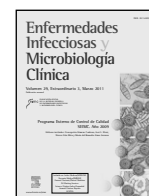




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Enfermedades infecciosas zoonóticas

José M. Eiros Bouza^{a,*} y José A. Oteo Revuelta^b

^aÁrea de Microbiología, Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja-CIBIR, Logroño, España

Palabras clave:

Zoonosis
Emergentes
Vigilancia
Clínica
Laboratorio

Keywords:

Zoonoses
Emerging
Surveillance
Clinical
Laboratory

RESUMEN

En orden a efectuar una reflexión estructurada sobre lo que representan las zoonosis emergentes exponemos de manera deliberadamente sesgada los siguientes aspectos: en primer término, aludiremos a modo de introducción a determinados conceptos y características comunes al perfil de un agente emergente modelo; en segundo lugar, comentaremos los factores que contribuyen a facilitar la emergencia de las infecciones zoonóticas en el momento presente, y en última instancia, presentaremos de modo secuencial una reflexión sobre la vigilancia, la práctica médica asistencial y el papel de los laboratorios en este ámbito.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Zoonotic infectious diseases

ABSTRACT

To effect a structured review about what emerging zoonoses represent, we present the following aspects in a deliberately biased way: firstly, by way of introduction, we discuss certain concepts and characteristics common to the profile of an emergent agent; secondly, we comment on the factors that facilitate the emergence of zoonotic infections at present; and finally, we describe the surveillance, medical practice and laboratory work in this area.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

“Nada en el mundo de las criaturas vivas es permanentemente estable”

Zinsser H. Rats, Lice, and History. Boston, MA: Little, Brown, & Co.; 1935.

Introducción

La denominación “zoonosis emergentes” hace referencia tanto a las infecciones de nueva aparición en la población como a las previamente conocidas cuya incidencia o distribución geográfica sufre un rápido aumento.

Globalmente considerados, los mecanismos que facilitan su aparición son al menos 3. En primer término, mediante la aparición de un microorganismo desconocido o aparición de una nueva variante. En segundo lugar, a través del traspaso de la barrera de especie, lo que condiciona la introducción en un huésped de un agente etiológico existente en otra especie. Y, en tercera instancia, por su diseminación a partir de una pequeña muestra de la cabaña o población ani-

mal que actúa como nicho ecológico, en la que surgió o fue originariamente introducido¹.

Aunque este fenómeno no es nuevo, hay una creciente preocupación internacional por su notable incremento, detectado fundamentalmente en las 2 últimas décadas². En este período se ha descrito, por ejemplo en el ámbito de la virología, un número importante de agentes cuya consideración como causantes de zoonosis emergentes no necesita ser enfatizada, siendo especialmente destacables algunos arbovirus como dengue, “West Nile”, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, fiebre del Valle del Rift, coronavirus del SARG, virus chikungunya o el virus de gripe A/California/H1N1, catalogado como pandémico en junio de 2009.

Cabe distinguir, sin embargo, las infecciones emergentes o re-emergentes de las derivadas de descubrimientos producidos gracias a los recientes avances tecnológicos que han conseguido identificar patógenos que circulan desde hace mucho y cuyos efectos son ampliamente conocidos. En este apartado, y cambiando al mundo bacteriano, podríamos poner como ejemplo a las rickettsiosis o a las

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eiros@med.uva.es (J.M. Eiros Bouza).

infecciones por *Bartonella* spp., habiéndose implicado en patología humana un creciente número de nuevas especies en los últimos 15 años³.

La enorme diversidad de patógenos se correlaciona con una gran variabilidad de ciclos biológicos, vías de transmisión, patogenicidad y epidemiología. Se ha determinado que la capacidad de emerger se relaciona con algunos taxones más que con otros, con ciertas rutas de transmisión y con un amplio espectro de huéspedes. En el ámbito particular de la virología, la mayoría de los agentes emergentes son zoonóticos, siendo los que infectan animales domésticos y silvestres los que requieren mayor atención. Entre los animales implicados se incluyen fundamentalmente los vertebrados, como roedores, primates y murciélagos, así como las aves. El peligro de estos virus viene dado por su capacidad de salto interespecífico pudiendo así afectar a una nueva población que no ha desarrollado ningún tipo de inmunidad ni respuesta protectora frente al nuevo agente⁴. Como se describirá más adelante, ciertas condiciones de la vida actual favorecen estos saltos, y hay que hacer una mención especial a los xenotrasplantes y otras infecciones adquiridas a través de bioproductos que podrían introducir en un sujeto inmunodeprimido patógenos que hayan escapado a los métodos convencionales asociados a la detección de agentes infecciosos.

