



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Los animales como vectores de las enfermedades emergentes



Raul Ortiz de Lejarazu Leonardo

Profesor Titular de Microbiología. Hospital Universitario de Valladolid. Centro Nacional de Gripe. Valladolid. España.

La palabra «vector» hace referencia, en patología infecciosa y microbiología, a organismos vivos que transmiten microorganismos desde portadores humanos o reservorios animales a personas sanas (antropozoonosis y zoonosis). Los vectores han constituido siempre una parte importante de la microbiología circunscrita principalmente al mundo de los insectos. Su papel en la génesis de infecciones ha posibilitado que se llevaran a cabo programas de erradicación de muchas enfermedades directamente relacionadas con su presencia. Sin embargo, en este artículo, el vocablo «vector» permite ofrecer una reflexión científica sobre los animales como potenciales reservorios y fuente de nuevas enfermedades infecciosas, o de otras ya conocidas pero con morbilidad o mortalidad modificadas o en nuevas áreas o poblaciones, particularidades que caracterizan de forma sustancial la denominación de enfermedad emergente<sup>1</sup>.

Aproximadamente el 75% de las enfermedades emergentes son zoonosis<sup>2</sup>. La definición de la microbiología como rama de la ecología que estudia los microorganismos explica por sí misma el alcance del título que justifica este editorial. La medicina asiste en los últimos años a un desfile incesante e inquietante de nuevas enfermedades y amenazas infecciosas fruto del contacto de la especie humana con el mundo animal. Dicho contacto ha existido siempre de forma voluntaria e involuntaria y ha ejercido, sin duda, su influencia y modulación sobre la evolución de la especie, propiciando la emergencia de enfermedades infecciosas de mayor o menor importancia<sup>3,4</sup>.

Cuando en la década de los ochenta se comenzó a hablar en la prensa europea del «mal de las vacas locas» nadie podía imaginar, por el tono jocoso de algunos periódicos de la época, que aquellas cañas se iban a tornar lanzas años después, exigiendo toda clase de medidas sanitarias y políticas que hicieran frente a una enfermedad que es un claro ejemplo de tardanza en reconocerse su potencial de transmisibilidad y de generar enfermedad humana<sup>5,6</sup>. Todavía hoy caben dudas en cuanto a otras posibles vías de transmisión, además de la ingesta de productos cárnicos que contengan el nuevo prión<sup>7</sup>. Las actividades humanas dirigidas a la cría de ganado, el contacto con la naturaleza por ocio o recreo, así como las actividades profesionales en contacto reiterado con animales salvajes, domésticos o semidomésticos, implican un riesgo constante de contagio con microorganismos cuyo reservorio es animal. En algunos supuestos, ya sea por la biología del microorganismo o la del animal reservorio, la transmisión queda limitada a pocos casos, pero otras veces el salto de especie se traduce en la aparición de una nueva enfermedad de consecuencias incalculables.

Los animales y numerosos microorganismos constituyen ecosistemas que han evolucionado conjuntamente hasta nuestros días contribuyendo a la selección y evolución biológica o vital de aquéllos. En la mayoría de estos nichos y ciclos biológicos no participa de forma decisiva el hombre, por lo que las infecciones que puedan producirse pasan inadvertidas y son raras. La irrupción del hombre en dichos ecosistemas se traduce a veces en la aparición de casos de una gravedad inusual debido a que nunca ha habido una adaptación evolutiva al huésped<sup>3,8</sup>. Un ejemplo es la fiebre de Ebola, paradigma de enfermedad emergente grave con una mortalidad que oscila entre el 50 y el 88% de los casos afectados. Desde 1995 se han producido diferentes brotes por la cepa virulenta Zaire y por Marburg, otro filovirus de gravedad menor<sup>9</sup>, sin que se haya avanzado mucho en el conocimiento de su reservorio natural.

