundtland antigua Primera Ministra Noruega y Directora General de la OMS y Elhadj As Sy, Secretario General de la Cruz Roja y Media Luna Roja.

El Primer Informe de la Junta<sup>55</sup>, publicado en septiembre del año pasado, contiene en su prólogo afirmaciones estremecedoras dirigidas a la clase política mundial, especialmente cuando se lee, ahora, en el contexto de la pandemia de COVID 19 actual. Así, “*la enfermedad se encuentra a sus anchas en el desorden y aprovecha la situación; los brotes de enfermedades han ido en aumento en las últimas décadas y el espectro de una emergencia sanitaria mundial se vislumbra peligrosamente en el horizonte*”, “*nos enfrentamos a la amenaza muy real, de una pandemia fulminante, sumamente mortífera, provocada por un patógeno respiratorio que podría matar de 50 a 80 millones de personas y liquidar casi el 5% de la economía mundial*”, “*sería una catástrofe y desencadenaría caos, inestabilidad e inseguridad generalizadas, y el mundo, no está preparado*”.

53 PREDICT: building a global early warning system for emerging diseases that move between wildlife and people. 2012. [Http://www.vetmed.ucdavis.edu/ohi/predict/index.cfm](http://www.vetmed.ucdavis.edu/ohi/predict/index.cfm) (accedido julio 31, 2020)

54 Daszak P. Comentario. The Lancet 2012. 380, December, 1

55 GPMB (Global Preparedness Monitoring Board). Un mundo en peligro. Informe anual sobre preparación mundial para las emergencias sanitarias. Junta de Vigilancia Mundial de la Preparación. Septiembre 2019

Parece pues, que la profecía se ha cumplido, tanto como las alusiones a la denominada enfermedad X vaticinada por la OMS en 2015 y 2018, dentro de la lista de enfermedades prioritarias (ver después), igual que las previsiones de muchos científicos y expertos microbiólogos, virólogos, ecoepidemiólogos. Pese a las alertas, poco o muy poco se ha hecho para hacer frente a las previsiones<sup>56</sup>. Como se ha señalado al principio, en la primera mitad de agosto de 2020 llevamos ya más de 21,3 millones de casos de COVID 19 y una lista de fallecidos que supera los 760.000 y uno busca razones para una eficacia, que no encuentra en los responsables políticos nacionales e internacionales en una situación, a todas luces previsible, diagnosticada por la Ciencia y la gestión independiente, que fue apartada de las prioridades de forma inconsciente y cuyas consecuencias no resultan fáciles de imaginar, a todos los niveles. El GPMB en su primero informe, citado, propone 7 medidas urgentes para preparar el mundo ante las emergencias sanitarias: 1) Compromisos de invertir, por parte de los Gobiernos; 2) Ejemplo de los países y organizaciones regionales (G7, G20, G77); 3) construcción de sistemas sólidos de prevención y asistencia; 4) Prepararse para lo peor (países, donantes e instituciones multilaterales); 5) Vincular la preparación con la planificación de los riesgos económicos por parte de las instituciones de financiación; 6) Generación de incentivos e incremento de la financiación y 7) fortalecer los mecanismos de coordinación por parte de Naciones Unidas.

## LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL ES COSA DE MUCHOS EL OBJETIVO SE DENOMINA *ONE HEALTH* (UNA SALUD)

El movimiento o aproximación conocido como **Una Salud (*One Health*)** proclama una estrategia holística, integral, de la lucha contra las zoonosis desde la perspectiva de la Salud Humana, la Sanidad Animal y la Sanidad Ambiental.

Una sola Salud surgió precisamente como consecuencia de la coincidencia de una serie de temores globales debidos a un grupo de zoonosis emergentes potencialmente pandémicas o epidémicas graves, como la gripe aviar (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>), las encefalitis por *Henipavirus* (virus Hendra y Nipah), la encefalitis de *West Nile* y algunas otras.

Ahora, con ocasión de la pandemia COVID-19 por el coronavirus SARS-CoV-2, se reclama a los expertos para unir fuerzas frente a este y otros problemas cuya magnitud sobrepasa la capacidad independiente de los países, igual que de las profesiones implicadas en su lucha.

Como se recoge en el editorial de un reciente número de la prestigiosa revista *The Lancet*<sup>57</sup>, un equipo de expertos en fauna salvaje y veterinarios publicaron<sup>58</sup> una extensa lista de procedimientos para promover el cambio de nuestras interrelaciones con los animales y para reducir el riesgo de otra pandemia similar a la que ahora sufrimos. Entre las opciones que se han considerado mirando al futuro, se ha hecho referencia a la necesidad de leyes para prevenir la mezcla de diferentes especies animales, la mejora de la sanidad animal en las explotaciones animales, limitando las densidades asegurando altos estándares de cuidados veterinarios y bienestar animal y cambio a una dieta menos basada en el consumo de carne y más en plantas.

Para ayudar a los países a implementar una estrategia basada en esta iniciativa, se ha formado una colaboración tripartita entre la **OMS**, la **FAO** y la **OIE**. La incorporación de un programa ambiental de Naciones Unidas podría fortalecer a futuro este mecanismo de gobernanza. Sin embargo, funcionar con una verdadera estrategia de Una Salud para prevenir la emergencia y difusión de zoonosis deberían llevarse a cabo acciones conjuntas en actividades científicas y sociales, antropológicas, economistas y otras, sobre

56 Boyd M, Gaker MG, Wilson N. Border closure for island nations?. Analysis of pandemic and bioweapon related threats suggests some scenarios warrant drastic action. *Austr New Zealand J Publ Health* 2020; 44:2, <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12991>

57 Editorial. Zoonoses: beyond the human-animal-environment interface. *The Lancet* 2020; 396, July 4, PIIS0140673620314860

58 Petrovan SO, Aldridge DC, Bartlett H, et al. "Post COVID-19: a solution scan of options for preventing future zoonotic epidemics". OSF; 2020. DOI 10.17605/OSF.IO/5JX3G

vigilancia, capacidad de construcción y reducción de riesgos, con participación de representantes de la industria, los viajes y el turismo, por ejemplo. Esta pandemia es una advertencia de la Naturaleza frente a la explotación de sus recursos y las zoonosis afectan, no solo a la salud, sino también a todo el tejido de la sociedad.

Probablemente, se insiste desde muchos ámbitos científicos y profesionales, COVID-19 no será la última y ni tan siquiera la peor pandemia zoonótica. Las voces claman porque la preocupación siga un comportamiento parecido a lo que ha ocurrido con el Cambio Climático que parece que se asume ya que gran parte de la población asume la condición de su amenaza existencial para el hombre. Ojalá que se pueda comprometer de verdad, también en el caso de las zoonosis, una respuesta de urgencia de toda la sociedad.

## MIRANDO AL FUTURO- PERSPECTIVAS

La prevención, el control y la erradicación de las zoonosis, necesita de colaboración intersectorial<sup>59 60</sup>. Dado que estas enfermedades no discriminan entre países y que su difusión no entiende de fronteras, su control precisa internamente de la colaboración entre los ministerios de Sanidad, de Medio Ambiente y de Agricultura, así como de la implicación de las organismos e instituciones internacionales e intergubernamentales relacionadas con las mismas áreas (salud, producción de alimentos y ambiente). Papel especial se reserva a instituciones como la OMS, OIE y FAO, cuyas normas, regulaciones y referencia en sus actuaciones, son críticas, igual que lo son los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, ECDC, OPS, etc) y cualquiera otra institución que se relacione con estos campos. Debe hacerse mención aquí a la definición de los Servicios Veterinarios como Bien Público Mundial, propuesta por la OIE, especialmente por su papel en los países en desarrollo, cuya mejora condiciona la lucha contra las zoonosis y su capacidad para llevar a cabo su detección y prevención o cuantificación e informar de su presencia. Los Servicios Veterinarios «*minimizan la propagación de las enfermedades transfronterizas y facilitan el comercio seguro y, por consiguiente, merecen inversiones sostenibles por parte de los gobiernos y la comunidad internacional*» (<https://www.oie.int/es/solidaridad/papel-e-importancia-de-los-servicios-veterinarios/>).

En muchos países, la integración del control de los patrones y factores de la emergencia de las zoonosis y su difusión, se integran en los programas de control de enfermedades infecciosas humanas, con la intervención correspondiente de los Servicios Veterinarios<sup>61</sup> aunque, lamentablemente, la situación no es generalizada, incluso en países de una Sanidad bien desarrollada, como conocemos bien y, en general, en todos, se necesitan todavía progresos sustanciales en este campo. Algo parecido sucede, también, en relación con el papel de los Ecológicos o Eco-Epidemiólogos, cuya intervención en los programas de control de zoonosis muy difusibles, en especial las que tienen su origen o relación con fauna salvaje, precisa de la confección y desarrollo de modelos matemáticos en colaboración con médicos y veterinarios, sobre datos procedentes de estudios de campo, en particular de vigilancia epidemiológica y análisis prospectivos y retrospectivos para identificar factores de riesgo que, después, facilitará las intervenciones<sup>62</sup>.

Por otra parte, la colaboración entre la ciencia y la práctica, es imprescindible, pues tanto en las distancias cortas como a largo plazo, con visión de futuro, la segunda orienta necesidades en las que la primera ofrece respuestas. Igual sucede respecto de colaboraciones horizontales, entre investigadores y científicos de las áreas de competencia citadas antes (Sanidad-Medio Ambiente-Agricultura), pues todos utilizan en su trabajo técnicas y métodos epidemiológicos con datos procedentes de casos de enfermedad en el hombre, en los animales domésticos y salvajes y del ambiente, desarrollando modelos de riesgo, que

59 Molyneux D, Hallaj Z, Kensch GT, *et al.*, Zoonoses and marginalized infections diseases of poverty: where do we stand?. *Parasit Vectors* 2011; 4: 106

60 Karesh WB, Cook, RA. The human animal link. *Foreign Aff.* 2005, 84: 38-50

61 Smith KF, Dobson AP, Ellis McKenzie *et al.* Ecological theory to enhance infections disease control and public health *Front Ecol Environ* 2005; 3: 29-37

62 Lloyd-Smith JO, George D, Pepin KM, *et al.*, Epidemic dynamics at the human-animal interface. *Science* 2009; 326: 1362-67

resultan vitales en la predicción de la emergencia y difusión de nuevas zoonosis<sup>63</sup>. Toda la información acumulada resultante del estudio de la interrelación entre los cambios en el medio ambiente, la dinámica de las poblaciones de fauna doméstica y salvaje, y la dinámica de sus poblaciones microbianas, es utilizable predecir y pronosticar el riesgo de infección humana respecto de las zoonosis endémicas.