Está bien probado que las zoonosis se transmiten generalmente a través de vectores. Teniendo en cuenta su modo de transmisión, el mayor número de zoonosis corresponde a las viriasis transmitidas por artrópodos (fundamentalmente los de vectores generalistas), seguidas de las que requieren contacto indirecto (a través de alimentos o agua) y finalmente las de contacto directo.

Por tanto, hay varias características comunes a la mayoría de los virus emergentes y reemergentes, lo que permite establecer un perfil de "virus emergente modelo". Como se refleja en la tabla 1, éste obedecería a un virus con genoma ARN, zoonótico, transmitido por vectores, capaz de utilizar receptores conservados en muchas especies, potencialmente transmisible entre humanos y cuyo ecosistema se encuentra en áreas que están sufriendo cambios ecológicos, demográficos o sociales⁵.

Tabla 1
Características comunes al perfil de un virus emergente "modelo"

Genoma ARN
Zoonótico
Transmitido por vectores
Tropismo por receptores "conservados" en muchas especies
Potencialmente transmisible entre humanos
Ecosistema en áreas en transformación
Ecológica
Demográfica
Social

Factores de emergencia

El fenómeno de la aparición de nuevos agentes zoonóticos o el resurgimiento de los ya conocidos no resulta explicable con modelos simples. La mayoría de los autores coincide en señalar que se trata más bien de una interacción de factores que abarcan 3 aspectos fundamentales: la población susceptible, el propio microorganismo y el entorno de ambos⁶⁻⁸. Cabe considerar al respecto los aspectos que se desglosan a continuación y que se resumen en la tabla 2.

Modificaciones en la demografía y comportamiento humanos

La inmigración desde áreas rurales a los entornos urbanos implica grandes cambios demográficos. Se estima que en el año 2025 aproximadamente las dos terceras partes de población mundial vivirá en ciudades. Los viajes y la inmigración que siguen a los conflictos armados también suponen grandes movimientos de poblaciones. En el

Tabla 2

Algunos de los factores que contribuyen a facilitar la emergencia de infecciones zoonóticas

Demográficos	Inmigración rural-urbana
	Conflictos bélicos
Tecnológicos e industriales	Producción alimentaria
	Preparación de bioderivados
	Desarrollo agrícola
Climáticos	Condiciones de temperatura y humedad
Desigualdades sociales	Pobreza
Comercio y viajes internacionales	
Infraestructura y medidas de salud pública	
Evolución viral	

momento actual se calcula que casi 100 millones de inmigrantes trabajan legal o ilegalmente en un país en el que no son nativos y una proporción similar son refugiados o desplazados.

Actividades en relación con la tecnología e industrias agrarias

Tanto en la industria alimentaria como en otras de manufacturas se tiende hacia la obtención de mayores volúmenes de producto por unidad de tiempo. Esto favorece una rápida expansión de los agentes infecciosos presentes en productos contaminados de origen animal que escapan a los controles pertinentes. Resultan asimismo importantes los cambios asociados al desarrollo de la agricultura, ya que se han dedicado al cultivo de explotación terrenos tradicionalmente silvestres. Estos cambios han producido brotes de ciertos agentes, en su mayoría zoonóticos, con altas tasas de letalidad. Algunos de ellos son: virus Hantaan transmitido por el roedor *Apodemus agrarius*, prevalente en campos de arroz y que infecta a la población durante la recogida del cereal; virus Junín (fiebre hemorrágica argentina), que resultó afectado por la conversión de campos de hierba a maizales, lo cual favoreció la expansión del roedor reservorio aumentando así los casos de infección en humanos, o la gripe pandémica por el virus A / California / H1N1 con un recorrido porcino y aviar previo a su salto al ser humano. Otro factor importante es la masa hídrica, puesto que mosquitos y otros artrópodos se nutren en aguas estancadas, por lo cual la construcción de pantanos, cambios de curso de ríos o almacenamiento de agua, son factores que favorecen la expansión de vectores y la difusión de virus como Dengue, encefalitis japonesa o fiebre del Valle del Rift.