La emergencia de una enfermedad no respeta a menudo las barreras geográficas naturales. La viruela del mono ha producido casos en humanos en distintos poblados de la República del Congo; esta enfermedad producida por un orthopoxvirus simio (*monkeypox*) ha afectado desde 1981 a más de 400 personas con una mortalidad cercana al 9%, tanto en los casos primarios como en los secundarios entre contactos y familiares. Cuando en abril de 2003, en Estados Unidos, aparecieron los primeros casos de viruela del mono transmitidos por mascotas infectadas (marmotas o perritos de las praderas) saltó la alarma<sup>10</sup>. El brote originó más de 80 casos y precisaron hospitalización el 25%. La introducción de este virus en Estados Unidos, a través de importaciones animales de Gambia y Ghana y su posterior distribución por tiendas de mascotas, ilustra de manera fehaciente la facilidad con la que los microorganismos pueden saltarse los controles sanitarios internacionales y acceder a grupos de población que por sus características sociosanitarias no pueden ser consideradas de especial riesgo. Otro tanto sucede con la introducción del virus West Nile (vWN) en Estados Unidos en 1999, con 2 casos mortales que continúa produciendo nuevos casos, ha encontrado un nuevo reservorio en los cuervos<sup>11,12</sup> y representa una advertencia para Europa<sup>12</sup>. La lista no se agota con estos virus y puede ampliarse a las bacterias, como sucedió en España con los casos de tularemia asociados probablemente a la importación, a través de países comunitarios, de liebres originarias de países del este europeo.

Las enfermedades emergentes a partir de animales son consecuencia del salto de barrera genética o de especie que se produce<sup>3</sup>. Los microorganismos tienen nichos ecológicos justificados por la convivencia durante millones de años con sus huéspedes naturales, pero desconocemos los elementos fisiológicos, genéticos o bioquímicos que explican la restricción de huésped para muchos microorganismos<sup>2,4,8</sup>. Hoy sabemos que los virus gripales A tienen su reservorio natural en las aves acuáticas migratorias salvajes. En ellas se han descrito los 15 tipos de hemaglutinina y los 9 de neuraminidasa conocidos, que se mantienen en situación estática evolutiva, algo así como un *pool* o banco

Correspondencia: Dr. R. Ortiz de Lejarazu  
Jefe de Sección de Virología. Hospital Clínico Universitario.  
Avda Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. España.  
Correo electrónico: lejarazu@med.uva.es

Recibido el 27-8-2004; aceptado para su publicación el 17-9-2004.

genético natural. La transmisión de virus gripal entre aves tiene lugar por vía fecal-oral, utilizando unos receptores siálicos tipo 2,3 $\alpha$  especialmente abundantes en la mucosa intestinal de las aves. El salto a huéspedes intermediarios mamíferos como el cerdo supone una «humanización» de los virus de origen aviar y facilita el salto de especie por selección de cepas que utilizan receptores humanos tipo 2,6 $\alpha$ , además de los aviarios. Poco se sabe de los factores que influyen en la capacidad de un microorganismo para atravesar la barrera de especie. En los últimos años hemos asistido a brotes epidémicos de gripe aviar de singular importancia con casos humanos mortales. Las especiales condiciones de explotación avícola en Asia, así como el establecimiento en aves de un linaje de virus gripal (H5N1), especialmente virulento debido a una hemaglutinina con numerosos aminoácidos básicos en su dominio de escisión proteolítica, explican en parte la gravedad de esos brotes. El salto de especie no es fácil y puede precisar una amplificación previa en huéspedes intermediarios domésticos o peridomésticos (pollos, pavos, cerdos, cuervos, caballos, entre otros) que aumente la probabilidad estadística de que alguno de los contactos humanos tenga éxito.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado en 3 ocasiones, en los últimos 10 años, el nivel 2 preepidémico que precede a la aparición de un nuevo virus gripal con transmisión interhumana comprobada. Este último aspecto es muy importante en las enfermedades emergentes a partir de animales, ya que en algunas ocasiones el salto de especie conduce al establecimiento de una nueva enfermedad en humanos. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que tuvo un origen simio<sup>13</sup>, tras los primeros casos africanos ha sido capaz de adaptarse perfectamente en humanos y es el responsable de la actual pandemia de sida por mecanismos de transmisión comunes a las infecciones interhumanas (antroponosis). De la misma forma, parece ser que sucedió con la gripe española<sup>14</sup> de 1918 y el nuevo coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo grave (SARG)<sup>15,16</sup> en 2003. La posibilidad de transmisión de la nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvJC) a partir de transfusiones de sangre<sup>7,17</sup> o la infección por vWN mediante transfusiones o donación de órganos<sup>18,19</sup> añade nuevos matices de inquietud sobre la emergencia de nuevas enfermedades a partir de animales y es un serio aviso para los xenotrasplantes.