Es una obviedad que todas las zoonosis poseen un reservorio hospedador animal y que la dinámica de la enfermedad en ellos es la que determina habitualmente el riesgo de emergencia de brotes en el hombre, esto es en las poblaciones humanas en contacto con ellos y por tanto en riesgo de exposición, riesgo que puede variar por muchos motivos, como consecuencia de la región geográfica, esto es el espacio, donde se produce, con la estación climática, con las variaciones debida a ciclos anuales, los cambios en el uso de la tierra, el clima, el tiempo climático o el ambiente. La **teoría de los focos naturales** de las enfermedades infecciosas, propuesta por Pawloski en 1939, establece que, en el ambiente natural, el patógeno se asienta en un nicho ecológico en el que permanece en un estado de equilibrio influenciado por las condiciones del ambiente y del que forman parte sus reservorios, hospedadores y vectores. Cuando se cambia el foco natural por la introducción de nuevos hospedadores o por un cambio en las condiciones originales de equilibrio, se sucede un desequilibrio que entraña situación de riesgo que si implica la presencia del hombre, se genera situación de riesgo que termina en la emergencia. Conocer estos extremos es crucial en la predicción, prevención, detección y control de las emergencias de zoonosis.

En definitiva, por ello, se puede concluir que los estudios ecológicos, evolutivos, sociales, económicos y epidemiológicos que facilitan la persistencia de zoonosis endémicas y los que dirigen la emergencia de las zoonosis, poseen valor intrínseco. Los análisis sobre la dinámica de los patógenos zoonóticos en sus reservorios salvajes y la correspondiente vigilancia epidemiológica, pueden servir como un sistema de alerta temprano para mejorar la información sobre el riesgo de un brote en los animales o en el hombre y reducir preventivamente el número de casos de la enfermedad en este último. Estrategias como la vigilancia del vector del virus de la fiebre del valle del Rift, mosquitos del género *Aedes*, que se relaciona con la densidad de vegetación, se puede controlar mediante seguimiento por satélite, pueden orientar sobre el riesgo de casos de enfermedad en los animales y el hombre, programando campañas de vacunación<sup>64</sup>, igual que puede ponerse en práctica en relación con otras enfermedades<sup>65</sup>.

## REFLEXIONES Y ESTUDIOS EN PLENA PANDEMIA COVID-19

Las enfermedades que hemos conocidos en los últimos años y la COVID-19 que sufrimos en la actualidad han puesto de manifiesto la vulnerabilidad del ser humano ante los riesgos derivados de nuevas zoonosis epidémicas o pandémicas.

Hemos visto y estamos viendo, que la mortalidad y morbilidad asociadas a estas enfermedades han devastado algunos países, con ejemplos bien conocidos dentro y fuera del grupo de países desarrollados, incluso el nuestro, y está por ver lo que suceda en relación con otros países en Asia, África o América Latina, mucho más vulnerables por la falta de infraestructura sanitaria y otro tipo de recursos. La resultante es que estas debilidades exigen con urgencia poner en práctica estrategias sistemáticas y con derecho preferente para prevenir la difusión e incluso la emergencia inicial de pandemias.

Aunque hasta la fecha ningún patógeno ha sido previsto antes de su aparición, si acaso la enfermedad X a la que aludimos antes y, la emergencia de un agente con potencial epidémico parezca, en general, impredecible, los patrones en el origen y difusión de nuevos patógenos sí que se pueden observar y son una parte intrínseca, aunque ad-hoc, de la estrategia de vigilancia.

Hoy sabemos, ya se ha dicho, que no menos del 60% de las enfermedades infecciosas humanas son

63 Morse SS, Mazet JAK, Woolhouse M, *et al.* Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *The Lancet*. 2012; 380: 1956-65

64 Anyamba A, Chretien JP, Small J, *et al.*, Prediction of a Rift Valley fever outbreak. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2009: 106: 955-59

65 Mather AE, Matthews L, Mellor D, *et al.* An ecological approach to assessing the epidemiology of antimicrobial resistance in animal and human populations. *Proc Biol Sci* 2012 ; 279 : 1630-39

zoonosis y que estos patógenos son el foco de interés particular en Salud Pública. De modo semejante, regiones geográficas concretas o la interfaz entre el hombre (la población humana), la fauna salvaje y los animales domésticos y también el ambiente, se han identificado como el origen de enfermedades infecciosas emergentes recientes, por lo que todos ellos son (o deberían serlo) dianas objeto de vigilancia intensa.

El análisis de emergencias anteriores ha permitido conocer y, en alguna medida, entender, las causas y factores de emergencia y éstos, complementados con análisis de la dinámica de transmisión del patógeno (incluyendo la participación de vectores, cuando existen), de la ecología y la evolución del modo como se produce la emergencia y la difusión, deberían permitir la posibilidad de predicción y anticipación. Analizaremos alguna de estas cuestiones.

## 1 - Origen y dinámica de las zoonosis pandémicas

Cuando se realiza un análisis retrospectivo (un estudio de trazabilidad) sobre el origen de las enfermedades infecciosas emergentes, aparecen algunos patrones que podrían ser utilizados en el control de la enfermedad. Uno de estos es la **frecuencia creciente** con la que emergen los nuevos patógenos, lo que sugiere la pertinencia de los esfuerzos para coordinar la estrategia global para luchar contra las pandemias igual que su oportunidad e importancia<sup>66</sup>. Por otro lado, la emergencia de los grupos principales de enfermedades esta amplia y positivamente relacionada con **cambios antropogénicos**, como la expansión e intensificación de la agricultura, el uso de la tierra y sus cambios, los viajes, el comercio, la urbanización, las migraciones, las guerras, la tecnología, etc<sup>67</sup>.

Todavía más, la emergencia de patógenos zoonóticos, al menos en los últimos cien años, se ha relacionado con un origen en la fauna salvaje y los cambios (algunos también provocados por el hombre) en su biodiversidad (Karesh *et al.*, 2012)).

No se puede olvidar, por otra parte, como ya hemos hecho mención, a los resultados de estudios de biomodelos aplicados a diferentes casos de emergencia, que han identificado regiones en las que la probabilidad de emergencia es mucho mayor que en otras. Estos puntos críticos, puntos calientes (*hotspots*) de la emergencia<sup>68</sup> son regiones donde la actividad humana (laboral y urbana correspondiente) se produce en un contexto de alta diversidad de vida salvaje, con la biodiversidad microbiana correspondiente así que centrar la vigilancia en estas regiones, ubicando los mejores recursos para la posible emergencia y en su caso prevención o tratamiento en el origen, siempre proporcionará una ventaja crítica en los primeros momentos de explosión de un brote (Karesh *et al.*, 2012). En conclusión, la identificación de los puntos críticos permite a su vez la de los puntos de control y ambos resultan decisivos, por lo que deben formar parte de los planes de investigación específicos.

## 2 - La emergencia

Como quiera que sea, en relación con ello, dos cuestiones son básicas en las enfermedades que afectan a más de un hospedador; por un lado, lo que se denomina **transmisión cruzada, interespecífica o salto de la barrera de especie** y, una vez producido éste y lograda la adaptación al hospedador nuevo (el hombre, en el caso de las zoonosis), la **transmisión intraespecífica**.

El **salto de la barrera de especie** es un proceso excepcional<sup>69</sup> y crítico en la emergencia, que depende de numerosos factores cuya coincidencia en el espacio y el tiempo hace posible, solo así, que un patógeno tenga éxito en la transmisión cruzada a un hospedador nuevo.

Se incluyen, desde el hospedador de origen, fuente de patógenos al exterior y de infección para el hospedador nuevo, el hombre en su caso, factores determinantes que se pueden agrupar en tres niveles; en el primero, que está representado por el primer hospedador, enfermo o infectado, se incluirían aquellos