Cambio climático global

Estos cambios pueden afectar de manera muy notoria al grado de dispersión de los agentes cuyo huésped es un animal y, en especial, de los transmitidos por vectores. Además de las temperaturas y el calentamiento global asociado, que favorecen la expansión y asentamiento de vectores desde áreas tropicales a zonas templadas, la disponibilidad de agua, como se ha mencionado previamente, es un factor clave. Parece que en la aparición de hantavirus causantes del síndrome pulmonar por hantavirus en Estados Unidos, que coincidió con un incremento de hantavirus en Europa, el clima jugó un papel importante, pues se produjo en el entorno de un invierno y una primavera extremadamente suaves y húmedos, que favoreció el aumento de la población de roedores y, por tanto, su contacto con la población humana.

Desigualdades sociales

Algunos de los factores que afectan a la población son el incremento en la media de edad, mayores niveles de inmunosupresión,

mayor exposición a radiaciones ultravioleta y el estrés, pero, sobre todo, hay que tener en cuenta las desigualdades sociales. La pobreza favorece la aparición y asentamiento de nuevos agentes infecciosos. Así, por ejemplo, en la epidemia ocurrida en Zaire en 1976 provocada por el virus Ebola, las personas afectadas fueron las que no contaban con los medios necesarios para mantener adecuadas condiciones sanitarias mientras que las personas con mayor estatus económico no se infectaron. Además, muchas de las enfermedades reemergentes reaparecen tras mantenerse en una bolsa de población que, en muchas ocasiones, se caracteriza por niveles altos de pobreza, desde donde el agente infeccioso se expande.

Comercio y viajes internacionales

A lo largo de la historia, los viajes han conllevado en muchas ocasiones la expansión de enfermedades. La rata negra, y con ella las enfermedades infecciosas asociadas, fueron transportadas a Europa en barco desde Asia a través, probablemente, de la ruta de la seda. El comercio de esclavos desde África vehiculizó al mosquito *Aedes aegypti* y la fiebre amarilla a Europa y América.

En la actualidad, debido a los grandes avances en comunicaciones y al mayor acceso de la población general a este tipo de viajes, este factor cobra una mayor importancia ya que infecciones que aparecen en cualquier parte del mundo pueden atravesar continentes enteros en días o semanas. Así, el mosquito *Aedes albopictus*, vector potencial para un elevado número de arbovirus y de gran agresividad, ha sido diseminado por todo el mundo al haber sido transportado en cargamentos de neumáticos provenientes en principio de Asia y después de cualquier lugar con presencia del vector. Sin embargo, la alerta mundial creada por el coronavirus causante del SRAG es tal vez el ejemplo que mejor ilustra este aspecto.

Los virus pueden viajar en su vector o también ser portados por un enfermo, extendiéndose las consecuencias más allá del viajero a la población y al ecosistema. Hay numerosos motivos para viajar: ocio, negocios, inmigración, refugiados, peregrinos, misioneros, cooperantes, marinos mercantes, estudiantes, trabajadores temporales, ejércitos, fuerzas de paz, etc. En el comienzo de la presente década algo más de la décima parte de la población mundial atravesaba anualmente fronteras internacionales en avión.

Medidas de salud pública e infraestructuras deficientes

Además de unas medidas sanitarias y de higiene adecuadas, los sistemas de salud pública deben ser capaces de dar una respuesta adecuada tanto a nivel de prevención como de diagnóstico y tratamiento. El pasado brote causado por el coronavirus causante del SRAG es un buen ejemplo. Las autoridades sanitarias locales adolecieron de rapidez al dar una respuesta. Esto implicó que las medidas se tomaran cuando ya la infección estaba demasiado extendida. Este problema afectó fundamentalmente a países en vías de desarrollo pero no únicamente, como demostró la entrada y circulación del virus en Canadá.

Adaptación del agente infeccioso

Los agentes infecciosos son organismos vivos y dinámicos con capacidad de adaptación al medio. Esto es especialmente importante en los virus cuyo genoma es ARN, ya que sus polimerasas presentan una tasa de error muy elevada facilitando el cambio rápido de éstos. Una situación típica la constituyen las reinfecciones anuales por diferentes cepas de virus gripales producidas por pequeños cambios genómicos ("shift" antigénico) que hacen que los sitios antigénicos se modifiquen y escapen a la respuesta inmune generada en la población frente a otras cepas.