Las enfermedades emergentes de animales pueden tener consecuencias colaterales de gran dimensión social sobre el consumo, el turismo y otras actividades de ocio, muy importantes en esta era de globalización de los medios de comunicación de masas. No es lo mismo unos casos de infección por paramixovirus Nipah, Menangle o Hendra en cuidadores de cerdos o de caballos en las antípodas que los episodios de gripe aviar o la epidemia de SARG, con casi 9.000 casos ocurridos entre 2002 y 2004<sup>15,16,20</sup>. El riesgo de contagio de un turista en China o Tailandia durante dichas epidemias era seguramente pequeño, pero la gravedad de los casos y su potencial diseminación mundial hizo que las medidas restrictivas sobre el tráfico de pasajeros tuvieran un efecto decisivo sobre el turismo y el comercio con Asia y otros países<sup>21</sup>. Otro tanto sucedió en España con los brotes de tularemia sobre el consumo de liebres y conejos o la actividad cinegética, así como la reglamentación europea originada por la enfermedad por priones de la nvJC sobre el consumo y la comercialización de la carne de vacuno.

Por encima de las repercusiones sociológicas de estos episodios epidémicos, la emergencia de una enfermedad infecciosa desde otra especie se puede traducir en casos esporádicos, brotes limitados o brotes epidémicos importantes

que, como ya se ha expuesto, pueden dar lugar al establecimiento de una nueva enfermedad en el nuevo huésped. La posibilidad de ser diagnosticada, o al menos sospechada clínicamente, depende en gran medida de su gravedad o morbilidad; así, pocos casos con clínica inusual, abigarrada o extravagante pueden alertar a los sanitarios ante una nueva entidad (p. ej., primeros casos de VIH en Estados Unidos), igual que cuando ocurre una morbilidad o mortalidad elevada (p. ej., SARG, gripe aviar H5N1, Ebola). De esta forma, brotes epidémicos, como el acontecido en el SARG, se ven favorecidos por la presencia de portadores humanos asintomáticos o pausintomáticos, de improbable diagnóstico, que facilitan la difusión interhumana.

La morbimortalidad de estas enfermedades es otro aspecto que hay que tener en cuenta. Entre las 96 primeras causas de morbimortalidad humana listadas por la OMS y el Banco Mundial, 29 son de naturaleza infecciosa, cifrándose en más de 14 millones las muertes anuales producidas<sup>22</sup>. Aunque las variaciones pueden ser importantes de un brote a otro, suponen un factor que influye sobre la repercusión mediática y las medidas sanitarias que se toman. Durante el brote de gripe aviar de 1997, que culminó con el sacrificio de 2 millones de aves entre el 30 y 31 de diciembre en Hong Kong, se produjeron 3 muertes, lo que supuso una mortalidad del 33%. El mismo virus en 2003-2004 ha tenido cifras de mortalidad del 70% con más de 30 casos. Las infecciones por el virus de la viruela del mono en Estados Unidos produjeron casos mortales, sobre todo en inmunodeprimidos y niños. La mortalidad en la epidemia de SARG rondó el 10%, con fluctuaciones pequeñas de un país a otro asociadas con el grado de atención médica<sup>23,24</sup>. En ocasiones, tras un origen del contagio fácilmente identificado, como sucedió en el brote de tularemia acaecido en Castilla y León a partir de liebres, se producen casos de la enfermedad en los que se refieren contagios insólitos, como puede ser a través de cangrejos de río<sup>24</sup>. Otras repercusiones sanitarias derivan de la dificultad de diagnóstico específico<sup>25,26</sup>, ya que en general se carece de métodos diagnósticos validados y estandarizados, mucho menos comprobados, como sucede con el resto de enfermedades infecciosas comunes. Es plausible formular la hipótesis según la cual sólo los casos excepcionalmente graves requieran hospitalización y sean objeto de especial diagnóstico, pero para ello se debe contar con laboratorios con un elevado potencial diagnóstico.