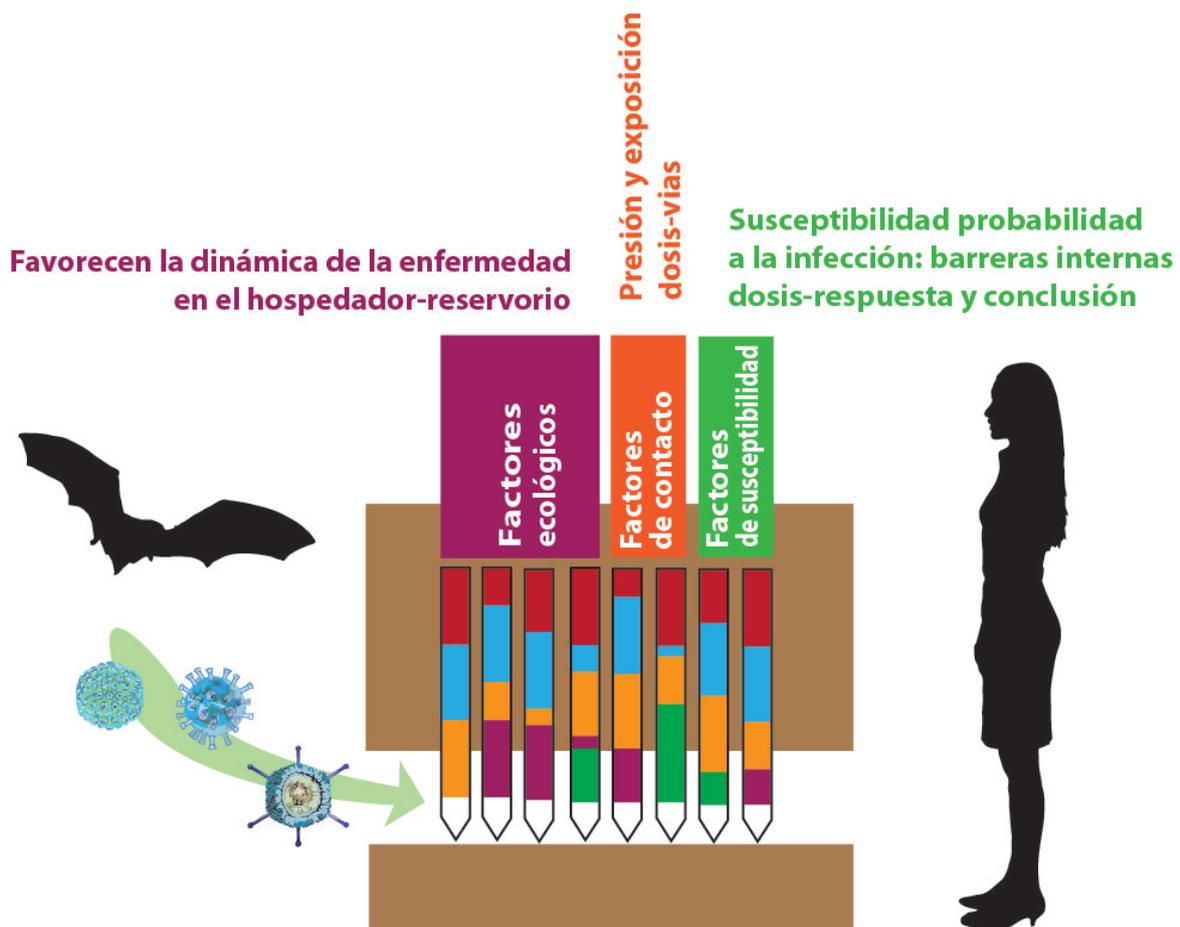
66 Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 2004; 430:242-49

67 m Weiss RA, McMichael AJ. Social and environmental risk factors in the emergence of infections diseases. *Nat Med* 2004; 10: 570-76

68 Jones KE, Patel N, Levy M, et al. Global trends in emerging infections diseases. *Nature* 2008; 451: 990-94

69 Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, et al. Pathways to zoonotic spillover. *Nature* 2017; 15:502-510

de naturaleza ecológica, capaces de favorecer la dinámica de la enfermedad o la infección en el reservorio (y cuando existen vectores, también en ellos) gobernando la abundancia y difusión del patógeno; se consideran, por ejemplo, la distribución y densidad de los reservorios, la coincidencia de hábitat con hospedadores nuevos, que proporciona oportunidades, la prevalencia y la intensidad de la infección. En segundo lugar, los factores condicionan lo que se denomina “presión del patógeno” que determina la exposición al hospedador nuevo. Se considera, por ejemplo, cuanto tiene que ver con la cantidad y calidad del patógeno, disponible para el hospedador nuevo (el hombre, si se trata de zoonosis) que, como se ha indicado, al final, determina la exposición, en lo que cuenta la disponibilidad de vías y una dosis suficiente. La presión del patógeno se define a través de tres elementos; por un lado, la dinámica del patógeno en el reservorio, por ejemplo, su distribución en tejidos, órganos y sistemas y que está condicionada por la intensidad de la infección; por otro lado, las salidas disponibles al exterior, sea del animal vivo, de los animales sacrificados o de los cadáveres y, finalmente, de la capacidad de supervivencia y, si existe, de reproducción o multiplicación en el exterior, todo lo cual al final condiciona también su dispersión en el ambiente (Plowright *et al.*, 2017; Rodríguez Ferri, 2018). El tercer nivel, por último, está representando por la probabilidad de infección, que exige, por un lado, superar todas las barreras que le opone el hospedador nuevo (el hombre, en el caso de que se trate de un patógeno zoonótico), cuyo número es alto y su eficacia diversa; por ejemplo, se incluyen las barreras físicas, químicas y celulares que representan el fundamento de la inmunidad innata, a las que se suman las que corresponden a la inmunidad adaptativa. Hay que considerar, también aquí, cuanto se refiere a la relación entre la dosis infectiva y la respuesta, en lo que se observan mayores oportunidades para el salto cuando las dosis son altas y la exposición es de corta duración, que cuando se trata de dosis bajas y mantenidas, dado el carácter sigmoideo de la curva que representa la relación entre dosis y exposición. A partir de aquí, serán los cambios evolutivos que tienen lugar en el patógeno, los que determinen la capacidad de adaptación en el hospedador nuevo y con ello la posibilidad de transmisión intraespecie (transmisión interhumana, en el caso de los agentes de zoonosis).





- **Las ventanas deben alinearse, y el salto es único**
- **Continuamente expuestos, la mayoría no infectan y si lo hacen es un suceso ocasional, sin adaptación ni transmisión interhumana**
- **Un suceso excepcional, pero prima calidad sobre cantidad**

Figura 3. El salto de la barrera de especie es un suceso excepcional pues han de coincidir en el espacio y el tiempo ventanas abiertas por las que pueda circular el patógeno desde la fuente de infección o el ambiente hasta el nuevo hospedador e infectarle (modificado de Plowright *et al.* 2017)

Diferentes versiones del proceso han sido divididas en tres o cinco fases sucesivas (Woolhouse *et al.*, 2005; Wolfe *et al.*, 2007) hasta la adaptación final, que supone la culminación del proceso. Básicamente, la eliminación del patógeno al exterior desde la fuente de infección, su supervivencia y el contagio masivo y mantenido con el hospedador nuevo, permite la infección que ha de ir seguida de un proceso de adaptación que, al final, permitirá la transmisión intraespecie. Este es el momento que se identifica con la emergencia y si el hospedador nuevo es el hombre, hablaremos de emergencia de zoonosis (nueva).

En un trabajo muy precoz, Morse (1991)<sup>70</sup>, propuso un proceso de dos fases para la emergencia a través del salto de la barrera de especie; una fase inicial de introducción, esto es el salto de la barrera de especie propiamente dicho, en un nuevo hospedador (el hombre, si se trataba de un patógeno de zoonosis) y una segunda de establecimiento o adaptación y diseminación, en la que el nuevo patógeno se acomodaría al nuevo hospedador y lograría la transmisión intraespecífica. Más tarde, Wolf *et al* (2007)<sup>71</sup> propusieron un modelo piramidal, de cinco etapas, las dos últimas de las cuales reflejan el periodo de evolución en el hospedador nuevo (el hombre) hasta lograr la transmisión interhumana. Más recientemente se han realizado otras propuestas que simplifican en una posición intermedia la propuesta piramidal de Wolf, en tres etapas<sup>72</sup>.

El modelo de Morse *et al* (2012), fue desarrollado por Daszak, para evaluar el potencial pandémico de un brote de una enfermedad emergente. En la Primera Fase, se corresponde a la infección animal, no humana y se considera una fase de pre-emergencia; el patógeno se mantiene en sus hospedadores animales y sufre de la influencia de los factores de emergencia descritos antes, que alteran su dinámica de transmisión y le permiten expandirse dentro de sus hospedadores, dispersarse en regiones nuevas o

70 Morse SS. Regulating viral traffic. *Issues Sci Technol* 1990; 7: 81–84

71 Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature* 2007; 447: 279–83

72 Morse SS, Mazet JA, Woolhouse M, Parrish CR, Carroll D, Karesh WB, Zambrana, Lipkin WI, Daszak P. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Zoonoses 3. The Lancet* 2012. 380: 1956-65

transmitirse a otros animales. En cada uno de estos eventos se producen oportunidades de exposición a poblaciones humanas que, por el momento, frenan la infección.

Cuando coinciden factores de emergencia de gran importancia, como los cambios ambientales, agrarios o demográficos, el traslado de poblaciones animales de una región a otra o el de animales salvajes acuciados por la búsqueda de fuentes de alimento, se producen situaciones de especial riesgo que facilitan el salto de la barrera de especie, en el que tienen lugar infecciones humanas localizadas, ocasionales (Segunda Fase).



Figura 4. El salto de la barrera de especie y la emergencia de zoonosis. Modificación de la propuesta de Morse et al (2012). Cuando se logra la adaptación, el agente se ha estabilizado en el hospedador nuevo, el hombre, se produce la difusión intraespecífica, siendo coyuntural la existencia de nuevos saltos de la barrera. En cualquier caso, la situación es excepcional, pero de interés creciente, dada la importancia actual de los factores que rigen el proceso emergente, muchos de ellos antropogénicos

Es una situación de emergencia localizada, como hemos visto por ejemplo en el caso del virus influenza H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, sin mayor progreso. Sin embargo, la evolución permite a algunos patógenos un mayor grado de adaptación al hombre (en el caso de las zoonosis), la Tercera Fase, en la que la infección se estabiliza

y el patógeno es capaz de transmitirse de modo interhumano, como ha ocurrido ahora en el caso de la pandemia por SARS CoV-2 o en el caso del SIDA o el Ébola y otras.

la segunda es la infección humana localizada (en la que se produce el salto de la barrera de especie, el denominado desbordamiento o *spillover*) y la última se corresponde con una amplia difusión por transmisión interhumana y diseminación global.

Aunque no se conoce la frecuencia con la que se producen estas fases, en particular las dos primeras, se acepta que puede ser alta en razón de que las poblaciones humanas están expuestas (particularmente las que asientan en los *hotspots*) a una amplia variedad de patógenos animales no humanos y seguramente muchos son capaces de infectar, en primera instancia, al hombre.

Otro caso es lo que suceda a partir de la fase tercera, considerada como un todo o bien diversificando, como se hace en la propuesta de Wolfe *et al* (2007) en episodios progresivos, cada vez más frecuentes, hasta que la evolución consigue la adaptación al hombre, la transmisión interhumana y, prácticamente, olvidar su origen animal, convirtiéndose en un patógeno casi exclusivo, como ha ocurrido en el caso del HIV o el sarampión, entre otros.