En el análisis de las variables que favorecen la emergencia y la reemergencia de las zoonosis, se deben considerar los factores que

influyen tanto en la introducción de un nuevo patógeno en la población como los que intervienen en su establecimiento y posterior diseminación.

Una vez que el nuevo agente se establece en la población humana, su diseminación geográfica y la magnitud de los brotes dependen esencialmente de la vía de transmisión y de la rapidez de su distribución a nuevos grupos poblacionales, de la morbilidad y letalidad asociadas, y del número inicial de infectados. Sin embargo, la capacidad de los servicios de salud para controlar una determinada infección en la población es el factor principal que determina el impacto de ésta.

Importancia de la vigilancia de las enfermedades infecciosas

Desde un punto de vista conceptual la vigilancia estriba en el cuidado y la atención exacta de un tema. En el ámbito aplicado ello conlleva, de una parte, la solicitud para el bien hacer y, de otra, la acogida favorable de un mandato. Las enfermedades infecciosas engloban las ocasionadas por bacterias, virus, hongos y parásitos, al tiempo que presentan un ámbito absolutamente transversal en el que interesan a gran parte de las especialidades médicas y quirúrgicas⁹.

La evolución de la realidad española en cuanto a la cronología de hechos y normas que han matizado la vigilancia se refleja en la tabla 3, donde se ilustran algunos hitos reseñables al respecto. Cabe apuntar, a modo de refuerzo, que la vigilancia se asimila a un proceso continuo en el que se exige la recolección sistemática de la información, su análisis y la posterior generación de conocimiento derivado de éste. En esta dinámica parece oportuno destacar una triple participación: la del médico asistencial, la de los laboratorios que detectan agentes infecciosos y la de los sistemas de información microbiológica que la mantienen accesible.

Tabla 3

Evolución de la realidad española en cuanto a la cronología (años) de algunos hechos y normas que han matizado la vigilancia en enfermedades infecciosas

1901. Obligación de declarar enfermedades infectocontagiosas
1919. Control de enfermedades transmisibles
1931. Creación del Sistema de Estadísticas Sanitarias
1944. Ley de Bases de Sanidad Nacional
1982. Reforma del listado de Enfermedades de Declaración Obligatoria
1986. Ley General de Sanidad
1995. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Enfoque desde la práctica médica asistencial

El primer movimiento reconocible para la práctica médica suele residir en la solicitud de atención por parte de un paciente. El clínico valora de acuerdo con una sistemática aplicable a cualquier entorno asistencial y que en nuestra experiencia exige la consideración de variables referidas al tipo de paciente, a sus antecedentes, a su síndrome clínico, a los potenciales agentes etiológicos y, finalmente, a la adopción de un modelo organizativo, para solicitar exámenes complementarios, instaurar terapia o notificar los hallazgos a los sistemas de salud pública. Esta última actividad puede ser realizada sin exclusión, tanto por el médico clínico como por el microbiólogo, y alcanza su máxima eficiencia cuando las redes de vigilancia establecen recursos oportunos para canalizar la información. La capacitación específica en enfermedades infecciosas constituye un excelente instrumento para efectuar una aproximación reglada al tema que nos ocupa¹⁰.

Papel de los laboratorios

Sin ánimo de ser exhaustivos, algunas de las tareas que debe desarrollar el laboratorio que da soporte en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas zoonóticas pueden asimilarse a lo reflejado en la

Tabla 4

Algunas de las tareas que debe desarrollar el laboratorio que da soporte en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas zoonóticas

Caracterizar y tipificar los agentes infecciosos
Ofertar técnicas de identificación molecular
Elaborar informes sobre actividad de los antiinfecciosos
Impulsar estudios multicéntricos
Dar soporte ante la aparición de brotes: convencionales →← bioterrorismo