La facultad de producir casos secundarios interhumanos después del salto de barrera genética aumenta de forma extraordinaria el riesgo de difusión epidémica, y hace necesario que los protocolos de atención a los pacientes con infecciones emergentes incluyan medidas de aislamiento y cuarentena que eviten los casos secundarios. La transmisión interhumana puede limitarse a veces con la vacunación frente a microorganismos relacionados; así ocurre con la vacunación antivariólica y el virus de la viruela del mono. En otras situaciones es difícil explicar a la población destinataria la adopción de medidas profilácticas de futuro. La vacunación antigripal postulada en los trabajadores expuestos al brote de gripe aviar para evitar fenómenos de reordenamiento genético entre virus gripales (animales y humanos) que infectan al mismo huésped es un claro ejemplo de lo expuesto.

En una de las escasas publicaciones sistemáticas sobre microorganismos y zoonosis se establece en 1.415 el número de especies patógenas para humanos<sup>1</sup>, de las cuales un 15% son virus o priones; un 38%, bacterias; un 22%, hongos; un 5%, protozoos; y un 20%, helmintos; de ellas 868 eran zoonóticas y 175 se asociaban a especies con posibili-

dad de emergencia. Los virus ARN son los que tienen mayor potencial de emergencia y es otro factor de emergencia potencial en todos los microorganismos la mayor diversidad de huéspedes animales susceptibles<sup>27</sup>. Éste es un campo en el que habrá que concentrar esfuerzos de comunicación médico-veterinaria para establecer prioridades y alertas sanitarias en casos concretos para cada país.

La respuesta internacional específica frente a grandes amenazas infecciosas emergentes ha demostrado su utilidad con ocasión de la epidemia de SARG<sup>28</sup>. En 1997 se creó el GOARN (The Global Outbreak Alert and Response Network)<sup>29</sup>, con más de 120 *partenaires* repartidos por todo el mundo, que hace frente cada año a más de 50 brotes en países en vías de desarrollo. En él colaboran la Red de Vigilancia Global de la Gripe de la OMS (WHO Global Influenza Surveillance Network) y el Sistema de Respuesta y Vigilancia de enfermedades infecciosas emergentes (Emerging Infections Surveillance and Response System) americano. La comunicación estrecha entre todos ellos contribuyó de manera decisiva a identificar, diagnosticar y contener la epidemia de SARG que afectó a 27 países en todos los continentes<sup>26</sup>. La pregunta clave sobre la posible reemergencia del nuevo coronavirus sólo tendrá respuesta en el futuro tras la vigilancia continuada.