Aunque siempre se han producido saltos de la barrera de especie desde los animales al hombre (o desde un tipo de animales, por ejemplo, salvajes a los domésticos o de los domésticos a los salvajes), lo cierto es que las condiciones que favorecen estos eventos nunca han estado tan presentes, razón por la cual ahora son mucho más evidentes<sup>73</sup>.

Respecto de la transmisión o difusión intraespecífica, la capacidad de un patógeno para llevarla a cabo, se cuantifica mediante el denominado **Número de Reproducción Básico**, que se representa como  $R_0$ , que puede describirse matemáticamente.  $R_0$  representa la media del número de casos secundarios que puede causar un individuo infectado en una población específica, en la que todos los individuos son susceptibles<sup>74</sup>. Si  $R_0 > 1$ , el número de casos originados por el patógeno se incrementaría y causará una epidemia.

Si  $R_0 < 1$ , el número de casos originados por el patógeno disminuirá y el patógeno, eventualmente, llegará a extinguirse. En muchos patógenos,  $R_0$  correlaciona con la densidad de hospedadores susceptibles (y contactos entre ellos), por lo que un modo en que una nueva zoonosis puede caer en intensidad y convertirse en endémica puede ser cuando la población humana es escasa (por ej., en zonas poco habitadas) o incluso desaparecer, como ocurrió con el SARS en 2003, en que  $R_0$  cayó por debajo de 1. Todo lo contrario, la historia ha reflejado estos acontecimientos a lo largo de miles de años, desde la antigüedad, cuando las poblaciones se agregaban en grandes ciudades o poblados en los que era fácil alcanzar (por ejemplo, en el caso de las pestes) valores de  $R_0 > 1$  que permitían la transmisión eficaz persona-persona.

### 3 - La biología de los patógenos en la emergencia - Aspectos cuanti-cualitativos

La biología de los agentes patógenos en la emergencia es, naturalmente, un aspecto de gran interés en el proceso. Se necesita conocer a cuantos patógenos procedentes de los animales está expuesto el hombre y cuántos de ellos son capaces o potencialmente capaces de cruzar la barrera de especie con éxito.

A fecha de hoy, no existe inventario o desde luego, no existe inventario completo de los saltos de barrera de especie de esta naturaleza, que se han producido, ni tan siquiera en los últimos años y, mucho menos, a lo largo de la historia, aunque tan solo pudiera referirse a los animales que conviven más estrechamente con el hombre, animales domésticos productores de alimentos, animales de compañía y animales útiles. Se conoce, eso sí, con mayor o menor detalle, la nómina de patógenos de estas especies potencialmente transmisibles al hombre, que puede estimarse en alrededor de 500 patógenos diferentes<sup>75</sup>, aunque otros elevan la cifra varios cientos más.

73 Rodríguez-Ferri E. The jump of the species barrier in the growing emergency of zoonoses. ANALES RANM. Royal Spanish Academy of Medicine; An RANM 2018;135(02):136-140. DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev04>

74 Rindenhour B. El número reproductivo básico ( $R_0$ ): consideraciones para su aplicación en la Salud Pública. *Am J Public Health* 2018; 108 (S6): S455-S465

75 Cleaveland S, Laurenson MK, Taylor LH. Diseases of humans and their domestic mammals: pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Phil Trans R Soc Lond B*. 2001; 356: 991-99

En cualquier caso, ello implica que las barreras entre estos hospedadores animales y el hombre, son atravesadas periódicamente por muchos patógenos de diferente naturaleza. La prueba es que en todos los grupos taxonómicos, por encima del nivel de género, existen especies de origen animal; se considera que el 80% de los virus, la mitad (50%) de las bacterias, el 40% de los hongos, el 70% de los protozoos y hasta el 95% de los helmintos, son de origen animal<sup>76</sup>.

Además, muchos patógenos no humanos no son especialistas, esto es, exclusivos de un hospedador animal, sino que pueden infectar varios, incluso muchos, son patógenos generalistas o de multihospedadores, incluyendo algunos que mantienen cifras de varios centenares de hospedadores naturales válidos, como ocurre con *Listeria monocytogenes*, *Francisella tularensis* o *Brucella sp*, entre otros, pero también virus y algunos parásitos (Cleaveland *et al.*, 2001; Taylor and Latham, 2001).

El ciclo biológico de muchos patógenos animales con capacidad zoonótica, puede ser simple o complejo, como se ha descrito al principio, pues algunos pasan directamente desde el animal al hombre, en tanto que otros utilizan hospedadores animales intermediarios y, todavía, otros, pueden mantener vectores invertebrados cuyo papel es simple, como un pasador mecánico, en tanto que otros intervienen en la amplificación del patógeno, dando lugar a ciclos complejos. En cualquier caso, los saltos de especie de los animales al hombre (*spill over*) se pueden producirse también al contrario, del hombre a los animales (*spill back*) (Taylor *et al.*, 2001) y, en muchos casos, tales trasiegos van acompañados de un incremento de la patogenicidad, como conocemos en el caso de los virus influenza<sup>77 78</sup>.

La mayoría de los reservorios animales de agentes de zoonosis son mamíferos (hasta el 80% y más) y en menor grado, también aves (Woolhouse and Gowtage-Sequeria, 2005), aunque igualmente se comparten patógenos con invertebrados, que actúan como vectores<sup>79</sup> u hospedadores intermediarios.

Como puede imaginarse, la identificación de los grupos taxonómicos clave (de agentes patógenos) que son fuente para la emergencia de zoonosis, igual que la de los tipos de animales (mamíferos, aves, insectos) es, sin duda alguna, un trabajo importante que puede ayudar a centrar la vigilancia y las intervenciones preventivas en el control de la emergencia de enfermedades infecciosas y zoonosis. Los **ungulados** son el grupo de animales con los que el hombre comparte el mayor número de patógenos (Cleaveland *et al.*, 2001) (quizás no sorprenda esto porque, como son fuente principal de alimentos para el hombre, estos animales habitualmente están en estrecha proximidad con el hombre y sus enfermedades han sido estudiadas más intensamente). Los **roedores**, los **carnívoros** y los **primates** también están representados y, al igual que los primeros y otros, actúan como reservorios tanto de agentes emergentes como reemergentes. Un importante estudio realizado en 2015 en el que se estudió la presencia, interacción y distribución de especies de patógenos entre los animales, a partir de dos bases de datos de artículos publicados entre 1950 y 2012, puso de manifiesto que el hombre es la especie animal susceptible al mayor número de especies de patógenos específicos, aunque se comparten muchos otros con bovinos, roedores o el perro<sup>80</sup>.

Cada nodo presenta un animal diferente y su tamaño es proporcional al número de especies de patógenos que interactúan con él. Los bordes entre dos nodos indican que ambos comparten al menos un tipo de patógeno. El grosor de los bordes es proporcional al número de posibles patógenos que se comparten entre dos nodos. Wardeh *et al.*, 2015

76 Taylor LH, Latham SM, Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. *Phil Trans R Soc Lond B* 2001; 356:89

77 Barber MR, Guan Y, Magor KE *et al.* The role of animal surveillance in influenza preparedness: the consequence of inapparent infection in ducks and pigs. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5 (supp.1):8-11

78 Dawood FS, Jains S, Finelli L, *et al.* Emergence of a novel swine-origin influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15

79 Kilpatariack AM, Randolph SE. Drivers, dynamics and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *The Lancet* 2012; 380:1946-55

80 Wardeh M, Risley C, McIntyre MK *et al.* Database of host pathogen and related species interactions and their global distribution. *Sci Data* 2015; 2: 150049. Do: 10.1038/sdata.201549

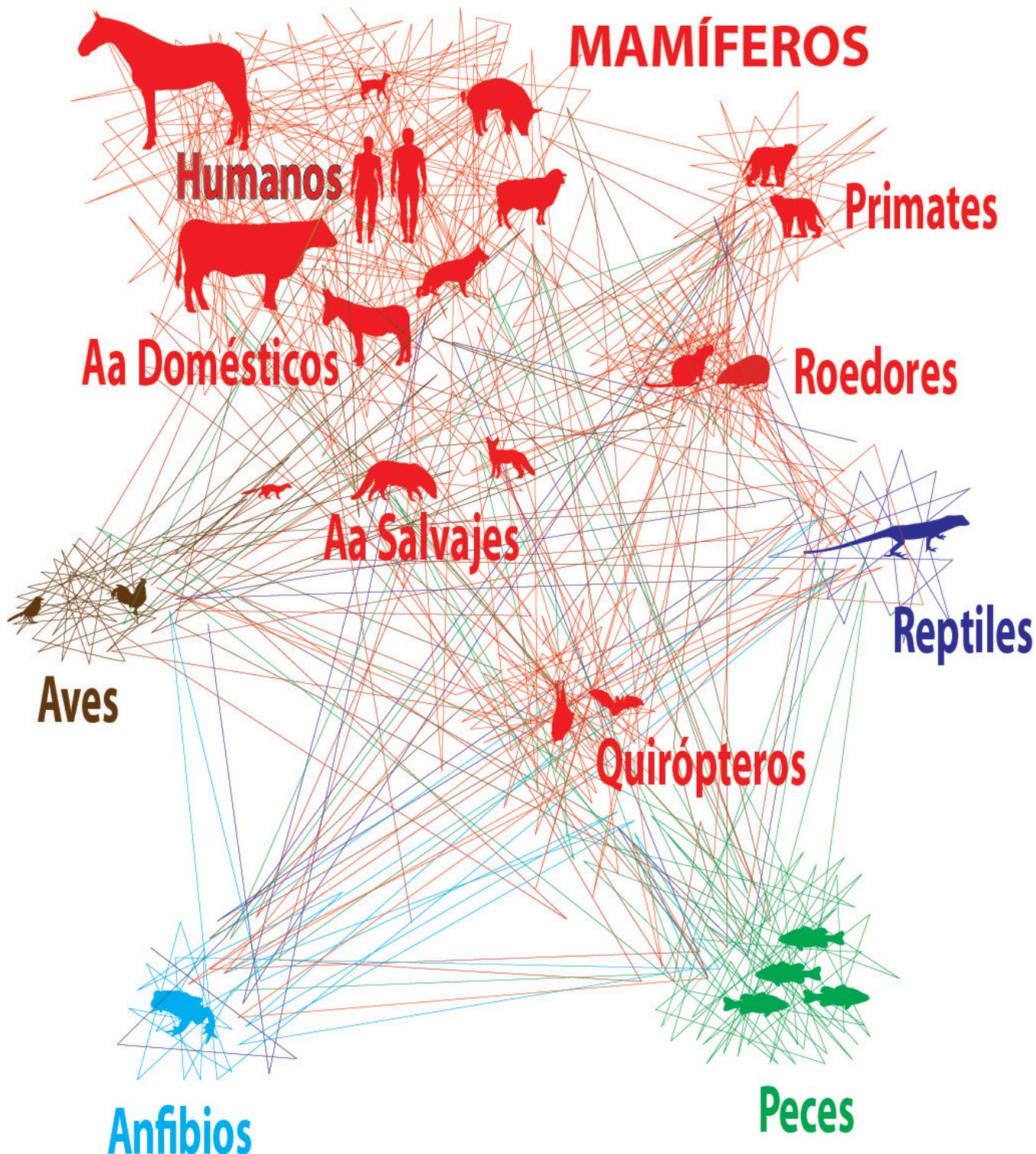


Figura 5. Proliferación de patógenos entre los animales (Adaptado de Wardeth *et al.*, 2015)