tabla 4. La caracterización y tipificación de los agentes infecciosos implicados en la etiología de los diferentes cuadros clínicos cuando se efectúan por métodos convencionales requieren un tiempo medio que no suele ser inferior a 48-72 h¹¹. Las técnicas de detección molecular basadas en hibridación con sondas o en amplificación genómica pueden optimizar el período necesario para la emisión de resultados, si bien adolecen de otras ventajas como son la posibilidad de disponer de cepas y aislados, y de efectuar pruebas de sensibilidad a los quimioterápicos o antibióticos. La secuenciación y elaboración de árboles de homología genética constituyen poderosas herramientas a la hora de describir parentescos entre clones o linajes de microorganismos¹². La elaboración de informes acerca del perfil de actividad de los antimicrobianos representa una de las mayores cargas de trabajo de cualquier laboratorio y lejos de abarcar sólo métodos de cribado integra también estrategias de confirmación, tanto fenotípicas como genotípicas. El impulso que reciben muchos de los estudios multicéntricos que se coordinan en nuestro país en el ámbito de la patología infecciosa se originan en la actividad que los laboratorios de diagnóstico realizan en trabajo diario y en nuestro criterio constituyen un excelente foro para la monitorización continuada de problemas emergentes. En última instancia cabe apuntar que desde el laboratorio de microbiología se otorga soporte técnico, en el sentido más genuino, merced a la disponibilidad de métodos diagnósticos innovadores, a la monitorización de brotes, tanto en el ámbito de los agentes convencionales¹³ como de los potencialmente empleados en bioterrorismo¹⁴.

Toda esta actividad se puede enmarcar dentro de la propia variabilidad inherente al perfil del laboratorio y del nivel asistencial al que sirve. En este sentido, la operatividad debe ser un criterio a enfatizar, tanto en el ámbito del diagnóstico clínico como de la salud pública o de la posición de referencia¹⁵.

A pesar de la existencia de las redes señaladas, aún hay retos pendientes de resolver. De una parte cabe apuntar la necesidad de alinear a los usuarios en la cultura del conocimiento y la de establecer mecanismos prácticos de integrarlas con sistemas de decisión y con-

trol en enfermedades infecciosas zoonóticas. Junto a esto se sitúa la mantenida demanda planteada desde muchos foros profesionales que asienta en la necesidad de dotar de "agilidad y de vías de retorno" a los cauces de información generados en las redes. En última instancia, y descendiendo al ámbito real de nuestro país, cabe minimizar la variabilidad entre laboratorios, definir las competencias entre distintos niveles y, en definitiva, garantizar la equidad como meta a la que deben servir estos sistemas, cuya finalidad no es otra que optimizar el nivel de salud de nuestros ciudadanos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cutler SJ, Fooks AR, Van der Poel WH. Public health threat of new, reemerging, and neglected zoonoses in the industrialized world. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1-7.
2. Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1842-7.
3. Hechemy KE, Oteo JA, Raoult D, Silverman D, Blanco JR. A century of rickettiology. Emerging, reemerging rickettsiosis, clinical, epidemiological, and molecular diagnostics and emerging veterinary rickettsiosis. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1078:1-4.
4. Meslin FX, Stöhr K, Heymann D. Public health implications of emerging zoonoses. *Rev Sci Tech.* 2000;19:310-7.
5. Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. Zoonotic poxviruses. *Vet Microbiol.* 2010;140:229-36.
6. Kovats RS, Campbell-Lendrum DH, McMichael AJ, Woodward A, Cox JS. Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne disease? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356:1057-68.
7. Keesing F, Holt RD, Ostfeld RS. Effects of species diversity on disease risk. *Ecol Lett.* 2006;9:485-98.
8. Tabachnick WJ. Challenges in predicting climate and environmental effects on vector-borne disease epizootics in a changing world. *J Exp Biol.* 2010;213:946-54.
9. Eiros Bouza JM, Orduña Domingo A, Rodríguez Torres A. La microbiología en medicina y su docencia universitaria. Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid; 1994.
10. Eiros Bouza JM, Espinosa Parra FJ, Moreno Guillen S. La rotación en enfermedades infecciosas. *Med Clin (Barc).* 1989;93:39.
11. Eiros Bouza JM, Martínez P, Ortiz de Lejarazu R. Procesamiento de muestras clínicas para el análisis microbiológico. *Técnicas de Laboratorio.* 1998;229:117-23.
12. Haagmans BL, Andeweg AC, Osterhaus AD. The application of genomics to emerging zoonotic viral diseases. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000557.
13. Kuehn BM. Human, animal, ecosystem health all key to curbing emerging infectious diseases. *JAMA.* 2010;303:117-8.
14. Eiros Bouza JM, Bachiller Luque MR, Ortiz de Lejarazu R. Bases para el manejo médico de enfermedades bacterianas potencialmente implicadas en bioterrorismo: ántrax, peste, tularemia y brucelosis. *An Med Int (Madrid).* 2003;20:540-7.
15. Eiros Bouza JM. Función de los laboratorios centrales de referencia en el diagnóstico serológico de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; Mongr 4:78-81.