Los episodios mencionados en este editorial y otros, como el cólera en Latinoamérica, la peste neumónica en la India, además de los rebrotes de Ebola en Congo<sup>9,30,31</sup> y SARG en Asia, han demostrado que las consecuencias de identificar con retraso dichas situaciones contribuyen a una mayor morbimortalidad, incluida la de los profesionales sanitarios, un mayor riesgo de difusión internacional y la aparición de alteraciones importantes para el tráfico y el comercio internacionales. Por ello, la necesidad de una red mundial de alerta es absoluta y justifica la ayuda a los programas que identifiquen infecciones con riesgo de emergencia<sup>29</sup>. En el ámbito individual, la pregunta hipocrática en la historia clínica relativa a los antecedentes de contacto con animales o sus productos cobra absoluta vigencia ante cualquier enfermo infeccioso. La prevención de emergencia de nuevas enfermedades a partir de animales es problemática, pero la identificación clínica de los primeros casos de una enfermedad emergente es el primer paso para su posterior control e investigación. Cuando los primeros humanos se pusieron de pie, los microorganismos llevaban años infectándolos y dicho proceso continúa hoy día. El crecimiento demográfico, con más de 6.300 millones de habitantes en el mundo, el esfuerzo requerido para alimentarlos y la gran movilidad en un mundo global hacen que las interrelaciones animales-hombre persistan con distintos niveles de intensidad, alterando esa sutil relación establecida durante millones de años. Quizá hoy estemos más desarrollados técnicamente, pero tal vez seamos más vulnerables como especie.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chomel BB. Control and prevention of emerging zoonoses. *J Vet Med Educ*. 2003;30:145-7.
- Taylor LH, Latham SM, Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356:983-9.
- Mahy BWJ, Brown CC. Emerging zoonoses: crossing the species barrier. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*. 2000;19:33-40.
- Hubálek Z. Emerging human infectious diseases: anthroponoses, zoonoses and saproponoses. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:403-4.
- Cherfas J. Mad cow disease: uncertainty rules. *Science*. 1990;249:1492-3.
- Laska DJ. The mad cow problem in the UK: risk perceptions, risk management and health policy development. *J Public Health Policy*. 1998;19:160-83.
- Aguzzi A, Glatzel M. vCJD tissue distribution and transmission by transfusion - a worst-case scenario coming true? *Lancet*. 2004;363:411-2.
- Lederberg J. Infectious disease as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis*. 1997;3:417-23.
- Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL, Le Guenno B, Nabeth P, Kerstiens B, et al. The re-emergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl:76-86.
- Stephenson J. Monkeypox outbreak, a remainder of emerging infectious vulnerabilities. *JAMA*. 2003;290:23-4.
- Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science*. 1999;286:2333-7.
- Gould EA. Implications for Northern Europe of the emergence of West Nile virus in the USA. *Epidemiol Infect*. 2003;131:583-9.
- Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*. 1999;397:436-41.
- Gambling SJ, Haire LF, Russell RJ, Stevens DJ, Xiao B, Ha Y, et al. The structure and receptor binding properties of the 1918 Influenza hemagglutinin. *Science*. 2004;303:1838-42.
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003;300:1394-9.
- Xu RH, He JF, Evans MR, Peng GW, Field HE, Yu DW, et al. Epidemiologic clues to SARS origin in China. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1030-7.
- Llewellyn CA, Hewitt PE, Knigh RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363:417-21.
- Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;300:1236-45.
- Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003;348:2196-203.
- Pang X, Zhu Z, Xu F, Guo J, Gong X, Liu D, et al. Evaluation of control measures implemented in the severe acute respiratory syndrome outbreak in Beijing, 2003. *JAMA*. 2003;290:3215-21.
- Darby P. The economic impact of SARS. The Conference Board of Canada: Special Briefing, May 2003 [consultado 06/2004]. Disponible en: [www.dfait-maeci-gc-ca/mexico-city/economic/may/sarsbriefMay03.pdf](http://www.dfait-maeci-gc-ca/mexico-city/economic/may/sarsbriefMay03.pdf)
- Murray CJL, López AD. The global burden of diseases: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases. Geneva: World Health Organization; 1996.
- Consensus document of the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: World Health Organization; 2003 [consultado 03/2003]. Disponible en: [www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf](http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf)
- Ordax J. Tularemia posiblemente transmitida por cangrejos. *Gac Sanit*. 2003;17:164-5.
- Lanciotti RS, Kerst AJ, Nasci RS, Godsey MS, Mitchell CJ, Savage HM, et al. Rapid detection of West Nile virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a taqman reverse transcriptase-PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2000;38:4066-71.
- Emery SL, Erdman DD, Meyer RF, Bowen MD, Newton BR, Winchel JM, et al. Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay for SARS associated coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:311-6.
- 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 Biol Sci*. 2001;356:991-9.
- Heymann DL, Rodier GR. Global surveillance, national surveillance and SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:173-5.
- Heyman DL, Rodier GR, WHO Operational Support Team to the Global Outbreak and Alert. Hot spots in a wired world: WHO surveillance of emerging and re-emerging infectious diseases. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:345-53.
- Tauxe RV, Mintz ED, Quick RE. Epidemic cholera in the new world: translating field epidemiology into new prevention strategies. *Emerg Infect Dis*. 1995;1:141-6.
- WHO. Plague-international team of experts, India. *Wkly Epidemiol Rec*. 1994;69:321-2.