#### 4 - La fase 3

La situación, sin embargo, es sustancialmente diferente para los patógenos que han alcanzado la fase 3. Un número desproporcionado de estos patógenos son virus, lo que sugiere que estos poseen un potencial extraordinario para evolucionar más rápidamente que otras clases de patógenos. Aunque muchos de los patógenos en fase 3 que infectan solamente al hombre no poseen estrictamente reservorios animales claros se piensa que, en la mayoría de los casos, el origen es zoonótico incluyendo a los primates no humanos.

Muchas de las zoonosis pandémicas (por ej., las que han alcanzado la fase 3-5) han logrado la adaptación

que les ha permitido la transmisión interhumana, sin el mantenimiento de un reservorio animal, como en el caso de los coronavirus (SARS, COVID-19 o MERS).

En los mercados húmedos del sur de China, los murciélagos que están en el origen de los coronavirus epidémicos-pandémicos humanos. Eso hace pensar que los virus de los murciélagos están en fase 1 y antes de llegar al hombre, se produce un salto de barrera de especie a un intermediario (civeta, camellos, pangolín) y el salto al hombre, desde este último, supuso entrar en fase 2. Desde aquí sufrieron después, probablemente, ciclos repetidos de transmisión en el hombre y después se difundieron primero a escala nacional y después a escala global (alcanzaron así la fase 3).

Los hospedadores animales todavía pueden representar un papel en el mantenimiento y transmisión de algunos patógenos en fase 3 (como en la gripe)<sup>81</sup> aunque, como ya se ha señalado, el 75% de los patógenos emergentes son de origen animal o, dicho de otro modo, solo el 25% de los patógenos emergentes humanos son especialistas, son específicas del hombre, sin despreciar la opinión sustentada por muchos, que algunos de estos, en su origen, también fueron zoonóticos, como es el caso del agente de la malaria, producida por *Plasmodium falciparum*<sup>82</sup>. Aunque este patrón pueda ser, al final, la norma para todos, lo cierto es que se desconoce el origen ancestral de la mayoría de los patógenos específicos humanos. Sin embargo, ese conocimiento es mejor una vez que el patógeno adquiere la capacidad de transmisión interhumana, por ejemplo, en relación con la dinámica de difusión, más facilitada en relación con la densidad de la población, la urbanización, los viajes o la migración, en lo que los modelos matemáticos suponen gran ayuda, por lo general aplicadas a la predicción<sup>83</sup>. Se sabe menos sobre los factores que permiten a los patógenos desplazarse desde la fase 2 a la fase 3 y convertirse en pandémicos pues los factores que contribuyen a ello, tanto dependientes del hospedador animal de origen, del hombre, o de los vectores, cuando existen, muy variables, son los que, al final, determinan la capacidad de transmisión interhumana. Influyen la edad, la fisiología individual del hospedador y su inmunocompetencia, la disponibilidad de receptores celulares para el patógeno y su variabilidad, etc., que son quienes guardan el secreto de por qué algunos patógenos son benignos en sus hospedadores naturales, pero letales cuando se introducen en otras especies.

Sin embargo, su estudio ha recibido, por lo general, menos atención que cuanto se refiere a la virulencia del patógeno. No debe olvidarse que, para el éxito, un patógeno necesita poseer la maquinaria molecular necesaria para poder infectar, invadir las células o tejidos, replicarse y acceder a los tejidos a partir de los cuales puede ser eliminado al exterior del hospedador y transmitirse, directa o indirectamente, a otros humanos<sup>84</sup>.

En definitiva, son una suma compleja de factores los que han de coincidir en el espacio y en el tiempo para que se consume con éxito el salto de la barrera de especie y, la evolución-adaptación es la que decidirá después, la capacidad de transmisión interhumana.

Otro aspecto de interés para comprender la emergencia de pandemias, tiene que ver con los factores sociales o sociolaborales, pues existe evidencia de su importancia como parte de la actividad humana y, en consecuencia, se trata de un factor antropogénico principal, en la emergencia de zoonosis<sup>85</sup>. Se demuestra, por ejemplo, cuando se aplican prácticas de bioseguridad o sanitarias en la actividad de cazadores, manipuladores de alimentos o ganaderos o en el caso de sanitarios de asistencia en hospitales, que reducen de modo importante los riesgos (como ocurrió cuando se aplicaron estos principios en el caso de la infección por el virus influenza H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> de origen aviar o, en el caso de sanitarios, infecciones

81 Dawood *et al.* Emergence of a novel swine-origin influenza A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15

82 Liu W, Li Y, Learn GH *et al.* Origin of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* in gorillas. *Nature* 2010; 467: 420-25

83 Hosseini P, Sokolow SH, Vandergrift KJ, Kilpatrick AM, Daszak P. Predictive power of air travel and socio-economic data for early pandemic spread. *PLoS One* 2010; 5: e12763

84 Webby R, Hoffmann E, Webster R. Molecular constraints to interspecies transmission of viral pathogen. *Nat Med* 2004; 10: S77-81

85 Janes CR, Corbett KK, Jones JH, Trostle J. Emerging infectious diseases: the role of social sciences. *The Lancet* 2012; 380: 1884-86

nosocomiales o por bacterias resistentes a los antimicrobianos) y, como consecuencia, los puntos críticos de la emergencia

Finalmente, la parte última del proceso de emergencia que conduce a la capacidad de transmisión interhumana, depende de la evolución. Ésta es la responsable de la adaptación al hospedador nuevo, en este caso el hombre, y su establecimiento definitivo que permite la difusión a otros miembros de la misma especie. En la actualidad, este es un objetivo prioritario de la investigación activa<sup>86</sup>.

## 5 - Descubrimiento de los patógenos

El descubrimiento de patógenos “nuevos” recibió un avance sustancial cuando se incorporaron los métodos moleculares y genéticos (PCR, RT-PCR, PCR multiplex, genómica, secuenciación masiva, arrays, etc) a la práctica de detección e identificación microbiana a partir de fuentes naturales (el hombre, animales domésticos y salvajes, vectores, medio ambiente, etc.) igual que a la diferenciación entre enfermedades que compartían cuadros clínicos similares o los sistemas de vigilancia y alerta, incluyendo el de agentes potencialmente patógenos, desconocidos de la ciencia médica, sospechosos de poder comportarse como tales en otros hospedadores distintos del de origen. Además de métodos moleculares, citados, se utilizan también el cultivo in vivo e in vitro, técnicas inmunológicas (serología, detección de antígenos), inmunohistoquímica, citometría de flujo, microscopía electrónica, métodos de bioinformática, etc. Merced a todo este gran arsenal de recursos de laboratorio, se han resuelto numerosos problemas en la identificación de virus de zoonosis emergentes recientes como en el caso de los *henipavirus*, *West Nile*, o *coronavirus*, incluyendo el actual virus pandémico SARS-CoV-2. La resultante ha sido, así, un cambio espectacular en el conocimiento de los agentes y las enfermedades, tanto agudas como crónicas.

El desafío que se plantea con estas tecnologías, es la determinación de un perfil microbiano de las 5.000 especies de mamíferos y 10.000 de aves conocidas hasta ahora, cada una de las cuales tiene, probablemente, varios virus endémicos únicos. Así pues, el número total de nuevos patógenos que están en espera de ser descubiertos, probablemente supere los 2000 o los 3000 hasta ahora caracterizados. Los trabajos de investigación, por ello, deben seleccionarse para mayor utilidad, dirigiéndose al estudio de los reservorios y los vectores donde las interfaces ser humano-animal y el modelado de puntos críticos u otra información sugieren un mayor riesgo de transmisión.

En los últimos años, la abundancia y disponibilidad de secuencias moleculares han hecho posible la identificación de microorganismos hasta ahora desconocidos en la naturaleza, simplemente basándose en similitudes entre secuencias de organismos conocidos, lo que conocemos como metagenómica, una estrategia que posee gran valor reconocido durante las etapas preliminares de la emergencia.

## 6 - La predicción del potencial pandémico en los nuevos microorganismos patógenos

La Metagenómica<sup>87 88</sup> ha permitido la práctica de estudios prospectivos para identificar y caracterizar el potencial patógeno de microorganismos en sus ambientes naturales, tanto en el caso del hombre como en otras especies animales, evaluando su virulencia y capacidad de transmisión al hombre.

En relación con los factores de virulencia, que son prácticos y muy útiles en el caso de muchas bacterias<sup>89</sup>, cuando se trata de virus, los problemas son más complejos debido a su condición y las posibilidades de variación genética<sup>90 91</sup>. Por ej., predecir el rango de hospedador en los coronavirus, solo puede realizarse

86 Pepin KM, Lass S, Pulliam JRC, et al. Identifying genetic markers of adaptation for surveillance of viral host jumps. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 802-13

87 «La aplicación de técnicas genómicas modernas para el estudio directo de comunidades de microorganismos en su entorno natural, evitando la necesidad de aislar y cultivar cada una de las especies que componen la comunidad» ([https://es.wikipedia.org/wiki/Metagen%C3%B3mica#cite\\_note-Chen2005-7](https://es.wikipedia.org/wiki/Metagen%C3%B3mica#cite_note-Chen2005-7))

88 Chen K, Pachter L. Bioinformatics for Whole-Genome Shotgun Sequencing of Microbial Communities. *PLoS Computational Biology* 2005. 1:2, doi: 10.1371/journal.pcbi.0010024

89 Relman DA. Microbial genomics and infectious diseases. *N Engl J Med* 2011; 347-52

90 Parrish CR, Holmes EC, Morens DM et al. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiol Molec Biol Rev* 2008; 72: 457-470

91 Kuiken T, Holmes EC, McCauley J et al. Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 2006; 312: 394-97

en función de la especificidad de los receptores celulares, para cada especie de virus (ACE-2-enzima 2, convertidora de la angiotensina-; DPP4-dipeptidil peptidasa-4-, APN-aminopeptidasa N-, CECAM-1-molécula 1 de adhesión celular, relacionada con el Ag carcinoembrionario-) y otros factores adicionales<sup>92 93</sup>. En relación con ello se han desarrollado modelos animales muy útiles, como es el caso del hurón en los virus de influenza o coronavirus o los modelos murinos incluso humanizados, como sucede en el SARS o en la hepatitis C, pues, respecto de la capacidad de infectar cultivos celulares humanos no necesariamente es extrapolable ni a los modelos animales vivos ni a la capacidad de infectar al hombre. Tales modelos pueden servir para la vigilancia de la capacidad de infección en el hombre en el caso de microorganismos de detección nueva en reservorios salvajes.

En cualquier caso, los estudios en cultivos de células humanas para evaluar la capacidad de inducir respuesta de citoquinas hiper-inflamatorias es un camino muy prometedor como predictor de la virulencia<sup>94 95</sup>. Estos datos y otros similares, a medida que se vayan incrementando y estén disponibles datos genómicos que permitan comparaciones con otros bien conocidos de carácter clínico o epidemiológico, es seguro que tendrán un valor predictivo de estos aspectos de la patogenicidad y virulencia, cada vez mayor. El desarrollo de criterios para la evaluación de estos aspectos, es una necesidad perentoria y ya están circulando programas de investigación básicos para la predicción de pandemias, en los que la evidencia del salto de barrera de especie es un indicador simple y clave de la emergencia potencial del patógeno en cuestión. Las infecciones por salto de la barrera de especie están justo por debajo del nivel necesario de adaptación que permite la transmisión interhumana y se han considerado epidemias en espera<sup>96 97</sup> aunque existen dificultades para identificarlas por adelantado, por lo cual deben ser cuidadosamente vigiladas. En el caso del H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, por ejemplo, una vigilancia intensiva de cada caso de salto de la barrera de especie en países endémicos, es crucial para la predicción sobre si este patógeno se desplaza de fase 2 a fase 3 y cuando lo hace.

Conocer las reglas que gobiernan la emergencia de las pandemias es una necesidad urgente en cualquier programa de predicción y prevención y atendiendo a la naturaleza de los factores condicionantes (antropogénicos, sociales, dependientes del patógeno, etc) ello debería incluir la participación en el estudio, de todos los sectores de las ciencias médicas (humana y veterinaria), ecólogos, epidemiólogos, científicos sociales y biólogos especialistas en fauna salvaje, principalmente.

## ESTRATEGIA GLOBAL PARA LA VIGILANCIA Y PREVENCIÓN

### 1 - Programas y proyectos de vigilancia globales

Un Programa de Vigilancia Global representa una constante en cualquier Plan de Alerta Rápida. Por esta razón las recomendaciones de expertos insisten en la mejora de la capacidad de vigilancia, con carácter general, aunque en algunos casos ya sea ostensible su mejora en los últimos años. Los sistemas de alertas son sistemas automatizados que analizan bases de datos. Existen muchos ejemplos, algunos de ellos se desarrollaron después de ataques bioterroristas como el de las Torres Gemelas de Nueva York, en 2001. Por ejemplo, el sistema Leaders (*Lightweight Epidemiology Advanced Detection & Emergency Response System*), el RSVP (*Rapid Syndrome Valid Project*), el RODS (*Real Time Outbreak and Disease Surveillance*) el EWORS (*Early Warning Outbreaks Recognition System*), o el GPHIN (*Global Public Health Intelligence*

92 Woolhouse M, Scott F, Hudson Z, *et al.* Human viruses: discovery and emergence. *Phil Trans R Soc B* 2012; 367: 2864-71

93 Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol* 2010; 84: 3134-46

94 Wolf B, Morgan H, Krieg J, *et al.* A whole blood in vitro cytokine release assay with aqueous monoclonal antibody presentation for the prediction of therapeutic protein induced cytokine release syndrome in human. *Cytokine* 2012; 60: 828-837

95 Vidal JM, Kawabata TT, Thorpe R, *et al.*, In vitro cytokine release assays for predicting cytokine release syndrome: the current state-of-the-science. Report of a European Medicine Agency Workshop. *Cytokine* 2010; 51: 213-15

96 Antia R, Regoes RR, Koella JC, Bergstrom CT. The role of evolution in the emergence of infectious diseases. *Nature* 2003; 426:658-661

97 Bull J, Dykhuizen D. Epidemics in waiting. *Nature* 2003; 426: 609-610

Network), entre otros<sup>98</sup>, todos los cuales se basan en profundos conocimientos matemáticos.

Por su parte, algunos de los Programas de Vigilancia Global más conocidos incluyen, por ejemplo, sitios web como el *ProMED-mail*<sup>99</sup> que es un ejemplo, entre otros, de los que han mejorado la capacidad de alerta temprana<sup>100</sup> que después ha venido incorporando otras como *WHO'S Global Outbreak Alert and Response Network*<sup>101</sup>, una iniciativa *One Health* del tripartito que implica OMS, FAO y OIE<sup>102</sup>. En la misma línea, *HealthMap.org* *Canada's Global Public Health Intelligence Network*, son programas que incluyen sistemas similares de alta capacidad de investigación para identificar brotes por patógenos nuevos<sup>103</sup>. En los EE.UU., el CDC también posee un programa global de detección de enfermedades, igual que el Ejército, sobre Vigilancia Global de Infecciones Emergentes y Sistema de Respuesta.

En la Unión Europea, la Decisión 2119/98/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, creó la **Red de Vigilancia Epidemiológica y de Control de las enfermedades transmisibles** y se elaboró una lista de referencia de las éstas y de problemas de salud pública, que se actualizan regularmente, incluidas sus definiciones de casos. En 2013, esta Decisión fue sustituida por la 1082/2013/UE, sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud, que reactivó la red de vigilancia epidemiológica, a la vez que dictó normas sobre los datos y la información que deben comunicar las autoridades nacionales competentes, estableciendo la coordinación continuada de la Red por el **Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC)**. En la UE, el **Sistema de Alerta Precoz y Respuesta (SAPR)** tiene como objeto la notificación de alertas a nivel de toda la Unión, relacionadas con amenazas transfronterizas graves, para la salud, establecida en la Decisión 1082. Es un sistema informático confidencial que permite a la Comisión y a los Estados Miembros (EM) mantenerse en comunicación permanente, dar la voz de alerta, evaluar los riesgos para la salud pública y determinar las medidas que puedan ser necesarias para protegerla. De su gestión se ocupa el ECDC; los procedimientos están regulados en la Decisión 2017/253. La respuesta rápida a las amenazas se coordina en el **Comité de Seguridad Sanitaria** que, con el SAPR, constituyen el núcleo de coordinación de las medidas y la respuesta a las amenazas para la salud. En el caso de que se produzca una amenaza pandémica, como ha ocurrido ahora con la COVID-19, la iniciativa de coordinación corresponde a la Comisión Europea a través del SAPR, que reclama a los EM la notificación de las medidas adoptadas o previstas y está en contacto permanente con el ECDC, EMA (Agencia Europea de Medicamentos), EFSA (Autoridad Alimentaria Europea), OMS y la denominada **Iniciativa Global para la Seguridad Sanitaria**. El ECDC funciona desde 2005 y tiene como fines «ayudar a determinar y evaluar el riesgo de las enfermedades transmisibles (presentes o emergentes) para la salud humana». Presta apoyo a la Comisión en la preparación, gestión del riesgo y respuesta a las crisis ([https://ec.europa.eu/health/communicable\\_diseases/overview\\_es](https://ec.europa.eu/health/communicable_diseases/overview_es)).

En España, el **Sistema Nacional de Alerta Precoz y Respuesta Rápida (SIAPR)** del Ministerio de Sanidad (<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/SIARP/home.htm>) le forman una red de centros autonómicos coordinado a nivel nacional por un “**Centro de Enlace Nacional**” (CCAES) que establece la coordinación entre todas las redes de interés, define criterios para detectar y notificar las emergencias, evalúa y coordina la respuesta. Por su parte, el Centro de Coordinación de Alertas y

98 Valencia R, Roman E, García-León FJ, Guillén J. Sistemas de Alerta. Una prioridad en Vigilancia Epidemiológica. *Gaceta Sanitaria* 2003; 17 (6):520-522

99 ProMED-mail (PROMED), es sistema de notificación de enfermedades que promueve la comunicación internacional de científicos y profesionales de la medicina, veterinaria, epidemiólogos y otros profesionales sanitarios. Fue fundada en 1994 para la realización de informes electrónicos sobre la detección de brotes de enfermedades emergentes. Desde 1999 es programa oficial de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas. En 2016 tenía suscriptores en más de 185 países (<https://en.wikipedia.org/wiki/ProMED-mail>)

100 Morse SS, Rosenberg BH, Woodall J. ProMED global monitoring of emerging diseases: design for a demonstration program. *Health Policy* 1996; 38: 135-153

101 WHO. Global outbreak alert & Response Network <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en> (accesed July 17 2020)

102 GOARN es una red de la OMS de más de 250 instituciones y redes que responden rápido a emergencias de Salud Pública que funciona con personal y recursos de los países afectados. Está coordinado por un equipo de apoyo operativo ubicado en Ginebra y gobernado por un comité directivo

103 Chan EH, Brewer TF, Madoff LC *et al.* Global capacity for emerging infectious diseases detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 21701-06

Emergencias Sanitarias, que depende de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación «coordina la gestión de la información y apoyo en la respuesta ante situaciones de alerta o emergencia sanitaria nacional o internacional que supongan una amenaza para la salud de la población, siendo responsable de la elaboración y desarrollo de los planes de preparación y respuesta para hacer frente a las amenazas de salud pública» (<https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/queEsCCAES/misifunci.htm>).

El programa *Emerging Pandemic Threats* de la Agencia para el Desarrollo Internacional de EE.UU. (USAID) surgió en 2009 y pretende crear capacidades para identificar (y predecir) la emergencia de riesgos para la Salud Pública e incrementar las capacidades a nivel de país para mitigar los efectos potenciales de estos riesgos<sup>104</sup>. Hasta ahora se ha dedicado principalmente al estudio de los riesgos del H5N1 y a diseñar estrategias en el ámbito de Una Salud. Promueve políticas y capacidades para identificar y minimizar los riesgos de emergencia de nuevas enfermedades. Su lema se centra en tres propósitos “Identificar, Responder, Prevenir”

A través de su proyecto PREDICT<sup>105</sup> ha desarrollado una estrategia en la que utiliza un modelo predictivo para identificar las regiones, hospedadores salvajes y la interfaz hombre-animal más probables para propagar la próxima zoonosis emergente. La estrategia integra expertos que incluyen ecólogos de vida salvaje, epidemiólogos, genetistas, virólogos, informáticos y veterinarios, todos centrados en la construcción de un sistema de alerta global temprana para las enfermedades emergentes que se mueven entre la vida salvaje y el hombre. El primer objetivo es obtener datos acerca de riesgos de zoonosis a través de la vigilancia en internet de informes de eventos inusuales en países críticos y en el análisis de la capacidad de los patógenos para emerger y luego difundir bajo diferentes sistemas sociales en puntos críticos (*hotspots*), así como en una recogida de muestras de animales salvajes sospechosos potencialmente capaces de albergar agentes de zoonosis. Las muestras son analizadas para identificar patógenos de zoonosis conocidos y otros nuevos, virus estrechamente relacionados y aquellos más probables capaces de infectar y causar enfermedad en el hombre son después más completamente caracterizados. PREDICT está activo en 20 países en desarrollo en *hotspots* (puntos críticos) de enfermedades infecciosas emergentes y centrados en la vigilancia de la interfaz hombre-animal, donde hay mayor probabilidad de transmisión cruzada. La infección en los hospedadores naturales o en los reservorios es habitualmente asintomática (20)<sup>106</sup> por lo que las pruebas diagnósticas en animales sanos son esenciales, pero deben responder a un plan organizado y coherente. PREDICT utiliza una combinación de modelos de riesgo para las localizaciones diana, las interfaces y los taxones de hospedadores y la recogida de datos computerizados y el análisis y el muestreo de fauna salvaje en sitios de alto riesgo, para identificar virus que puedan transferirse desde los animales y causar enfermedades.

En los dos primeros años del proyecto se procesaron alrededor de cien mil muestras de unos 20.000 animales (principalmente murciélagos, roedores y primates no humanos) de los cuales recuperaron 150 virus nuevos procedentes de familias conocidas por incluir agentes de zoonosis (transmisibles al hombre). Estos datos serán utilizados para refinar los mapas de *hotspots* y las estrategias de modelos, así como para formular hipótesis de pruebas sobre la transmisión zoonótica. En las regiones de alto riesgo, las asociaciones entre la diversidad viral, la diversidad biológica, los patrones de contacto humano con animales salvajes y animales domésticos y los cambios en el uso de la tierra están siendo explorados para decidir las reglas que gobiernan la emergencia de enfermedades.

El último objetivo del programa es desarrollar una estrategia para prevenir futuras pandemias a nivel de las fuentes (los animales) antes de que infecten el hombre. El gran desafío para la prevención de las pandemias (y para adelantarse) es cómo manejar los factores que son esencialmente ecológicos (por ej., el cambio en el uso de la tierra relacionado con el desarrollo de bosques tropicales) (Karesh *et al.*, 2012). Es conocido que, tanto en el caso del virus Nipah como del H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, los desarrollos económicos dieron lugar a

104 University of California. Davis. PREDICT. <http://www.vetmed.ucdavis.edu/ohi/predict/index.cfm> (accesed July 18, 2020)

105 PREDICT, es un proyecto del programa de Amenazas Pandémicas Emergentes (EPT) de USAID

106 Peluquero MR, Guan Y, Magor KE, Peiris JS, Webster RG. The role of animal surveillance in influenza preparedness: the consequence of inapparent infection in ducks and pigs. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5 (suppl 1): 8-11

cambios en las producciones animales que condujeron a la apertura de nuevos nichos para los patógenos. En definitiva, aunque es bien cierto que todos estos esfuerzos que tienen como propósito reducir o prevenir las zoonosis pandémicas, especialmente antes de la emergencia, son una excelente idea y representan el patrón de nuevas estrategias coordinadas y globales. En el caso de la influenza, por ejemplo, el trabajo se ha centrado en la vigilancia animal como estrategia para identificar periodos de alto riesgo de salto de la barrera de especie<sup>107</sup>; sin embargo, de su utilidad para anticiparse a situaciones como las que vivimos es fácil deducir que los esfuerzos, por muy loables que sean, no han resultado todo lo eficaces que debieran. Demasiados órganos, organismos, instituciones, complican la burocracia hasta el infinito y, además, la intervención de los políticos está contaminada por otros intereses, retrasando, cuando no archivando, decisiones en las que además de la eficiencia, el secreto de su eficacia es la rapidez y la globalización de las intervenciones, que deben ser universales, aunque adaptadas a cada territorio particular.

## 2 - El plan de investigación y desarrollo de la OMS. La enfermedad X

En respuesta a la inquietud generalizada de los Estados Miembros de la OMS (192 en la actualidad) en relación con las enfermedades emergentes, desde la gripe aviar y después otras enfermedades, en los primeros años del siglo XXI, en el mes de mayo de 2015 se convocó una reunión de expertos con el objeto de diseñar un Plan de I+D para prevenir epidemias.

El propósito principal era reducir el tiempo entre la identificación de un brote y la disponibilidad de recursos para el control. Una de las direcciones de actuación planteadas era urgir la I+D dirigida a poder evaluar las amenazas y definir una lista de patógenos/enfermedades prioritarios/as o de atención especial. En diciembre de aquél año se convocó, en Ginebra una reunión de expertos<sup>108</sup>, que decidió una lista inicial de enfermedades<sup>109</sup> sobre los mismos criterios de priorización señalados en la reunión de 2015: que incluían, por ejemplo, los referidos al agente, al hospedador (incluyendo los asociados con la inmunopatología de la enfermedad), factores clínicos, de Salud Pública (incluyendo los referidos a la infraestructura de Salud Pública existente), factores epidemiológicos (la distribución geográfica, las características epidemiológicas y genóticas comunes con otros patógenos de carácter epidémico probado, capacidad de transmisión en el hombre y su evolución, la ausencia de inmunidad protectora entre la población humana, el alto riesgo de exposición laboral o las conexiones con programas de armas biológicas) y otros, como el potencial impacto social o el impacto ambiental.

La lista acordada incluyó 7 enfermedades, sobre las que centrar esfuerzos de I+D de forma urgente, incluía: la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, enfermedades por *Filovirus*, *Coronavirus* altamente patógenos para el hombre y emergentes (MERS CoV y SARS), fiebre de Lassa, encefalitis Nipah, fiebre del valle del Rift y una nueva enfermedad a la que no se dio nombre, pero sobre la que se establecieron “*preparativos de I+D para una nueva enfermedad*”. A la lista se añadieron, también, tres enfermedades más, necesitadas de intervenciones “*tan pronto como fuera posible*”, incluyendo la fiebre chikungunya, la fiebre grave con síndrome de trombocitopenia y el zika. Algunas otras, como el SIDA o la influenza no se incluyeron en la lista de prioridades por entender que sobre ella ya se estaban ejecutando importantes iniciativas en la misma dirección. Otras más, como el dengue, por ejemplo, fueron reservadas para futuras revisiones del acuerdo (revisiones que se acordaba serían anuales o como consecuencia de nuevas emergencias) que en aquella fecha se entendía como una primera fase.

En resumen, para la elaboración final de la lista, se identificaron los siguientes factores críticos: 1) la transmisibilidad en el hombre (incluyendo cuestiones como la inmunidad de la población, factores sociales y de comportamiento, etc.); 2) la gravedad o tasa de letalidad; 3) el potencial de propagación; 4) la evolución potencial; 5) la existencia de medidas de lucha y control (contramedidas); 6) las dificultades para aplicar herramientas de detección y control; 7) el contexto existente de infraestructura de Salud Pública en las áreas

107 Peiris et al. Surveillance of animal influenza for pandemic preparedness. *Science* 2010; 329: 676-79

108 El grupo incluye expertos en virología, microbiología, inmunología, salud pública, clínica médica, matemáticas y modelos computacionales, desarrollo de productos e infecciones respiratorias y emergentes

109 WHO. Blueprint for R&D preparedness and response to public health emergencies due to highly infectious pathogens Workshop on Prioritization of Pathogens. <https://www.who.int/blueprint/what/research-development/meeting-report-prioritization.pdf>. Accessed on July 19 2020

afectadas; 8) el alcance potencial del brote epidémico, incluyendo el riesgo de difusión internacional y 9) el posible impacto social.

En la revisión correspondiente a 2017 no se produjo ninguna modificación a la lista ni añadido importante al contexto<sup>110</sup>, pero en la revisión anual correspondiente a 2018<sup>111</sup> se matizaban, sobre la lista inicial algunos extremos, por ejemplo, la precisión de los *Filovirus* (Ébola y Marburgo), la incorporación al virus Nipah de otras enfermedades producidas por *Henipavirus* (virus Hendra), la incorporación también de la enfermedad producida por el virus Zika y la designación de la nueva enfermedad como “enfermedad X”.

El grupo de expertos reunidos en el mes de febrero de 2018, que formaron el denominado **Comité de Priorización**<sup>112</sup> reunió un amplio grupo de especialistas en microbiología clínica, incluyendo virología, bacteriología y micología, infectólogos, epidemiólogos (especialistas en emergencias), expertos en Sanidad Animal (incluyendo veterinarios expertos en zoonosis tanto de animales domésticos como salvajes), antropólogos, expertos en bioética y ciencias sociales. Algunas conclusiones rápidas, desde el principio, incluyeron el dominio de los virus ARN en los eventos epidémicos, potencialmente pandémicos, basado en las facilidades de evolución por los métodos habituales (mutación, etc) y que los propios datos de la OMS desde 2011, que habían registrado más de 1500 eventos epidémicos en 170 países abocaban a una clara mayoría (más del 60%) de zoonosis y que de los emergentes, más del 72% eran zoonosis originadas en fauna salvaje y como factores críticos relacionados, aparecían tanto la degradación ambiental como el cambio climático, ambos favorecedores de la aceleración de la tasa de mutación y evolución. Respecto de la enfermedad X (que bien podría tratarse de la COVID-19), como propuso Daszak<sup>113</sup>, «sería vírica, se originaría en animales (zoonosis) y surgiría en un lugar donde el desarrollo económico habría relacionado a la población humana con la vida salvaje». Los expertos señalaron también que «en sus comienzos, la enfermedad se confundiría con otras y se propagaría rápido, como consecuencia de los viajes y el comercio. La tasa de mortalidad sería más elevada que la de la gripe estacional y, como aquella, se propagaría fácilmente por vía respiratoria. Antes, incluso, de convertirse en pandemia, tendría importantes repercusiones sobre los mercados financieros»<sup>114</sup>. Lo cierto es que las apreciaciones de Daszak se han cumplido casi por completo con la pandemia por SARS-CoV-2.

El Proyecto Viroma Global, de USAID, promovido también por otros gobiernos y agencias, fue consecuencia de aquellos trabajos y tiene como objetivo identificar la diversidad vírica en la fauna silvestre, para ayudar en la lucha contra las emergencias por virus zoonóticos, especialmente originarios de la fauna salvaje. Tiene una duración de diez años (finaliza en 2028) y su presupuesto supera los mil millones de dólares<sup>115</sup>.

Recientemente, anunciada ya la pandemia COVID-19 por parte de la OMS, se han hecho públicas algunas consideraciones estratégicas para prevenir epidemias futuras semejantes a la actual<sup>116</sup> que suponen la respuesta a dos preguntas en relación con la pandemia; por un lado, ¿cómo fue que el virus se propagó

110 <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>

111 WHO Research & Development Blueprint [https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-and-development-blueprint.pdf?sfvrsn=4c22e36\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-and-development-blueprint.pdf?sfvrsn=4c22e36_2)

112 El Comité de Priorización estuvo formado Chantal Reusken (Univ Erasmus, de Holanda), Joshua Obasanya (del CDC de Nigeria), Stefano Messori (OMS, Francia), Pedro Vasconcelos (Instituto Evandro Chagas, Brasil), Anni Wilkinson (Instituto de Estudios de Desarrollo, UK), Nadia Khellef (Inst Pasteur, Francia), Gary Kobinger (Univ Laval, Canadá), Devendra Mourya (Inst Virología, India), Gail Carson (Univ Oxford, UK), David Brett-Major (Uniformed Serv Univ, USA), Peninah Munya (CDC, Kenya), Janusz Paweska (Nat Inst Comm Dis, Sudáfrica), Muhammad Salman (Nat Inst Health, Pakistan), Souha Kanj (Univ Americana, Líbano), Herevé Zeller (ECDC, Suecia), Xavier de Lamballeri (Univ Marsella, Francia), Christian Drosten (Univ Bonn, Alemania), Albert Icksang Ko (Univ Yale, USA), Yazdan Yazdanpanah (Hospital Bichat, Francia), Peter Horby (Univ Oxford, UK), Peter Daszak (EcoHealth Alianza, USA; actuó como presidente de la sesión matinal del 7 de febrero), Inger Damon (CDC, USA; actuó como presidente de la sesión de tarde del 7 de febrero), Hilary Marston (Nat Inst Alergia y Enf Infecciosas, USA), Supaporn Wacharapluesadee (Univ Chulalongkorn, Tailandia), Melissa Wilis (Biom Adv Res Develop Authority, USA), Miles Carroll (Public Health England, UK; actuó como presidente de la sesión matinal del 6 de febrero), Kimmy Whitworth (London School Hig Tropic Med, UK), Cathy Roth (Dep Int Dev, UK; actuó como presidente de la sesión vespertina del día 6 de febrero), Pierre Rollin (CDC USA), Alfonso Rodríguez Morales (Cenit, Colombia)

113 <https://www.nytimes.com/2020/02/27/opinion/coronavirus-pandemics.html>

114 <https://www.magzter.com/es/article/Science/Down-To-Earth/Is-Covid-19-Disease-X>

115 Sociedad Española de Virología. Proyecto Viroma Global. [evirologia.es/2018/04/22/proyecto-viroma-global/](http://evirologia.es/2018/04/22/proyecto-viroma-global/)

116 Daszak P, Olival KJ, Li H. A strategy to prevent future epidemics similar to the 2019-nCoV outbreak. *Biosaf Health* 2020; 2: 6-8 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.01.003>

tan rápido? y ¿cómo se puede resolver esto desde el punto de vista del control? Y la segunda ¿cuál ha sido la fuente u origen de este virus?.

Daszak y sus colaboradores se postulan positivamente en relación con las intervenciones de los científicos chinos quienes, desde que el 27 de diciembre de 2019 en que se produjo el primer grupo de casos ingresados en hospital, identificaron el proceso como una enfermedad nueva, descubrieron su causa, identificaron el virus y en menos de 2 semanas pusieron a disposición internacional la secuencia genética, un hecho muy valorado, que permitió establecer su relación con otros coronavirus aislados de murciélagos, además de disponer de información de datos de infecciones experimentales en líneas celulares y de transmisión, aunque no pudiera frenarse ni dentro ni fuera de China. Ponderan el cambio producido en China desde 2002, cuando apareció el SARS-CoV-1, en un progreso constante. Sobre la fuente del virus, se vinculó, desde el comienzo con murciélagos, igual que el SARS-CoV-1, declarándose como un objetivo de los programas de control futuros el de reducir o eliminar, el consumo de animales salvajes, pese a la influencia de la cultura y tradiciones y otros prejuicios.

Daszak *et al* (2019) proponen, como estrategias para reducir el riesgo de epidemias futuras, como la que ahora padecemos, tres líneas de intervención, la vigilancia de patógenos de alto riesgo procedentes de la fauna salvaje, vigilancia y reducción de riesgos en contactos y mejorar la bioseguridad del comercio relacionado con animales salvajes y los mercados. Por ejemplo, respecto de lo primero, la colaboración científica internacional en China ha descrito más de 500 coronavirus (alfa, beta y recombinantes) solo en los últimos diez años, algunos de los cuales presentan capacidad de unión a células humanas, muchos están relacionados con el SARS y capaces de producir una enfermedad semejante en ratones inmunizados. Estos hallazgos, por otra parte, se relacionan también con evidencias serológicas (presentan anticuerpos) descritas en humanos de zonas rurales, donde el contacto con los animales salvajes es frecuente, por lo que las oportunidades de exposición son claras<sup>117</sup>, y con ello la existencia de un riesgo, junto al que deriva de la existencia de una gran diversidad de tipos de virus, muchos de los cuales, probablemente con potencial pandémico.

Respecto de la vigilancia y reducción de riesgos en personas de alto riesgo, más allá de la evidencia serológica citada, parece claro que en el sudeste asiático, los coronavirus de murciélagos circulan habitualmente y son fuente de contagio para la población humana, así es que parece pertinente que por parte de las autoridades sanitarias deberían ejecutarse programas de vigilancia destinados a las poblaciones que viven en las regiones de alto riesgo, en un tipo de “vigilancia previa al brote” que ayudarían a identificar las secuencias virales o las respuestas inmunitarias, para evaluar los factores antropogénicos relacionados con el riesgo de contagio.

Finalmente, en relación con el comercio legal o clandestino de animales salvajes, medidas como el cierre temporal de los mercados húmedos, siempre han resultado positivas. Aunque la supresión es, por el momento difícil, pues además de la cultura y los hábitos tradicionales, se ha desarrollado también un tejido industrial importante. Se impone, por ello, insistir en la vigilancia y dotar a los centros de cría de altos estándares de bioseguridad, de los que ahora carecen.

Finalmente, debe señalarse que, aunque en el sudeste asiático, se reconozca la existencia de riesgo de riesgo de emergencias y pandemias, igual sucede en otras regiones sobre todo en África subsahariana, Asia meridional y Sudamérica, que deben ser, igualmente, objeto de las mismas medidas de vigilancia.

En cualquier caso, debe recordarse que es el hombre y las actividades humanas, el principal factor perturbador y condicionante de la emergencia, por lo que hay que aprovechar para insistir en cuestiones como el uso de la tierra, la deforestación, los viajes, la intensificación agrícola o el comercio de vida salvaje, principales elementos que facilitan el contacto y exposición de virus y otros agentes procedentes de la fauna salvaje con poblaciones humanas.

117 Wang *et al*. Serological evidence of bat-SARS-related coronavirus infection in human, China. *Virology* 104-1072018; 33:

