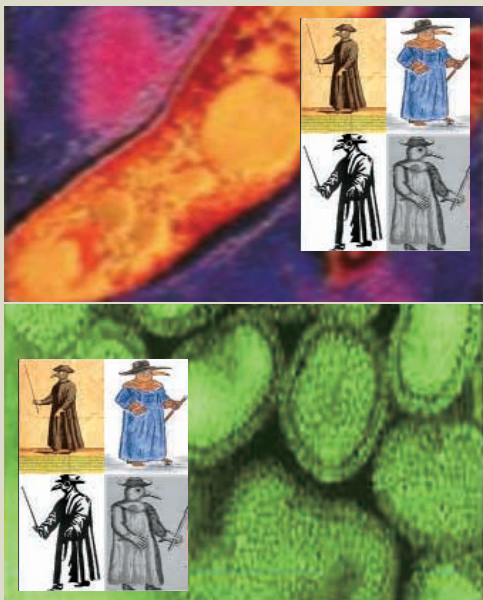


LO QUE VD. DEBE SABER SOBRE INFECCIONES EMERGENTES Y ENFERMEDADES NUEVAS

de la gripe del pollo a la tuberculosis

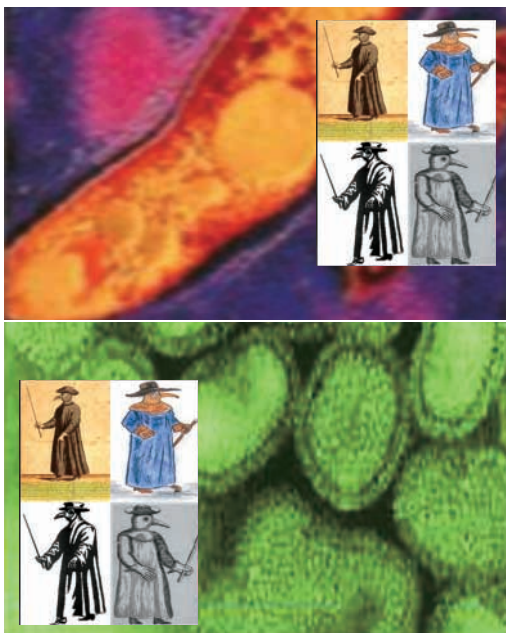
**INFECCIONES EMERGENTES Y
ENFERMEDADES NUEVAS**
de la gripe del pollo a la tuberculosis



Elías F. Rodríguez Ferri

LO QUE USTED DEBE SABER SOBRE
**INFECCIONES EMERGENTES Y
ENFERMEDADES NUEVAS**

(de la gripe del pollo a la tuberculosis)



Elías F. Rodríguez Ferri
Departamento de Sanidad Animal.
Microbiología e Inmunología. Universidad de León

INFECCIONES EMERGENTES Y ENFERMEDADES NUEVAS (de la gripe del pollo a la tuberculosis)

ÍNDICE

INTRODUCCION	3
FACTORES RELACIONADOS CON LA EMERGENCIA	10
I. FACTORES GENÉTICOS Y BIOLÓGICOS	11
II. CAMBIOS EN EL MEDIO AMBIENTE	29
III. FACTORES ECOLÓGICOS	35
IV. CAMBIOS SOCIALES, POLÍTICOS Y ECONÓMICOS DE ORIGEN HUMANO	41
V. FACTORES ORIGINADOS EN LOS ANIMALES	72
LA GRIPE DEL POLLO O INFLUENZA AVIAR	86
LA REEMERGENCIA DE LA TUBERCULOSIS	106
CONTROL DE RIESGOS	125
BIBLIOGRAFÍA	127

Imprenta Rubín, S.L. - LEÓN - Depósito Legal: LE-1448-04
ISBN: 84-95917-18-1

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas están causadas por **microorganismos patógenos** que incluyen bacterias, hongos microscópicos, virus, protozoos y otros parásitos (helmintos y artrópodos), a los que recientemente se ha añadido también otros agentes no convencionales como los priones, que causan enfermedades neurológicas degenerativas, como el mal de las vacas locas o encefalopatía espongiforme bovina.

El término '**infección**' refiere solamente la situación en la que un microorganismo patógeno se instala en un hospedador susceptible. Después ese agente tendrá que superar las barreras defensivas (la inmunidad innata y la específica) y solo si logra vencerlas, colonizará los tejidos, se difundirá y, si es capaz de ello, producirá los síntomas y lesiones que caracterizan el cuadro clínico de la enfermedad. Con frecuencia, 'infección' se hace sinónimo de 'enfermedad infecciosa' aunque, en rigor, lo primero no implica necesariamente lo segundo, siendo siempre un paso previo para ella.

Con los grandes descubrimientos del siglo XX, en particular el desarrollo de los antibióticos y de las vacunas, el ser humano estuvo tentado a imaginar un mundo exento de enfermedades infecciosas. Contribuyó, también, algunas medidas como la introducción de la cloración del agua para el abastecimiento público y la pasteurización de la leche. La realidad ha puesto de manifiesto, sin embargo, un panorama claramente diferente al deseado, como puede observarse por las estadísticas oficiales de muerte atribuidas a enfermedades infecciosas (Tabla 1) y ello sin contar otros problemas añadidos que incluyen, secuelas, pérdida de calidad de vida, problemas laborales, sociales, etc.. Según puede verse, las diez enfermedades más mortíferas produjeron en 2002 casi trece millones de fallecimientos y hay que estar de enhorabuena, porque en el año anterior habían sido quince. Es de destacar el peso re-

lativo de cinco enfermedades (enfermedades respiratorias, SIDA, tuberculosis, diarreas y malaria) que producen el 91,8% del total. Por otro lado, solo la viruela ha sido erradicada oficialmente y han hecho su aparición numerosas enfermedades nuevas; a estos procesos, se les ha dado en denominar procesos **nuevos o emergentes**.

Tabla 1. Las diez causas principales de muerte por enfermedades infecciosas en 2001 y 2002 (Hamburg y Lederberg, 2003 y OMS¹, 2004)

Enfermedad	Orden preferente	Número estimado de muertes al año 2001/2002 (000)
Infecciones respiratorias	1	3.871 /3.963
SIDA	2	2.866/2.777
Diarreas	3	2.001/1.798
Tuberculosis	4	1.644 / 1.566
Malaria	5	1.124/1.272
Sarampión	6	745/611
Tosferina	7	285./294
Tetanos	8	282/214
Meningitis	9	173/173
Sífilis	10	167/157
Total de casos		15.158/12.857

El término **emergente** se aplica a aquellas enfermedades que se describen por primera vez y que destacan por su gravedad y capacidad de difusión. Una enfermedad emergente es el resultado de la evolución o el cambio de un agente patógeno existente con anterioridad, y que da lugar a un cambio de clase de hospedador, vector, patogenicidad o cepa, o también como una infección o enfermedad nueva, no conocida hasta entonces. En otras ocasiones, una enfermedad conocida por la cien-

¹ OMS: Organización Mundial de la Salud

cia médica o veterinaria, por lo general endémica, que no es causa de especiales problemas, cambia su patrón de virulencia, de localización geográfica, amplía su lista de hospedadores susceptibles o aumenta significativamente su prevalencia y se convierte en un problema de salud pública o de sanidad animal; a estos problemas se les hace coincidir con situaciones **re-emergentes**.

A lo largo de la Historia la aparición de este tipo de agentes y enfermedades ha estado asociada a la presencia de epidemias (o pandemias) que dejaron profundas huellas en la Sociedad con altas tasas de mortalidad y muy difusibles. La virulencia extremadamente alta y en ocasiones la mortalidad de que son causa, ponen de manifiesto una adaptación incompleta a los hospedadores.

La **peste bubónica o peste negra** es el prototipo de enfermedad emergente, igual que la **gripe** de 1918, que se saldaron, en ambos casos, con millones de víctimas. En las últimas décadas, han aparecido gran número de procesos que podrían incluirse en este capítulo como la legionelosis, el síndrome del shock tóxico, la enfermedad de Lyme, la fiebre hemorrágica de Ebola-Marburgo, el SIDA, la neumonía por hantavirus, el síndrome urémico hemorrágico producido por *E. coli* O157: H7, las enteritis producidas por *Campylobacter*, etc. Por añadir un dato más, en los últimos años se han identificado en el hombre más de veinte enfermedades emergentes transmitidas por garrapatas que disponen de reservorios animales, incluyéndose también en la misma lista.

Otro problema emergente no se refiere tanto al caso de infecciones/enfermedades sino al desarrollo de resistencias a los fármacos, lo que hace su tratamiento difícil y a veces prácticamente imposible, como ocurre en el caso de las resistencias a vancomicina y/o meticilina que están apareciendo en enterococos y estafilococos.



Fig.1. La peste bubónica, un prototipo de enfermedad emergente en la Edad Media. Detalle de 'La Peste en Ashdod' (Nicolas Poussin. 1630) y de la vestimenta utilizada por los médicos de la época (Doctor Peste) para la atención y tratamiento de los enfermos. El traje de lino protegía de las picaduras de las pulgas y el pico, lleno de aceites dulzones y olorosos, neutralizaba la pestilencia de los cuerpos (gallery.euroweb.hu/art/p/poussin/1/09plague.jpg; en.wikipedia.org/wiki/Butonic_plague).

Los ejemplos de enfermedades emergentes son, en suma, muy numerosos y existen listas confeccionadas por organismos internacionales que recogen con bastante coincidencia grupos de problemas con este carácter (Tabla 2).

En el campo animal la situación es similar, aunque el fenómeno sea menos conocido por la opinión pública, con excepción de aquellos casos que tienen el carácter de zoonosis. La **peste bovina** en el siglo XVIII, el carbunco bacteridiano y la rabia en el XIX o la enfermedad de Newcastle en la primera mitad del XX, constituyen ejemplos bien significativos. A partir de los años cincuenta, asociados a diversos factores, han ido apareciendo procesos nuevos y emergentes, como es el caso de las pestes porcinas (clásica y africana) y otros muchos o, más recientemente, la parvovirus canina, el síndrome respiratorio reproductivo porcino, la pleuroneumonía porcina, la miomatosis y la enfermedad hemorrágica vírica del conejo, la encefalopatía espongiiforme bovina, etc.

Tabla 2. Enfermedades emergentes (E) y reemergentes (RE) (NIH, 1999)

Enfermedad	Agente	Reconocimiento
Cólera humano	<i>Vibrio cholerae</i> 0139	1992
Criptosporidiosis	<i>Cryptosporidium parvum</i>	RE
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	R
Enfermedad de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>	1982
Esquistosomiasis	<i>Schistosoma</i> spp	RE
Fiebre amarilla	<i>Flavivirus</i>	RE
Fiebre de Ébola	<i>Filoviridae</i>	1977
Fiebre de Lassa	<i>Arenaviridae</i>	1969
Influenza pandémica	<i>Orthomyxoviridae</i>	emergencia periódica
Legionelosis	<i>Legionella pneumophila</i>	1977
Malaria	<i>Plasmodium</i> spp	RE
Meningitis y otras	<i>Streptococcus</i> grupo A	RE
Rabia	<i>Rhabdovirus</i>	RE
Sarampión	<i>Morbillivirus</i>	RE
SIDA	HIV <i>Retrovirus</i>	1983
Síndrome pulmonar	<i>Bunyaviridae</i> . Virus sin nombre	1993
Síndrome urémico hemolítico	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	1982
Tosferina (pertusis)	<i>Bordetella pertussis</i>	RE
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	RE
Úlceras gástricas	<i>Helicobacter pylori</i>	1983

Las enfermedades **reemergentes** se refieren a desórdenes que en el pasado constituyeron problemas de salud principales, bien de forma global o en un determinado territorio, pero que después redujeron su incidencia (y consecuentemente, su preocupación por ellas), hasta casi la eliminación. Por razones distintas, vuelven a representar problema para una proporción importante de la población; es el caso de la **malaria** o de la **tuberculosis** (*Mycobacterium tuberculosis*). Otros ejemplos podrían encontrarse en la tosferina, la rabia, el sarampión, etc.

Entre los animales, la brucelosis, la propia tuberculosis animal, la fiebre aftosa, la influenza aviar, la enfermedad de Glässer o el mal rojo, son otros ejemplos bien conocidos.

Los primeros trabajos, artículos, libros o monografías que recogieron estas denominaciones y la filosofía correspondiente, datan de finales de los años ochenta y comienzos de los noventa, cuando en los Estados Unidos, la Academia Nacional de Medicina (IOM), publicó sucesivamente tres informes sobre el particular. El primero, titulado '*The U.S. capacity to address tropical infectious diseases problems*' (1987) hacía referencia a los riesgos de enfermedades infecciosas en los trópicos y su diagnóstico, tratamiento y control. El segundo, publicado en 1988, titulado '*The future of Public Health*' concluía que el sistema de salud pública en los Estados Unidos estaba desordenado, haciendo énfasis en la necesidad de una mejor organización para poder hacer frente a los problemas. Finalmente, el tercero de estos informes, el libro de J. Lederberg² titulado '***Emerging infections: microbial threats to health in the United States***' tuvo la virtud de organizar doctrinalmente el pensamiento de muchos investigadores y expertos en microbiología y epidemiología humana y animal. Trató por primera vez de los riesgos ligados a la emergencia, anotando la necesidad de vigilancia, con una serie de recomendaciones dirigidas a distintas Instituciones (CDC, NIH, FDA y DOD³) y Agencias encargadas del control de los riesgos de aparición de enfermedades. Fue tal el acierto que a partir de aquella fecha se sucedieron multitud de trabajos en los que se incorporó esa denominación como principal novedad del estudio y, del mismo modo, fueron surgiendo revistas, jornadas, congresos, simpo-

² J. Lederberg, es en la actualidad profesor emérito de genética molecular e informática en la Fundación Sackler, de la Universidad Rockefeller, de Nueva York. En 1958 recibió el Premio Nobel por sus estudios sobre estructura genética y función en los microorganismos.

³ CDC (Centro para el Control de las Enfermedades Transmisibles), NIH (Institutos Nacionales de Salud), FDA (Agencia para los Medicamentos y Alimentos) y DOD (Departamento –Ministerio- de Defensa)

sios, mesas redondas, etc. en los que el análisis de estas enfermedades se llevó a cabo de forma conjunta con la descripción de una doctrina nueva y principios para su mejor conocimiento y control. Recientemente, Hamburg y Lederberg (2003) han publicado una actualización de dicha obra con idéntica repercusión, o más, que la primera.

A modo de conclusión, pues, el carácter emergente de un microorganismo puede expresarse mediante (Cuadro 1):

a) su aparición por primera vez, lo que no es fácil de establecer y probablemente es raro (ejemplo la legionelosis)

b) un aumento de la capacidad de difusión apareciendo en zonas diferentes de las que resultaban habituales y afectando a mayores poblaciones (como en el SIDA o la fiebre hemorrágica por el virus ebola) o en poblaciones nuevas (trabajadores en áreas sometidas a cambios ecológicos, por ejemplo en los trabajos de deforestación o reforestación, al exponerse a insectos, animales o ambientes que pueden albergar agentes nuevos o inusuales).

c) un incremento evidente en la patogenicidad en el caso de enfermedades conocidas (ejemplo la gripe)

d) el reconocimiento del carácter infecto-contagioso en enfermedades conocidas pero no vinculadas a agentes infecciosos (como en la enfermedad de Lyme o las úlceras gastroduodenales)

e) dificultades añadidas en la lucha; aparición de resistencias frente a fármacos (en enfermedades nosocomiales por MRS o VRS⁴)

f) nuevos tipos de transmisión, en particular a través de los alimentos (como en la EEB)

Cuadro 1. Resumen de las condiciones que definen el carácter emergente

⁴ MRS: *Staphylococcus aureus* metiliclin resistente; VRS: *Streptococcus vancomicina* resistente

FACTORES RELACIONADOS CON LA EMERGENCIA

Aunque los mecanismos de emergencia no siempre se comprenden con facilidad, cuando se estudian de forma conjunta los agentes, las infecciones y las enfermedades por ellos producidas (es decir, causas y consecuencias), se observan circunstancias asociadas, bien como elementos predisponentes o desencadenantes de la situación. La **convergencia o asociación** de este tipo de factores crean o pueden hacerlo un entorno particular en el que puede surgir la enfermedad y, después, mantenerse. Una de las cuestiones más evidentes en la actualidad es la creciente interacción entre animales (domésticos y silvestres) y el ser humano, que representa un factor crítico y cada vez más importante en la dinámica de las enfermedades emergentes en general y en la transmisión de los agentes de zoonosis en particular. Analizaremos, a continuación cada uno de estos factores que pueden observarse agrupados en la Fig. 2.

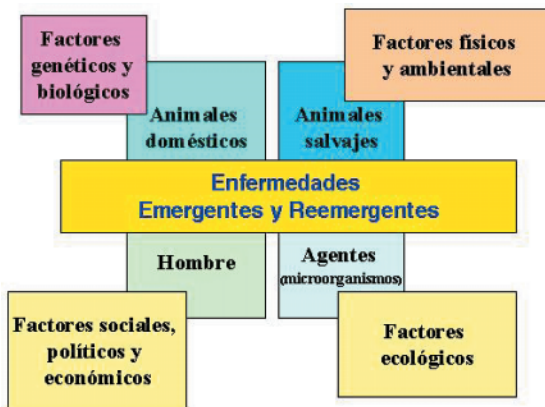


Fig. 2. Un modelo de convergencia para la aparición de enfermedades emergentes y reemergentes (L. J. King. 72ª Sesión OIE, 2004). El centro del modelo representa la convergencia de los factores que conducen a la emergencia de una enfermedad infecciosa.

I. FACTORES GENÉTICOS Y BIOLÓGICOS

1. CAMBIOS EN LOS AGENTES DE LAS ENFERMEDADES

- *Evolución y adaptación microbiana*

Desde el punto de vista científico, tal vez sean estos factores los de más transcendencia en la aparición de las enfermedades emergentes y en su reemergencia. Los microorganismos son sumamente numerosos y diversos, pero solamente una pequeña parte es capaz de **causar enfermedad**. La gran mayoría de los que viven sobre o en el interior de los animales y el hombre o que se encuentran en el medio ambiente, no son patógenos y, por tanto, no causan enfermedades y, sin embargo, son absolutamente vitales para el mantenimiento de los distintos ecosistemas y ciclos biológicos; sin ellos, la vida sería imposible.

Para sobrevivir y con independencia de su carácter patógeno o no, la mayoría de los microorganismos, deben **evolucionar** y **adaptarse** a su lugar de vida habitual, a un nicho ecológico, y **competir** con otros. A este propósito colabora su pequeño tamaño y alta relación superficie-volumen, que facilitan el rápido crecimiento, la capacidad evolutiva y el gran impacto sobre el ambiente. Por otra parte, la adaptación microbiana es muy rápida y se ejerce prácticamente en cualquier ambiente vivo (hospedadores susceptibles) o inerte.

La capacidad evolutiva de los microorganismos es enorme. Continuamente están sometidos a cambios genéticos que les permiten hacer frente o eludir las defensas corporales, infectar células y difundir las enfermedades. Para hacer frente o escapar del sistema inmune por ejemplo, algunos microorganismos poseen la capacidad de desarrollar nuevas variantes antigénicas para enmascarar antígenos de superficie críticos, o de ocultarse en el interior de las células inhibiendo o escabu-

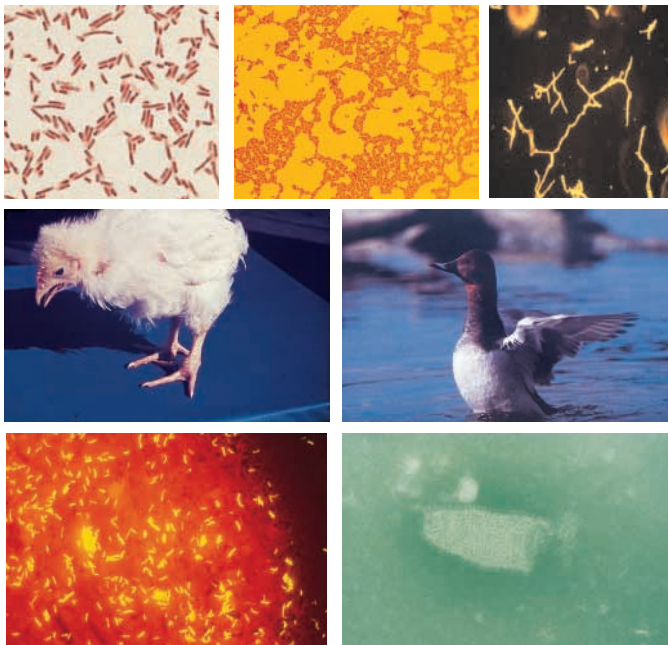


Fig. 3. Algunos ejemplos de microorganismos patógenos, causantes de enfermedades emergentes en los animales y el hombre: *E.coli* 0157:H7 (colitis hemorrágica), *Listeria monocytogenes* (listeriosis), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme (www.punkki.net/numerokuvat/67.html)), influenza o gripe aviar (virus influenza A), *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis), y virus rábico.

lléndose del sistema inmune. Otros se recubren con componentes de superficie que mimetizan otros de los tejidos, lo que permite que el sistema inmune no les reconozca como extraños y que así no active la respuesta. Los microorganismos patógenos poseen capacidad para colonizar tejidos, órganos o sistemas de los animales o el hombre y, para ese fin, han desarrollado o simplemente adquirido mediante incorporación o intercambio, genes o productos que les permite esta función.

Las modernas tecnologías demuestran que la **transferencia horizontal o lateral del ADN** es un suceso común en la naturaleza y que, en la práctica, puede ser la responsable de la emergencia de muchas especies microbianas nuevas. La transferencia puede implicar el intercambio de genes de virulencia (que confieren capacidad patógena) y/o de otros genes que se requieren para adaptarse a un hospedador o un ambiente particular. El intercambio de genes es un mecanismo tan consolidado entre las bacterias que algunas regiones cromosómicas específicas de especie se denominan '**islas de patogenicidad**'. La transferencia de una isla de patogenicidad de una bacteria a otra puede convertir una cepa atenuada en otra patógena y lo contrario.

En definitiva pues, la **capacidad para adaptarse** es un requisito fundamental para el éxito en la **supervivencia evolutiva** de cualquier forma de vida, pero resulta crucial en el caso de los microorganismos patógenos que deben hacer frente a las defensas del hospedador y a la competencia con otros microorganismos de la microbiota.

La adaptación y la evolución hacen uso de distintos mecanismos que revisaremos brevemente.

Mutación.- Todos los tipos de microorganismos sufren mutaciones (cambios en el material genético, ADN), siendo la tasa con la que se producen inversamente proporcional al tamaño de su genoma, lo que en la práctica implica que los virus mueren con más frecuencia que las bacterias, que éstas lo hagan más que los hongos y estos que los protozoos. De modo particular los virus ARN y, especialmente los retrovirus, presentan tasas de mutación muy altas, que les permite adaptarse con rapidez a cualquier cambio en su entorno ambiental⁵, incluyendo la presencia de fármacos, igual que a la presión inmunológica.

⁵ Incluso, muchas bacterias y virus son capaces de 'sentir' los cambios en el medio ambiente y dependiendo de ello, sus genes pueden responder de modo instantáneo regulando ciertos sets de otros genes que permiten al microorganismo adaptarse al nuevo ambiente.

Recombinación.- Supone la integración de material genético extraño en el genoma de un microorganismo. Suele tener lugar en distintas circunstancias, por ej., en la infección múltiple de una célula por bacterias, virus y otros. Existen múltiples ejemplos de este suceso⁶.

Redistribución.- Es un mecanismo que permite una organización nueva del genoma de un virus (por ej., influenza, retrovirus y otros) como consecuencia de la integración errónea de un fragmento del genoma de uno con el/los pertenecientes a otro. La redistribución es, igualmente, un mecanismo de evolución de gran importancia, particularmente cuando se produce la coinfección de una célula por estos microorganismos.

- Desarrollo de resistencias

Las resistencias antimicrobianas frente a un microorganismo patógeno puede representar mayor riesgo para la Salud Pública que la aparición de una enfermedad nueva, habiéndose definido por los expertos como 'el riesgo más importante del siglo XXI'. La resistencia de los microorganismos frente a los antimicrobianos, o de los vectores frente a los pesticidas, constituye un factor crítico en la emergencia de muchas enfermedades infecciosas y se responsabiliza directamente del incremento de la mortalidad y morbilidad de algunas que se han convertido en prácticamente 'intratables', con la particularidad de que muchos genes de resistencia son móviles, es decir, son transposones con capacidad para pasar del cromosoma a un plásmido, de un plásmido a otro plásmido, etc., a lo que se concede mucha importancia práctica.

La resistencia a los antibióticos es casi siempre el resultado de la **presión selectiva**. Mediante estudios genéticos y

⁶ *Escherichia coli* 0157:H7, uno de los patógenos emergentes más reconocidos, parece que evolucionó a partir de un progenitor enteropatógeno que adquirió los genes *stx*, que codifican para las toxinas Shiga o verotoxinas.

bioquímicos se ha podido demostrar que la resistencia obedece a una mutación espontánea en uno de los genes de la bacteria cuya consecuencia es, bien la modificación del objetivo celular del antibiótico (por ej., es el caso de las enzimas necesarias para la síntesis de la pared celular), o la reducción del acceso por disminución del transporte del antibiótico a través de las capas externas de la bacteria.

Cuando se utiliza un antibiótico eficaz, la emergencia de microorganismos resistentes, que tiene lugar siempre, se selecciona a partir de la población inicialmente susceptible. Existen ejemplos en prácticamente todos los grupos microbianos respecto de diversos agentes. Veamos algunos:

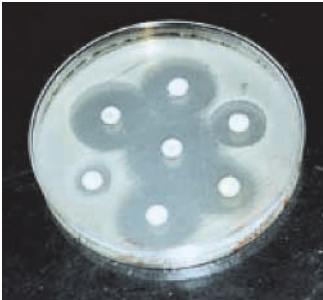


Fig. 4. Resistencia antibiótica. Antibiogramas. Detalles de la inhibición del crecimiento (correio.ff.nl.pt/~aduarte/p_bactprogram.html).

-La mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a la metilicina han desarrollado en la actualidad también resistencias frente a quinolonas. En el caso de estafilococos y enterococos están emergiendo en los últimos años cepas resistentes a la vancomicina.

-*Streptococcus pneumoniae* requiere concentraciones muy altas de penicilina, y algunas cepas son resistentes.

-En *Mycobacterium tuberculosis* han aparecido cepas multirresistentes, incluyendo a la isoniazida y la rifampicina.

-En 1988 fue aislada en el Reino Unido una cepa de *Salmonella enterica* Typhimurium multirresistente (cepa DT 104,

aislada de ganado bovino, resistente a ampicilina, cloramfenicol, estreptomicina, tetraciclinas y sulfamidas) y estable (retiene la resistencia), cuya difusión ha sido espectacular en el ambiente médico, asociándose con tasas de hospitalización dos veces mayores que las de otros serotipos y de letalidad diez veces más altas. En los Estados Unidos es en la actualidad el serotipo más aislado con tasas cercanas al 30% y algo parecido está observándose en otros países europeos y asiáticos. En este mismo año investigadores de la Universidad de Taiwán han aislado una nueva cepa de *Salmonella enterica* Choleraesuis multirresistente, incluyendo resistencias frente a ceftriaxone y ciprofloxacino.

Como es conocido la utilización **masiva** de antibióticos en producción animal, en el tratamiento de infecciones bacterianas de árboles frutales y en la clínica humana y animal, **ha favorecido** la selección de cepas resistentes⁷. El medio hospitalario, por su parte, es particularmente propicio para la difusión de resistencias, hecho que resulta favorecido por la concentración de los enfermos.

- Presión inmunológica

La presión inmunológica manifestada, por ejemplo, mediante las **vacunaciones sistemáticas**, o simplemente como forma de defensa natural a cargo del **sistema inmune**, puede ser el origen de cambios o pérdidas en antígenos críticos para la neutralización del microorganismo, lo que representa una ventaja del patógeno epidemiológicamente útil. Así ocurre por ejemplo en el caso de los virus **influenza**, en los que la redistribución

⁷ Las primeras autorizaciones de antibióticos como aditivos promotores del crecimiento animal incluyeron 13 productos (**Directiva 70/524/CEE**) y aumentó hasta 24 en diciembre de 1998. En la actualidad el Consejo de la UE ha prohibido ya la utilización de la mayoría manteniéndose únicamente de forma temporal 4 (**prohibición a partir de enero de 2006**): **flavofosfolipol, monensina sódica, salinomina sódica y avilamicina**.

de hemaglutininas genera virus de composición antigénica distinta, que escapan a la respuesta inmune. Este mecanismo participa en los cambios del virus de la gripe y, probablemente, participó también en la evolución y adaptación al perro de los **parvovirus felinos**.

2. SUSCEPTIBILIDAD O VULNERABILIDAD DEL HOSPEDADOR

- Situaciones de deterioro de la inmunidad

Como una consecuencia del aumento de la población humana y, paradójicamente, de los adelantos de la ciencia médica, han aparecido nuevas tipologías de hospedadores en los que su sistema inmunológico **se resiente** y como consecuencia resulta **más susceptible** a las enfermedades infecciosas. Se incluyen ancianos y enfermos crónicos (ver más adelante).

- Factores genéticos de la susceptibilidad, dependientes del hospedador

Es un hecho admitido desde antiguo que diferentes **especies** animales reaccionan de distinto modo frente a un microorganismo patógeno y que, dentro de cada una, sus **razas** lo hacen también y, aun dentro de ellas, **cada individuo** lo hace de forma diferente. De la bibliografía pueden obtenerse numerosos ejemplos, como el caso descrito por Lubeck en 1926 en el que con propósitos vacunales y por error se inocularon 249 niños recién nacidos, por la misma vía y con la misma dosis, con bacilos tuberculosos virulentos. Se contabilizaron 76 fallecimientos pero el resto, que sobrevivió, desarrolló lesiones menores, que confirman la diferente resistencia individual.

En algunas enfermedades se ha definido ya un cierto mecanismo genético que se asocia a la susceptibilidad; por ejemplo en la **malaria** los homocigotos a un gen que codifica para

ácido glutámico en la hemoglobina. Igual ocurre en otras como la **EEB**, la **tuberculosis**⁸ o la **fiebre amarilla**.

El **MHC** (Complejo Principal de Histocompatibilidad) es, probablemente, la agrupación de genes más polimórfica del genoma de los animales. Desde que Haldane propuso en 1949 que las enfermedades infecciosas habían representado una fuerza de selección muy importante en la evolución, se ha discutido mucho acerca de los factores que dirigen y mantienen ese extraordinario grado de polimorfismo.

Zinkernagel y Doherty demostraron que la respuesta de los linfocitos T citotóxicos (Tc) a las infecciones víricas estaba restringida por los alelos de clase I del MHC, a partir de lo cual se propuso **que los polimorfismos del MHC estaban dirigidos por la selección natural causada por las enfermedades infecciosas**.

Las dos principales hipótesis para explicar el modo en que los microorganismos patógenos pueden dirigir la diversidad del MHC son, por un lado, la que supone **la ventaja del heterocigoto** (o selección sobredominante) y, por otro, la que supone **la ventaja de los alelos raros**. Doherty y Zinkernagel argumentaron que en una población expuesta a un orden de patógenos **podría tener ventaja** para un individuo el tener la condición de heterocigoto en el loci MHC, ya que ello permitiría una respuesta inmune **más fuerte** que en el caso del homocigoto. La otra hipótesis propone que los individuos **con alelos MHC raros responden mejor a las nuevas variantes de patógenos que se han organizado para evadir los alelos comunes del MHC**. Es posible que **ambos** mecanismos operen **simultáneamente**, aunque datos experimenta-

⁸ Completamente demostrado entre los africanos, determinadas tribus del pacífico y algunas poblaciones de indios americanos, de Canadá; entre los bovinos, se ha mantenido siempre que las razas rústicas son mucho más resistentes a la **tuberculosis** que las razas mejoradas.

les recientes dan más importancia de la **ventaja del heterocigoto** en la resistencia a las enfermedades infecciosas.

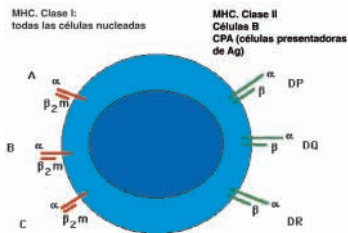


Fig. 5. Peter Doherty veterinario australiano y Rolf Zinkernagel médico suizo, recibieron en 1996 el Premio Nobel por sus estudios sobre la restricción del MHC (las células T, a través de su receptor de antígeno, solo reconocen pequeños péptidos presentados por las células presentadoras en unión de una molécula del MHC de clase I o de clase II)

Aunque el MHC desempeña un papel central en la defensa, **otros muchos factores** son también importantes y pueden ser genéticamente polimórficos, como sucede con el **TNF** (Factor de Necrosis Tumoral). Las reacciones inmunes mediadas por sus receptores son críticas en la patogénesis y control de una amplia variedad de infecciones causadas por bacterias, hongos, virus y protozoos; El TNF- α es producido por los macrófagos y células T y desempeña múltiples funciones en la respuesta inmune, mientras que el TNF- β (linfotóxina) es secretado por las células T CD4⁺ inflamatorias y posee actividad citotóxica directa para algunas células.

Existen todavía otros muchos caminos por los que los factores genéticos influyen la susceptibilidad del hospedador. La susceptibilidad a muchas infecciones víricas depende de la presencia de **receptores específicos para los virus** en la superficie de las células hospedadoras, los cuales están determinados genéticamente.

- Malnutrición y su relación con la susceptibilidad

La desnutrición y la malnutrición⁹ aumentan la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas y parasitarias, interfiriendo claramente en los mecanismos que actúan como barreras defensivas frente a los patógenos. Malnutrición y desnutrición se asocian con la mitad de las muertes de niños; según la OMS, en el año 2000, se estimó que en todo el mundo 150 millones de niños de una edad inferior a cinco años estaban malnutridos. Establecer, en la práctica, la responsabilidad de la malnutrición sobre los problemas de tipo infeccioso o parasitario no es, sin embargo, tarea fácil, pues **su presencia coincide** con un complejo de **circunstancias** entre las que se cuentan, también, **deficiencias higiénicas, problemas socioeconómicos**, etc.

En teoría, **todos los procesos** corporales y las **barreras físicas** que protegen de la invasión microbiana están afectados. La malnutrición posee un efecto negativo sobre la resistencia a las infecciones a través de **numerosos mecanismos**. De forma particular, resaltaremos algunos:

-La falta de **una sola vitamina o de un mineral** (por ejemplo cinz, selenio, hierro, cobre, vitaminas A, C, E, B-6 y ácido fólico) pueden afectar a la respuesta inmune. Por ejemplo, las deficiencias **en vitamina A** incrementan significativamente el riesgo de padecer enfermedades graves y muerte.

-En los animales **intensamente parasitados**, un balance proteínico negativo puede tener un efecto adverso sobre la respuesta inmune (por esta razón la desparasitación es previa a la vacunación). Las **deficiencias en proteínas** repercuten de forma directa en la respuesta inmune de base celular. En niños con deficiencias proteicas existe mayor susceptibilidad al

⁹ Por desnutrición se entiende, simplemente, una alimentación insuficiente, mientras que malnutrición supone una alimentación suficiente o insuficiente, pero desequilibrada en proteínas, energía y micronutrientes

sarampión. También se ha demostrado susceptibilidad elevada en el herpes y en diversas infecciones bacterianas (*Pneumocistis carinii*, tuberculosis y otras).

Las deficiencias nutritivas graves interfieren en la producción de **anticuerpos**, en la **respuesta de base celular** y en la actividad de **macrófagos**, **PMN** (polimorfonucleares neutrófilos) y **otras células**.

La malnutrición es especialmente grave en el periodo que sigue a **la lactación** (el destete, en los animales). Curiosamente, pueden producirse deficiencias nutritivas sin problemas de falta de alimento, como consecuencia de un **sobrecrecimiento microbiano** en la porción proximal del intestino delgado.

- Hormonas, edad y sexo en su relación con la susceptibilidad a las enfermedades

Como es sabido, las **hormonas** regulan funciones fisiológicas. La **tirosina**, los **esteroides** y los **estrógenos** se han relacionado con la resistencia a enfermedades infecciosas o parasitarias.

Los **corticosteroides** son particularmente relevantes. Las dosis bajas estimulan la respuesta inmune, mientras que las dosis altas, igual que la **testosterona** o la **progesterona**, son inmunosupresoras. Los corticosteroides son piezas clave en la respuesta al estrés y en la infección. Cuando aumenta su producción como consecuencia del estrés, se producen situaciones transitorias inmunosupresoras que facilitan la aparición de problemas clínicos ligados a bacterias o de virus, como sucede en el ganado bovino en la "fiebre del transporte", en la que se implica *M. haemolytica*, los problemas clínicos de salmonelosis en los caballos ligados a prácticas semejantes, o la eliminación fecal entre portadores asintomáticos de salmonelas (aves, cerdos, terneros,...) durante el transporte al matadero o como consecuencia de cambios en el manejo.

Respecto de **la edad**, con carácter general, la susceptibilidad a las enfermedades es mayor en las edades extremas,

tanto en el hombre como en los animales. La inmadurez inmunológica hace a los recién nacidos particularmente susceptibles. En el hombre, como en los animales explotados en régimen intensivo, las infecciones más comunes en la infancia son las respiratorias y las gastroentéricas.

En relación con **el sexo**, se piensa que la superior mortalidad de los machos (al menos, en el caso de los humanos) quizás represente una susceptibilidad ligeramente superior a las enfermedades infecciosas. Entre la población humana, por ejemplo, las mujeres son más susceptibles a la tuberculosis, aunque entre los ancianos la situación es la contraria, similar a lo que ocurre con la hepatitis infecciosa. En relación con este aspecto, parece que las hormonas son importantes, debido a su influencia (al menos en parte) sobre el sistema inmune. Los estrógenos influyen en la diferenciación, maduración y migración de los linfocitos, en la actividad de las células NK y en la fagocitosis por los macrófagos.

- Otros factores relacionados con la susceptibilidad a las infecciones

Factores químicos inespecíficos. Constituyen poderosos instrumentos de prevención de la infección y por tanto condicionantes de la susceptibilidad o resistencia a ella. Se cuentan distintos compuestos como enzimas, proteínas y péptidos, complejos férricos, aminas básicas, ácidos grasos libres, el complemento sanguíneo, los radicales libres y los interferones. Actúan tanto local como sistémicamente y complementan la acción de otros sistemas. Revisaremos, brevemente, alguno.

Moléculas fijadoras de hierro: El nivel de hierro en tejidos y líquidos es un factor limitante para la supervivencia y crecimiento microbianos. Aunque solo se requiere en pequeñísimas concentraciones de entre 10^{-8} y 10^{-10} M, en los ambientes del hospedador la mayoría de este elemento está asociado a proteínas transportadoras y solo una proporción muy pequeña (10^{-18}

M) está en forma de hierro libre¹⁰. En consecuencia, pues, el hospedador se opone a la infección reduciendo la cantidad de hierro libre y formando complejos de este elemento con proteínas orgánicas del suero (transferrina sérica) o leche (lactoferrina), aunque también pueden encontrarse en cantidades menores, en otras secreciones y compuestos (hemina, hemoglobina y ferritina). En la competencia por el hierro, las bacterias han desarrollado distinto tipo de sistemas capaces de captar tales complejos y separar de ellos el hierro que necesitan. Los sideróforos¹¹ son compuestos de bajo peso molecular y elevada afinidad por el Fe^{3+} que adquieren este elemento a partir de los complejos o de los compuestos orgánicos o inorgánicos. Los complejos Fe^{3+} -sideróforo se captan por receptores específicos de la membrana externa y son transportados al citoplasma donde el Fe^{3+} se libera mediante la reducción a Fe^{2+} , dirigiéndose a su destino, mientras que el sideróforo libre se almacena o se reexporta al exterior, reciclándose. Otros microorganismos han evolucionado hacia la expresión de “Proteínas receptoras de transferrina” o Tbp (*Transferrin binding protein*), bien conocidas en algunos patógenos humanos y animales, como por ejemplo en *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* o *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Haemophilus parasuis* (entre otros), cuyo estudio ha centrado en los últimos años gran cantidad de investigaciones, pues su interés en la patogénesis no es menor que el que despiertan desde el punto de vista diagnóstico e inmune.

Fagocitosis. La fagocitosis supone la ingestión y destrucción de los microorganismos llevada a cabo por células especializa-

¹⁰ En ambientes anaerobios, el hierro predomina como Fe^{2+} mientras que en los aerobios lo hace como Fe^{3+} . El primero es soluble, mientras que el segundo forma hidróxidos insolubles, escasamente accesible a los microorganismos, lo que limita aún más su utilidad para ellos.

¹¹ *Escherichia coli*, por ejemplo, produce distintos sideróforos como la aerobactina y la enterobactina. Otras especies producen otros tipos, como hidroxamatos, ferrioxaminas y catecoles.

das denominadas fagocitos, principalmente PMN (neutrófilos) y macrófagos. Cronológicamente, los PMN circulantes son los que primero actúan y los macrófagos de los tejidos lo hacen después, en las fases finales de la defensa. Unos y otros reconocen a los microorganismos mediante distintos **receptores** que estimulan su migración al sitio de infección y promueven la fagocitosis. A través de los receptores reconocen péptidos cortos que contienen residuos de N-formilmetionil lo que supone, en la práctica, la capacidad para reconocer cualquier tipo de proteína bacteriana¹². También se expresan otros receptores de la misma naturaleza para IL-8 y otras citocinas, para el C5a del complemento y para mediadores lipídicos de la inflamación, como el factor activador de las plaquetas, la prostaglandina E y el leucotrieno B4 (LTB4). Cuando los receptores se unen a sus ligandos (los productos microbianos y las citocinas), se induce la migración celular desde la sangre al sitio de infección y se producen sustancias microbicidas mediante la activación del sistema del “estallido respiratorio”.

En los **macrófagos** se conocen tres clases de receptores capaces de unirse a los microorganismos para su fagocitosis; los receptores de manosa se unen a los extremos de las glucoproteínas y glucolípidos de las paredes microbianas; los receptores “depuradores” se unen a lipoproteínas. Finalmente, diversas integrinas también pueden unirse a los microorganismos para su fagocitosis. También expresan receptores para la Fc de las inmunoglobulinas cuando recubren los microorganismos favoreciendo la fagocitosis.

Durante la fagocitosis, los PMN y los macrófagos ingieren los microorganismos al interior de vesículas fagosómicas, donde son destruidos al producirse la unión a lisosomas (fagolisosomas) que vierten enzimas hidrolíticas y proteolíticas. Cuando

¹² Todas las proteínas bacterianas y algunas proteínas de mamíferos (las que se sintetizan en las mitocondrias) se inician con el grupo N-formilmetionil.

los PMN y los macrófagos se activan (macrófagos armados) resultan microbicidas fuertes, pudiendo incluso lesionar los tejidos del hospedador (producción de abscesos), debido a la producción de intermediarios reactivos de oxígeno, óxido nítrico y enzimas lisosómicas.

En la práctica, pues, la mayoría de las bacterias son destruidas por los fagocitos, como consecuencia de la fagocitosis.

Complemento. El sistema del complemento puede activarse por la denominada “vía alternativa”¹³, mediante el reconocimiento directo de determinadas estructuras de la membrana externa de los microorganismos. El resultado es la formación de complejos de proteasas que producen poros en la pared celular de las bacterias¹⁴ y conducen a su lisis. Los productos de degradación actúan como opsoninas y promueven la fagocitosis microbiana, potenciando el efecto destructor del sistema. Del papel que desempeña la vía alternativa en la resistencia a las enfermedades producidas por microorganismos es buena prueba que cuando se producen déficits en alguno de los factores de la misma, como la properdina o el factor D, se produce un aumento de la susceptibilidad a infecciones por bacterias piógenas. El déficit en C3 se asocia a una susceptibilidad particular a infecciones piógenas graves, incluso mortales.

Microbiota. Interferencia bacteriana. Se pone de manifiesto especialmente **en la piel** por parte de los microorganismos propios, que producen lípidos cutáneos antibacterianos que se oponen a la colonización de *S. aureus* y *Streptococcus pyogenes*. En **el intestino**, la microbiota anaerobia produce ácidos grasos que interfieren con el crecimiento y colonización de salmonelas o shigelas, además de que activan ácidos biliares que resultan muy efectivos frente a muchos Gram positivos.

¹³ Se denomina “vía alternativa” en clara referencia a la “vía clásica”, que se descubrió primero, aunque la primera es más antigua filogenéticamente.

¹⁴ Mediante la formación de un complejo C_{5b}-C₆-C₇-C₈-C₉.

Inmunidad específica. La respuesta inmune específica, adquirida frente a los microorganismos, evoluciona a partir de cuatro mecanismos básicos: a) la **neutralización** por anticuerpos, que tiene lugar en el caso de producción de toxinas o de enzimas; b) la **citotoxicidad celular** dependiente de anticuerpo, que se dirige tanto frente a bacterias extracelulares como frente a células infectadas, en la colaboración de anticuerpos específicos y complemento; c) la **fagocitosis** facilitada por la opsonización por anticuerpos y fragmentos de la activación del sistema del complemento y d) la **fagocitosis y destrucción** por macrófagos activados (o armados).

- Patógenos específicos y de multihospedadores. La barrera

Las enseñanzas derivadas de la encefalopatía espongiiforme bovina y su variante humana, la forma atípica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) han activado la alarma acerca de la potencialidad de muchos patógenos para abandonar sus hospedadores naturales y producir enfermedad en otros nuevos y la curiosidad y estudio por cuanto se refiere a la distinta capacidad de los patógenos por producir enfermedad en un único hospedador o en múltiples hospedadores. La práctica enseña que no se trata, ni mucho menos, del único caso conocido pues el virus del SIDA, por poner un ejemplo, que es originario de los simios, mantiene la misma circunstancia. El moquillo canino está causado por un morbillivirus y de forma habitual solo afecta a los perros y otros cánidos como zorros, lobos y mapaches, no siendo infeccioso para los félicos; sin embargo, en 1995 se produjo un brote de moquillo en el parque del Serengeti, en Sudáfrica, en el que estuvieron implicados leones que se comportaban de forma extraña, manifestaban ataxia y morían. Otros ejemplos son igual de interesantes, como el de las poblaciones de pinzones de la costa este de los Estados Unidos, que desde 1994 han sido afectadas por *Mycoplasma gallisepticum* o el de numerosas enfermedades nuevas, emergidas en Australia como resultado del movimiento

de virus endémicos hacia especies nuevas (el caso de los virus Hendra, Nipah o de los lysavirus ABL), igual que sucede con la influenza o gripe aviar.

La **mayoría** de los patógenos, microorganismos o parásitos **infectan a más de una especie hospedadora**. Algunos autores han estimado que hasta un 60% de los microorganismos patógenos que causan enfermedades humanas, comparten otros hospedadores animales (son, por tanto, agentes de zoonosis) e incluso que la cifra de patógenos animales con capacidad para infectar varias especies (no el hombre) podría elevarse hasta el 80% del total, como es el caso de 57 de las 70 enfermedades de más importancia internacional reconocidas por la OIE¹⁵, entre las que se incluyen problemas tan importantes como la peste bovina o la fiebre aftosa. Existen casos tan llamativos como los de los virus influenza o de la rabia que no solo son capaces de infectar distintas especies sino que lo hacen sobre diferentes órdenes o clases.

Las **ventajas** de la falta de especificidad sobre la especialización no se comprenden bien. Se ha sugerido que la evolución favorece la especialización, especialmente en el caso de los patógenos, porque sobre ellos se aplica la presión selectiva para coevolucionar con sus hospedadores, pero paradójicamente, **solo una minoría de patógenos son especializados**. Por esta razón debe entenderse que la capacidad de un agente patógeno para llevar a cabo un 'salto interespecífico' es **fruto de la adaptación** y como tal supone una **ventaja** que cuenta favorablemente en la supervivencia.

Los **factores** que capacitan para infectar múltiples hospedadores, es decir, para superar la 'barrera de especie', tampoco se conocen bien. Por un lado se considera que en algunos patógenos esta capacidad se debe a la existencia de ge-

¹⁵ OIE: Oficina Internacional de Epizootias. Organización Mundial de la Sanidad Animal.

nes que codifican **variantes de glucoproteínas de membrana que actúan como receptores de diferente afinidad para las transferrinas** de mamíferos o bien, más comúnmente, que algunos patógenos producen **muchas variantes genéticas diferentes, algunas de las cuales se asocian con diferentes especies**, como ocurre por ejemplo en el caso de la rabia.

La **capacidad de adaptación de hospedador**, en cualquier caso, está unida a y limitada por **la variabilidad genética del patógeno**. Las poblaciones de patógenos con múltiples hospedadores se caracterizan por **una diversidad genética muy alta** que facilita la evasión de la respuesta inmune. Para generar esta diversidad se ha propuesto una variedad de mecanismos que afectan potencialmente a **todos los genes** implicados en **todos los aspectos de la interacción** patógeno-hospedador. Según esto, los patógenos con **tasas de mutación más altas** deben producir **más variantes genéticas** y ser, por tanto, más generalistas, es decir, capacitados para infectar varios o numerosos hospedadores. Así ocurre en los **virus ARN** que tienen una tasa de mutación por replicación del genoma 300 veces más alta de la de los virus ADN (lo que quiere decir, en la práctica, que entre los patógenos que infectan al hombre, **los virus ARN son más zoonóticos que los virus ADN**).

La **vía de transmisión** de los patógenos también se relaciona con las oportunidades para infectar múltiples hospedadores. Algunas rutas, como la transmisión sexual o *in utero*, proporcionan oportunidades **muy limitadas** para infectar otras especies, mientras que otras como la transmisión indirecta que implica una alta contaminación del ambiente, proporciona **muchas oportunidades**. En los patógenos que se transmiten por vectores, es el propio vector el que determina si existen o no oportunidades para la transmisión interespecífica. Entre los patógenos humanos, los que se transmiten por contacto **directo** presentan **menos** tendencia a producir **zoonosis** que los que lo hacen de forma **indirecta** y a través de **vectores**.

Así pues, existen ventajas y desventajas evolutivas del generalismo y la especialización de hospedadores y el rango estará determinado por un **delicado equilibrio** entre el poder de la presión selectiva en ambas direcciones. El resultado es que el patógeno **puede cambiar rápidamente de una estrategia a otra** en diferentes etapas de su historia evolutiva y que, incluso entre patógenos estrechamente relacionados, pueden haber diferentes tamaños en el rango de hospedadores.

Es más que probable que el **salto interespecífico** de los microorganismos emergentes **continúe** siendo en el futuro un problema grave que permita la aparición de nuevas enfermedades, tanto entre los animales como en el hombre. Los saltos interespecíficos son una posibilidad que se ejecuta **constantemente en la naturaleza**; de hecho, muchas de las enfermedades que se definen como nuevas no son otra cosa que **el resultado de un salto interespecífico** desde un hospedador adaptado a un hospedador nuevo. A este respecto, el incremento de la popularidad de los **animales exóticos** (iguanas, llamas, etc.) como mascotas de compañía, garantiza la proximidad con el hombre de especies, en principio, incompatibles desde el punto de vista evolutivo. Del mismo modo, los **zoológicos y los parques de juegos** con animales son terrenos abonados para la aparición de nuevas enfermedades. Finalmente, los **xenotransplantes** han producido ríos de tinta en los últimos años, como eventuales orígenes de caminos nuevos para el pase de enfermedades al hombre, procedentes de donantes animales.

II. CAMBIOS EN EL MEDIO AMBIENTE

1. CAMBIOS EN EL CLIMA Y EL TIEMPO CLIMATOLÓGICO

El entorno o ambiente, entendido en términos físicos, influye en la emergencia de las enfermedades infecciosas. Debe tenerse en cuenta que la humedad, el frío y la materia orgánica, son aliados de los microorganismos patógenos y, lo

contrario, respecto de la radiación ultravioleta del sol, la temperatura elevada o la falta de materia orgánica. Los cambios ambientales pueden influir en las defensas de los hospedadores, en los vectores, en los microorganismos y en el hábitat; indirectamente el clima también puede influir por sus efectos ecológicos y sobre el comportamiento del hombre y los animales. Todos estos son aspectos que **condicionan la epidemiología** de las enfermedades, porque influyen sobre su **dinámica de expresión** al hacerlo en las **interacciones** que se suceden entre vectores, reservorios, microorganismos, animales y humanos, todos los actores que participan en las enfermedades.

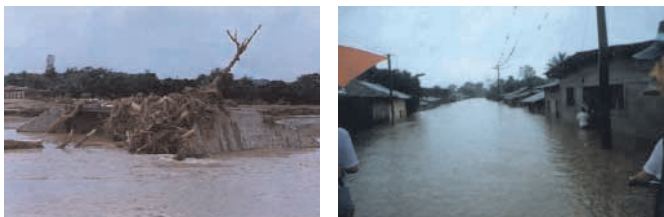


Fig. 6. Fenómenos naturales como 'El Niño' o'la Niña', debidos al calentamiento del agua, son responsables de ciclos de inundaciones y sequías, huracanes y otros fenómenos. Imágenes del huracán Mitch en Nicaragua, en 1998 (www.ms.dk/Kampagner/Old/mitch/gallery3.htm)

El clima y el tiempo climatológico han recibido mucha atención en los últimos tiempos. El clima repercute a través de sus efectos en la replicación y el movimiento de los vectores y de los patógenos y también repercute sobre la ecología y el comportamiento humano. Para ser transportados desde un hospedador a otro, muchos microorganismos necesitan ser vehiculados de forma pasiva a través del aire o del agua.

Son numerosos los ejemplos que han propiciado las alteraciones climáticas en la aparición de procesos nuevos. **En el caso del hombre** son conocidas las correlaciones entre enfermedades como la criptosporidiosis, el síndrome pulmonar

por hantavirus, las fiebres hemorrágicas, el cólera, los problemas entéricos por *Vibrio parahaemolyticus*, la malaria o el dengue, y los patrones climáticos motivados por fenómenos como “El Niño” o “La Niña” y la oscilación austral, que producen cambios en las pautas pluviométricas y las sequías, lo que a la vez influye en las poblaciones de vectores (tanto las poblaciones de roedores como los invertebrados son muy sensibles a los cambios climáticos) y en los hospedadores y, consecuentemente, en las enfermedades.



Fig. 7. Sequías, incendios, disminución de masas forestales, etc., que promueven cambios en la emergencia de enfermedades como la chytridomicosis de la rana (www.vet.uga.edu/ivcvm/2000/Daszak/Daszak.htm) o la peste equina (www.vet.uga.edu/.../ENG/Modes/definition03.htm; www.atmosphere.mpg.de/enid/1sd.html)

En el caso de los animales son conocidos también fenómenos similares, como sucede en los ciclos de peste equina africana que se repiten cada 10-15 años en Sudáfrica. Algunos ejemplos más se refieren a zoonosis de gran interés como la leptospirosis o la fiebre del valle del Rift, que son causadas por patógenos muy sensibles a los cambios climáticos y meteorológicos. Una enfermedad fúngica de descripción reciente,

la chytridiomicosis cutánea, es la causa de una gran mortalidad de anfibios (ranas), ligada a la disminución de las masas forestales en América del Sur, que lleva consigo una declinación de las épocas de lluvia y de su propio nivel pluviométrico.

En Norteamérica las poblaciones de aves acuáticas han sido testigo de brotes espectaculares de enfermedades infecciosas, como la enfermedad de Newcastle en el norte de Canadá y en la zona de los Grandes Lagos, el cólera aviar en la zona del lago Chesapeake y la peste de los patos en Texas y California. En España, se han producido brotes importantes, pero menos numerosos, en distintos humedales, en los que se han incriminado enterococos. Se ha señalado la sequía estival como desencadenante de estos procesos.

El efecto invernadero y el cambio climático.- En los últimos años ha habido un claro consenso mundial respecto del calentamiento del planeta, consecuencia del efecto invernadero. Con toda probabilidad parece que en este siglo la Tierra estará **entre 1 y 4°C más caliente** que en el pasado¹⁶, lo que implicará diversidad de efectos a medio y largo plazo incluyendo, por ejemplo, **cambios en la distribución de vectores** (como los mosquitos *Aedes* y *Anopheles*, que serán capaces de alcanzar áreas previamente inhóspitas para ellos o el aumento del número de caracoles o el de otros insectos o artrópodos) que supondrá, inevitablemente, el **incremento de las enfermedades que difunden** (como la malaria, o el dengue, la leishmaniosis, las infecciones por arbovirus, filariosis, tripanosomiasis, esquistosomiasis, etc).

El **CO₂** es, sin duda, el principal gas que produce efecto invernadero, pero no el único. El **metano** puede ser, igualmente, muy importante en el futuro próximo, con la particularidad de que atrapa el calor en forma más eficaz que el anterior y que

¹⁶ Según algunos estudios se calcula que para el 2100 la temperatura de la Tierra se habrá incrementado entre 1,4 y 5,8°C.

sus fuentes son mucho más difíciles de controlar, pues van desde cenagales pantanosos, marismas y humedales a minas de carbón o plantas de extracción de aceite o de gas, arrozales, termitas y el tracto intestinal de los rumiantes, particularmente, del ganado bovino.

La malaria y el dengue, ambas transmitidas por mosquitos, tal vez sean dos de los mejores ejemplos en los que el calentamiento del planeta ha de influir en una difusión alarmante, que también contribuirá al incremento de otras enfermedades transmitidas por el agua o por otros organismos, como el caso de la fiebre amarilla, el cólera o la criptosporidiosis.

Es previsible que en un mundo más caliente **se alternen periódicamente inundaciones y sequías** en mayor grado que en la actualidad y ello supondrá el **desplazamiento** obligado de muchos miles de seres, reduciéndose a la par la capacidad para producir alimentos suficientes lo que, inevitablemente ha de repercutir sobre la nutrición, con lo que tendremos poblaciones más vulnerables a las enfermedades. Según una información reciente, facilitada por expertos de la Universidad de las Naciones Unidas, en menos de 50 años el calentamiento global de la Tierra causará **un aumento del nivel de los mares, deforestación e inundaciones** que afectarán de forma directa a unos 2.000 millones de seres¹⁷, aunque los mismos expertos han advertido que si se toman medidas y se mejoran los sistemas de pronóstico meteorológico, la situación aún puede revertirse.

¹⁷ El informe señala que el uso no sostenido e irracional de la Tierra han agravado una situación que originará un mundo más húmedo y caliente en el que. Se calcula que la región más afectada será Asia en la que ya en las últimas décadas, una media de 400 millones de personas han recibido el impacto de las inundaciones. En regiones industrializadas como Europa las inundaciones causaron en 2002 un centenar de muertes y afectaron a 450.000 personas. En EE.UU., fallecieron 50 personas solo por el desbordamiento del río Missisipi en 1993, con una media estimada de 25 fallecimientos al año desde 1980. (Ambiente y Seguridad Humana. Universidad de las Naciones Unidas. 2004).

2. LAS GRANDES CONSTRUCCIONES Y SU REPERCUSIÓN EN LA EMERGENCIA DE ENFERMEDADES

A medida que el tamaño de la población humana se incrementa, también lo hacen las necesidades de **agua para el riego** y, consecuentemente, la de **construcción de pantanos**. Los cambios ambientales que resultan de su construcción o de la división del agua mediante canalización e irrigación, han sido implicados en la reemergencia de enfermedades infecciosas transmitidas por mosquitos y otros artrópodos vectores. Por ejemplo, la incidencia de encefalitis B Japonesa que produce más de 7.000 fallecimientos en Asia, se relaciona estrechamente con el incremento de los mosquitos como consecuencia de los campos inundados de agua para el cultivo de arroz. Los brotes de fiebre del valle del Rift en Africa se asocian, también, con el incremento de los mosquitos debido a los pantanos, así como después de periodos de lluvias abundantes. Los pantanos no solo producen cambios en el clima puntual de la zona de asentamiento sino que están descritos, también, cambios en la ecología de las mismas.



Fig. 8. La necesidad de agua para el abastecimiento humano, animal y los riegos ha obligado a incrementar drásticamente el número de pantanos en el mundo y su envergadura. En la imagen, detalles del embalse de Riaño (León), la presa que se construye en China (Tres Gargantas) de más de 185 m de altura, y el de GlenCanyon en USA, lo que supone importantes cambios en el ambiente que exigen pormenorizados estudios de impacto ambiental previos y medidas correctoras ([www.eng.ucalgary.ca/ CSCS-Students/structural_...](http://www.eng.ucalgary.ca/CSCS-Students/structural_...))

El problema es, sin duda, importante. Según datos de diversas procedencias, en 1950 existían aproximadamente 5.000 pantanos en todo el mundo, de una altura superior a los 10 m. En la actualidad, se contabilizan hasta casi 40.000 y muchos más están en construcción, de los que más de la mitad tendrán una altura superior a 30 m.

Tradicionalmente, se asocian a la construcción de embalses de agua dos infecciones parasitarias, la malaria y la esquistosomiasis, además del incremento de otras como onchocercosis, dracunculosis, filariosis y, en el caso de contaminaciones fecales masivas, enfermedades entéricas de origen bacteriano o vírico. Además, otras construcciones también influyen en la aparición de enfermedades o en su reemergencia. Es el caso de las **grandes vías de comunicación** (autopistas o vías férreas, etc.), cuando atraviesan masas compactas de los principales sistemas arbóreos del planeta, irrumpiendo en regiones que constituyen ecosistemas cerrados, a los que modifican, poniendo en contacto hospedadores nuevos con microorganismos adaptados a reservorios milenarios.

III. FACTORES ECOLÓGICOS

CAMBIOS EN LOS ECOSISTEMAS

En el ambiente físico en el que viven los agentes de las enfermedades infecciosas, todos sus componentes vivos, incluyendo plantas y animales, influyen en la emergencia de enfermedades. Incluso cambios mínimos como puede ser la puesta en práctica de una nueva técnica agrícola o ganadera puede confrontar los patógenos con el nuevo ambiente y alterar significativamente los patrones de transmisión de las enfermedades infecciosas.

En general, **los ambientes alterados** por los cambios en el clima y otras causas, poseen **una enorme influencia** sobre los sistemas de transmisión y la transmisión misma de los microorganismos, se trate de la transmisión por el agua, el aire, los alimentos o los vectores (incluyendo los reservorios), mo-

dificando y, a la vez, determinando el potencial epidémico de muchas enfermedades emergentes, incluyendo zoonosis.

- Ecología de los vectores. Cambios que tienen origen en los vectores

Hace ya más de un siglo que se conoce la participación de los artrópodos en la transmisión de enfermedades bacterianas y víricas o parasitarias. En el hombre, las enfermedades transmitidas por vectores han producido más muertes que cualquier otra causa, incluso conjuntamente, siendo origen de retrasos en el desarrollo de pueblos enteros, en especial en África y en otras zonas tropicales. Enfermedades como la peste, la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, la fiebre amarilla o el tifus, por ejemplo, han formado parte (y algunas lo siguen haciendo aún) de la historia de muchas naciones. Los programas de prevención y control se han basado en la eliminación de los artrópodos mediante la distribución de insecticidas químicos, lo que se logró en muchos casos a partir de los años 50.

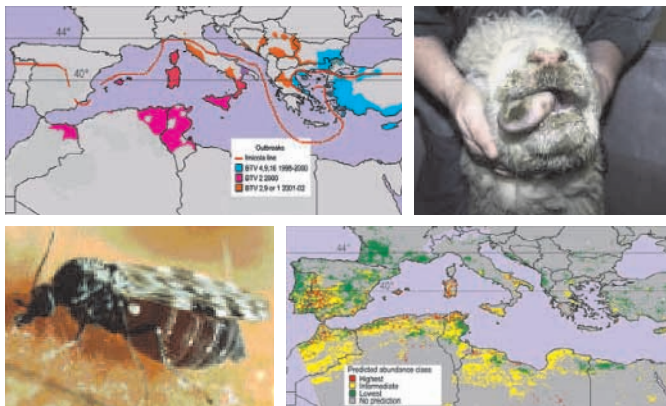


Fig. 9. Comparación de la línea de distribución de la lengua azul ovina en los últimos años y progresión condicionada a la presencia del vector *Culicoides* ([www.cherrybyte.org/.../ bluet/bluet%20full.html](http://www.cherrybyte.org/.../bluet/bluet%20full.html))

Cada año enferman en todo el mundo millones de seres como consecuencia de las enfermedades transmitidas por mosquitos y artrópodos afines. A partir de los años 70 algunas de estas enfermedades han reemergido, intensificándose con gran morbilidad y, en algunos casos, mortalidad. Aunque las razones que explican estos cambios son complejas, se considera que la **pérdida de infraestructura de salud pública**, incluyendo cambios en la política sanitaria motivados por fallos en la **financiación** y en los **insecticidas** (asociado al desarrollo de resistencias), pueden considerarse razones importantes. No pueden olvidarse, tampoco, los **cambios demográficos y sociales**, en especial, en lo que se refiere a la **higiene** deficiente, **miseria** y **hacinamiento**. Algunas **prácticas agrícolas** y la **deforestación** de grandes masas arbóreas han contribuido decisivamente a la emergencia o reemergencia de estas enfermedades. De las diez enfermedades objeto de programas especiales de control por la OMS, siete poseen vectores artrópodos y algunas como el dengue, la fiebre amarilla o la malaria, que en el pasado fueron controladas, están reemergiendo en muchas áreas/zonas.

En los años 90, se describieron epidemias de numerosas enfermedades transmitidas por vectores, incluyendo tanto las producidas por **parásitos** (malaria, leishmaniosis y tripanosomiasis africana) como **bacterianas** (tularemia, fiebre transmitida por garrapatas, ehrlichiosis, enfermedad de Lyme, peste y tífus) y **víricas** (encefalitis de California, fiebre chikungunya, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, dengue, encefalitis equina del este, encefalitis japonesa, fiebre de la selva de Kyassanur, fiebre mayaro, encefalitis del valle Murray, fiebre oropuche, fiebre del valle del Rift, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas, encefalitis equina venezolana, enfermedad de Wesselsbron, encefalitis equina del oeste, fiebre amarilla..). Por su distribución mundial, la **malaria** es la más importante de todas, una auténtica peste que afecta zonas tropicales y que origina entre 1,5 y 2 millones de falleci-

mientos anuales, pero los más numerosos son, sin duda alguna, los **arbovirus**. Se ha señalado que más de 2.500 millones de seres están sometidos al riesgo de infección por el virus dengue, estimándose 100 millones de casos anuales, observándose en los últimos años un rápido incremento en los trópicos. La fiebre amarilla, ha reemergido igualmente en estos años en regiones de África y Sudamérica, con el riesgo de reintroducción en áreas urbanas infectadas de *Aedes aegypti*, el principal vector, también, de la fiebre hemorrágica dengue.

Entre las **enfermedades parasitarias**, los casos de la malaria, filariosis, onchocercosis, tripanosomiasis y leishmaniosis siguen representando riesgos principales para el hombre. En el caso de la filariosis, se estima que más de 120 millones de personas sufren de filariosis linfática. Sobre la leishmaniosis se dan más de 10 millones de enfermos y entre 50.000 y 100.000 fallecimientos por leishmaniosis visceral solo en la India. En Sudamérica se calculan 20 millones de enfermos de la enfermedad de Chagas y en África, como consecuencia de la tripanosomiasis se calcula una población en riesgo de 45 millones y se responsabiliza de la imposibilidad de cría de ganado en una gran región con reemergencia en el Este.

La mayoría de estas enfermedades son **zoonosis**, pero además existen **otras específicas de los animales** de enorme interés económico, como la peste porcina africana, la peste equina, la mixomatosis o la lengua azul, en las que el patrón de distribución geográfica aumenta a medida que lo hace la difusión de sus vectores.

En general, **los cambios en la ecología y el medio ambiente** resultan críticos para la transmisión y persistencia de los agentes transmitidos por vectores. Los cambios ecológicos pueden incrementar el riesgo de infección alterando el modo de exposición o cambiando parámetros como su distribución, abundancia, longevidad, actividad y asociaciones. La abundancia de mosquitos se asocia con las estaciones lluviosas

puesto que las fases juveniles se desarrollan en ambientes acuáticos, como ocurre en la transmisión de la fiebre del dengue, casi siempre ligada a épocas de lluvia en las que se reproduce bien *Aedes aegypti*; por el contrario, la transmisión de otras enfermedades como la encefalitis de San Luis puede ser incluso más elevada en épocas secas después de periodos de lluvia porque su vector principal, el *Culex quinquefasciatus* prefiere las aguas estancadas, con abundancia de materia orgánica.



Fig. 10. Malaria (www.el-mundo.es/.../malaria.html) y enfermedad de Lyme (www.elmedico.net/Imagenes/fotos.htm), dos ejemplos de enfermedades transmitidas por vectores y condicionadas en su distribución a los cambios climáticos

-Abundancia y distribución de reservorios

Una estimación reciente ha calculado que el 75% de las infecciones emergentes son zoonosis lo que supone la existencia de animales en la cadena epidemiológica. Aunque en muchos casos se conoce la fuente de infección y los mecanismos de transmisión al hombre y a otros animales, en otros tal situación se desconoce. **Roedores y artrópodos** pueden considerarse **reservorios permanentes** de muchos patógenos para el hombre y animales, en particular de aquellos casos que responden a las enfermedades emergentes y reemergentes.

Las enfermedades víricas en cuya transmisión intervienen roedores son difíciles de controlar y/o erradicar, razón por la que continúan emergiendo; es el caso del síndrome pulmonar por hantavirus, de la fiebre Guanarito y otras, cuyas altas tasas de mortalidad generan siempre grave preocupación médica, científica y técnica, además de la consiguiente alarma so-

cial. Es previsible que este tipo de enfermedades continúen incrementando su incidencia en muchas áreas del mundo.



Fig. 11.- Roedores (: [www.proyectogeo.com/ shop/index.asp](http://www.proyectogeo.com/shop/index.asp)) y artrópodos (:[www.laphund.nu/ festing.htm](http://www.laphund.nu/festing.htm)) son vectores y reservorios permanentes de todo tipo de agentes de enfermedades emergentes. Detalles.

Los cambios en las **condiciones ecológicas y el medio ambiente** determinan el potencial epidémico de patógenos transmitidos desde reservorios animales, como sucede en el caso de arnavirus como el virus Junin, el virus Machupo o el virus de la fiebre de Lassa, en todos los cuales el contagio tiene lugar por el contacto con orina, heces o tejidos de roedores, por lo que la **densidad** de estos constituye un factor crítico y cuando alcanza un cierto nivel se produce la explosión de un brote de enfermedad humana. Por esta razón, las causas que influyen en el aumento de las poblaciones de reservorios vectores se relacionan directamente con la emergencia de enfermedades; es el caso de la abundancia de predadores, la disponibilidad de alimento (que depende de condiciones ambientales y prácticas agrícolas, etc.), etc. Otros ejemplos similares incluyen los hantavirus; el reservorio del virus Sin Nombre (uno de los hantavirus identificados en los brotes del síndrome pulmonar) es el ratón de campo *Peromyscus maniculatus*, uno de los mamíferos más ampliamente distribuidos en América, cuya densidad se incrementó de forma espectacular desde comienzos de los 90, siendo particularmente elevada en 1993, debido a que “El Niño” causó periodos lluviosos e inviernos templados que facilitaron el crecimiento de abundante alimento para el ratón, alcanzándose en algunos lugares del sudoeste de Colorado cifras de 50 ratones por hectárea.

IV. CAMBIOS SOCIALES, POLÍTICOS Y ECONÓMICOS DE ORIGEN HUMANO

1. CAMBIOS DEMOGRÁFICOS Y EN EL COMPORTAMIENTO. EL CRECIMIENTO DE LA POBLACIÓN

En la actualidad se calcula que la población humana ronda los 6 mil millones de habitantes, lo que supone 3 veces el número existente hace tan solo 65 años, con un ritmo de crecimiento anual de 80 a 100 millones. Las previsiones para dentro de 50 años calculan entre 9 y 10 mil millones de seres. Este explosivo crecimiento, que se ilustra en la Fig. 12, ha tenido lugar, fundamentalmente a lo largo del siglo XX y, muy particularmente, en los últimos años. Debe tenerse en cuenta que a comienzos del siglo pasado la población mundial era sólo de unos 1.500 millones, cifra que en los años 60 se había duplicado, para llegar a la dada a finales de siglo. Destaca que 6 países (India, China, Pakistan, Nigeria, Bangladesh e Indonesia) acaparan ya la mitad de este crecimiento.

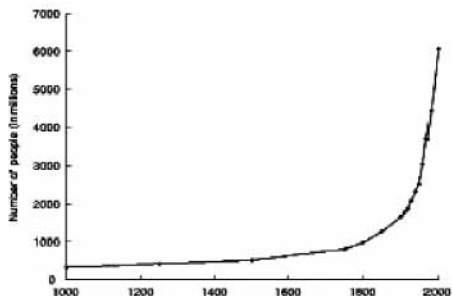


Fig. 12. El crecimiento de la población humana (ONU. 1999)

Entre las **consecuencias** del crecimiento humano sobre la emergencia de patógenos y enfermedades se relacionan, por ejemplo:

- 1) un incremento del potencial de difusión directa
- 2) mayor probabilidad de calentamiento del planeta
- 3) un mayor número de viajeros
- 4) mayor probabilidad de la existencia de guerras
- 5) mayor número de refugiados y desplazados
- 6) el incremento del hambre y la malnutrición
- 7) más miseria en los suburbios urbanos
- 8) incremento del número de pobres
- 9) el suministro inadecuado de agua potable y
- 10) construcción de pantanos más grandes

Cuadro 2. Consecuencias directas e indirectas del crecimiento humano sobre la emergencia y reemergencia de enfermedades infecciosas

2. LA DENSIDAD Y URBANIZACIÓN

A comienzos del siglo XX solo el 15% de la población mundial vivía en ciudades, mientras que ahora alcanza casi el 50% (unos 2.900 millones de personas) y se calcula que será del 65% (unos 5.000 millones) en el año 2030. Este masivo éxodo rural buscando mejores condiciones laborales o el refugio después de la jubilación, ha llegado a ser una de las tendencias demográficas más importantes de la última mitad del siglo XX. Según cifras de la ONU en 2002, cada día una media de 160.000 humanos se desplazan hacia áreas urbanas y casi la mitad de la población vive en ciudades periodos significativos de su vida. En las regiones más desarrolladas, hasta el 75% de la población vive en zonas urbanas, mientras que en las regiones menos desarrolladas ese porcentaje es del 40%, el doble de hace 50 años. En 2000 la ciudad más poblada del mundo era Tokio, con 26,4 millones de habitantes, seguida de Ciudad de México, con 18,1 millones.

Todo esto supondrá, en la práctica, que esa ingente cantidad de personas vivirá concentrada en límites urbanos que incluyen suburbios donde la gente se hacina en pequeños espacios y carece de mínimas condiciones higiénicas de vida, **circunstancias muy favorables** para la proliferación de insectos y roedores, vectores permanentes de todo tipo de pa-

tógenos y cuya difusión está enormemente facilitada. Tomando como indicador, por ejemplo, la presencia de tuberculosis y de fiebre tifoidea en la infancia, las cifras que se dan en los suburbios de las grandes ciudades son 4 veces más altas que las correspondientes de otras zonas.

La urbanización se asocia también con otras tendencias demográficas. El incremento del transporte a **mercados centralizados** ha facilitado la difusión de enfermedades emergentes entre las áreas urbanas y rurales, como ocurre con la leishmaniosis en Sudamérica y, en general, el transporte facilita el **desplazamiento** de los microorganismos y del material genético entre regiones o continentes tanto dentro de los hospedadores (humanos o animales), como de los vectores, de las plantas o del material de transporte.

3. EL ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN

La esperanza de vida está alcanzando valores sin precedentes particularmente en los países desarrollados¹⁸. En todo el mundo, unos 600 millones de personas tienen más de 60 años (en 2030 podrían ser 1.300). En los ancianos existe una pérdida clara de la inmunidad de base celular (pérdida de reactividad de la piel e incremento de la anergia) y respuesta lenta de la inmunidad humoral (linfocitos B) y de la fagocitosis. El mecanismo de aclaramiento traqueobronquial funciona mal y los niveles de vitaminas circulantes son bajos. De ello resulta un incremento de la incidencia y gravedad de las infecciones. Además, también decrece la eficacia de las inmunizaciones.

4. LOS CAMBIOS EN LA ALIMENTACIÓN

Los **gustos** de la población por determinado tipo de comidas, unas veces consecuencia de hábitos o costumbres an-

¹⁸ Probablemente las diferencias más extremas se producen entre Europa, donde el 15,5% de la población tiene más de 65 años y el África subsahariana, donde esta población apenas llega al 2,9%

cestrales y otros fruto de la presión publicitaria también influyen en la emergencia de enfermedades infecciosas, igual que otras **cuestiones sociales**, como el **empleo** de la mujer, el centro de trabajo o la escolarización, que obligan a realizar las **comidas** fuera del hogar. Esto supone la dependencia de grandes centros de preparación de comidas en los que un error, por ejemplo en la cocina, puede afectar a miles de individuos. Ligado a la falta de tiempo, un mal de nuestra época, surge también la cultura de las **comidas rápidas**, tan apreciadas en muchas regiones y, en particular, por los jóvenes a las que se asocian, algunos problemas emergentes de interés principal, como las colitis hemorrágicas ('enfermedad de las hamburguesas') por *E. coli* 0157:H7 y otras. Finalmente, las materias primas y el tipo de comida también son factores importantes.

5. POBLACIONES INMUNOCOMPROMETIDAS

Su presencia ha aumentado en los últimos años como consecuencia de los avances médicos, científicos y tecnológicos. Por poner un ejemplo, en los últimos 20 años se ha apreciado un claro aumento de los pacientes con **cáncer**, pero este tipo de enfermos en la actualidad sobreviven mucho más tiempo que antes aunque sus condiciones de vida, por lo general, suponen **un compromiso del sistema inmune**. Igual ocurre con los pacientes sometidos a terapias y tecnologías inmunosupresoras (terapias para artritis y vasculitis reumatoide, pacientes **transplantados**, con **prótesis** articulares, etc.) y los que sufren de enfermedades **de largo curso**, como el SIDA y otras.

En estas poblaciones están emergiendo determinados problemas por **agentes oportunistas**, como ocurre con infecciones fúngicas por *Aspergillus* spp, infecciones por enterococos y otros. Por otra parte, cada vez son más comunes las infecciones por especies de virulencia baja o moderada como *Rhodococcus equi*, micobacterias y *Listeria monocytogenes*. También se incrementan los casos de infecciones latentes y reactivadas como tuberculosis, histoplasmosis, leishmaniosis, etc.



Fig. 13. El envejecimiento (: www.conjupes.org/programas.htm) o el padecimiento de algunas enfermedades inmunodepresoras, como el SIDA (www.wellesley.edu/Chemistry/Chem101/dna-viruses/), condicionan la resistencia del hospedador. Igualmente la moda de las comidas rápidas (*fast food*) introduce componentes de riesgo en el consumo, si los parámetros de preparación no se cumplen rigurosamente (www.eatdrinkdine.com/...)

6. POBLACIONES Y COMPORTAMIENTOS DE ALTO RIESGO

El comportamiento humano es crítico en la emergencia de enfermedades. En la actualidad, uno de los ejemplos más evidentes de influencia del comportamiento en la aparición de enfermedades se refiere al **caso del SIDA** en el que se incluyen como factores de riesgo la drogadicción y la práctica de sexo sin protección. Las **drogas** poseen una larga historia de relación con las enfermedades infecciosas; a comienzos de siglo pasado, por ej., se relacionó la presencia de malaria y sífilis con el consumo de drogas, resultado de compartir jeringas sin esterilizar para la inyección de heroína o de opio. Cuando los distribuidores de droga comenzaron a mezclar la heroína con quinina, en los años treinta, el problema de malaria entre los drogadictos prácticamente desapareció debido la acción de la quinina. El consumo de drogas se ha relacionado también, con el incremento de hepatitis A, B y C, así como de infecciones por *S. aureus*. En 1985, cuando se introdujo el crack de cocaína en Nueva York, comenzaron a observarse incrementos notables en la incidencia de tuberculosis y SIDA; la aso-

ciación entre drogas y SIDA es reconocida por todos los expertos como un problema mundial de gran envergadura, como lo demuestran las cifras dadas por la OMS para 1999 en que 114 países señalaron tal relación, en particular estados del sur y este de Europa, del centro y este de Asia y de América (del norte y del sur).

En relación con **el sexo sin protección** se considera, también, un factor clave en la persistencia de las enfermedades emergentes de transmisión sexual en todo el mundo. El grupo de los adolescentes son uno de los sectores más afectados porque son menos conscientes de la importancia del riesgo.



Fig. 14. El consumo de drogas, el SIDA, las estancias en prisiones y otros, constituyen elementos de riesgo en la emergencia de enfermedades (: www.es-mas.com/.../adicciones/337513.html, : luiyo.blogspot.com/, : www.prixextra-wards.com/.../public_service.shtml)

7. LA INDUSTRIA ALIMENTARIA

Los grandes avances industriales del siglo XX han permitido mayor bienestar y de forma indirecta, mayor grado de salud en la población humana. Conseguir alimentos para todos ha sido y sigue siendo un objetivo de todos los países y de forma especial de Agencias de las Naciones Unidas como la FAO. En la mejora de los métodos de producción, procesado y transformación se han realizado avances espectaculares que han permitido abaratar la producción de alimentos básicos y de primera necesidad. Tales cambios han propiciado también

interrelaciones con la emergencia de enfermedades. Analizaremos algunos de los más significativos.

-Prácticas de Producción Animal y Vegetal

Se pueden producir cambios en la tecnología de los centros de producción de alimentos, que influyen directamente sobre los patógenos emergentes, comenzando por la propia explotación, la **producción intensiva**, con sus correspondientes y modernos sistemas de **manejo**, facilitan la aparición de patógenos respiratorios y entéricos; la selección de **razas de alta producción** implica además contrapartidas importantes en el aspecto sanitario por su mayor susceptibilidad a los agentes de infección. El **destete** precoz, las ajustadas **dietas** pensadas específicamente desde un punto de vista costo/beneficio y otras prácticas, originan con frecuencia no pocos problemas de salud en relación con algunas enfermedades infecciosas o parasitarias. Por si fuera poco, los **sistemas de integración** ya habituales en la explotación animal configuran un método de trabajo que, cuando aparece un brote, facilita su expansión; en estos sistemas se utilizan procedimientos de abastecimiento, manejo, tecnología e intercomunicación que establecen a modo de red interna de trabajo que, en condiciones de bioseguridad deficientes, como ha ocurrido por ejemplo con la influenza aviar en el sudeste asiático, facilitan el traslado de los patógenos.

La **cautividad o semicautividad** de algunos animales salvajes, como el ciervo, hace a éstos muy susceptibles a la tuberculosis. Los **cambios en la alimentación** han escenificado la aparición de la EEB, uno de los problemas emergentes que se pone como ejemplo típico de estas enfermedades; la causa apareció ligada al consumo de suplementos proteicos (harinas de carne y huesos) en la dieta de los animales, elaborados a partir de decomisos de matadero y cadáveres de ovinos con *scrapie* o tembladera. Se superpuso, además, un cambio en la tecnología de preparación de estas harinas, en el que un

tratamiento combinado físico y químico fue sustituido por otro más simple, debido al incremento de los precios del petróleo.



Fig. 15. La explotación intensiva, la cautividad de animales salvajes, la alimentación al límite, los residuos o el uso de antibióticos en producción animal o vegetal, generan situaciones de riesgo que favorecen la emergencia de enfermedades.

Los **residuos** de las explotaciones, purines y aguas residuales, asimilan gran cantidad de nitrógeno y fósforo, que pueden contribuir al desplazamiento del oxígeno (**anoxia**), a la **eutrofización** y a la aparición de **algas tóxicas**. Estas condiciones pueden representar **un peligro** para la salud humana y en combinación con otras circunstancias, se han asociado con brotes debidos a patógenos como *Pfiesteria piscicida*¹⁹. Además,

¹⁹ *P. piscicida* es un dinoflagelado tóxico, implicado como agente primario productor de enfermedades de peces y crustáceos, con alta mortalidad.

la materia orgánica en descomposición puede reducir también los niveles de oxígeno en el agua libre y producir **muerte de peces**. Muchos microorganismos patógenos, presentes en los residuos de las explotaciones animales en forma de purines y otros tipos también representan **un peligro** desde el punto de vista de la **seguridad alimentaria** cuando se utilizan para el riego por aspersión o inundación de pastos o de huertas donde se producen vegetales de consumo en fresco, como se ha acreditado repetidas veces en el caso de *Cryptosporidium*, *Coccidioides*, *Giardia*, *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria* o *Brucella*, todos los cuales tienen la condición de agentes de zoonosis. De igual modo estos agentes y otros, han sido implicados en la **contaminación de agua de abastecimiento** humano o animal siendo causa de enfermedades.

-Acuicultura

La acuicultura intensiva es uno de los sectores de producción animal de desarrollo más rápido, justificado en su necesidad porque la pesca convencional ha sometido muchas especies al límite compatible con la supervivencia. En un periodo de tan solo 12 años la producción mundial de pescado de este origen se multiplicó por 3,3 pasando de 7 millones de Tm a 23, prueba evidente de la agilidad e importancia de este comercio.

A medida que se progresa en este sector intensivo comienzan a manifestarse también procesos hasta ahora desconocidos, como es el caso de las **infecciones por *Aeromonas hydrophila*** y otras especies de este género, tradicionalmente consideradas oportunistas, que condicionan su intervención a la coincidencia con factores estresantes inmunodepresores. La modificación de las condiciones naturales de vida de estos animales, como consecuencia de la propia densidad, de su alimentación artificial, con condiciones artificiales de cultivo (temperatura, tratamientos del agua, etc.) facilita esa inmunodepresión y promueve el desarrollo de estos microorganismos y

la expresión de factores de virulencia hasta ahora desconocidos.

-Cambios en la tecnología del procesado de los alimentos

Es muy conocido el uso de **películas de plástico** en la comercialización de vegetales, setas y otros alimentos. El ambiente anaeróbico favorece la germinación de esporos de *Clostridium botulinum*, la multiplicación y consiguiente producción de toxina botulínica, cuya ingestión con el alimento, produce botulismo. Se han descrito otros sucesos parecidos como consecuencia de la conservación de setas **en salmuera**, dentro de bolsas, condiciones en las que se selecciona *S. aureus*.

-Cambios en el tamaño de la industria alimentaria:

Con carácter general, el cambio de una industria alimentaria **familiar o de barrio** (que cuando se implica en problemas de tipo microbiológico produce un número de casos reducido, relacionado con su tamaño), a un tipo de industria **de alcance nacional o internacional**, con una organización enormemente compleja, cambia la dimensión del problema, cuando surge, con cientos de enfermos; en este sentido, además, la perspectiva de reducción de fronteras y barreras comerciales en todo el mundo exige cada vez mayor cautela.

8. LA TECNOLOGÍA AL SERVICIO DE LA SALUD

La abundancia de avances tecnológicos que han tenido lugar en el siglo pasado mejoraron de forma extraordinaria la salud y el bienestar humanos, aumentaron la esperanza de vida y ayudaron en el control de muchas enfermedades como la fiebre tifoidea, la escarlatina o la brucelosis. No obstante, tales avances poseen también un alto precio en forma de nuevas enfermedades que emergen como resultado directo de las novedades tecnológicas. En la **legionelosis**, ligada a la incorporación del **aire acondicionado** en hogares y estableci-

mientos, encontramos un buen ejemplo de esta situación. Otros aspectos tienen que ver de forma estricta con los avances de la **Medicina hospitalaria** de la mano de ciencias básicas como la Cirugía o la Inmunología.

-Tecnología y salud

Los avances en la tecnología de la salud han permitido mejorar la supervivencia de las poblaciones vulnerables. La contrapartida es que tales avances han creado, a la par, nuevos vehículos para transferir agentes de infecciones que se responsabilizan, entre otros, de los problemas de enfermedades nosocomiales (ver después). Igual ocurre con las tecnologías médicas inmunosupresoras, ya comentadas.

-Xenotransplantes

Con los espectaculares resultados conseguidos en los últimos años en el campo de los trasplantes no debe extrañar el interés por resolver el problema de la disponibilidad de órganos, hoy dependiente de la existencia de donantes adecuados. Las listas de espera en muchos casos son enormes²⁰ y las expectativas no son precisamente alentadoras, lo que hace que muchas veces el paciente fallezca antes de que le llegue la oportunidad que espera. Ante una situación como ésta los científicos estudian la posibilidad de utilizar animales como posibles donantes de órganos con el fin de consumir esas necesidades. El xenotransplante se refiere al trasplante de órganos, células o tejidos procedentes de un donante que es una especie distinta al receptor.

El problema que representa, desde el punto de vista que nos ocupa, se refiere a la posibilidad de que el receptor humano pueda contagiarse con microorganismos capaces de pro-

²⁰ Por citar un ejemplo, en Estados Unidos en 2002 había más de 80.000 personas en lista esperando un órgano para trasplante

ducir infecciones, como se ha apuntado en relación, por ejemplo, con ciertos retrovirus endógenos de origen porcino, riesgo que no puede cuantificarse en el presente. En los Estados Unidos se considera que éste es el único camino para avanzar en el conocimiento científico, aunque se llama la atención para proceder con extrema precaución, mientras Europa no permite ensayos clínicos en base a la falta de base científica.

9. DESARROLLO ECONÓMICO Y USO DE LA TIERRA

Se pueden considerar distintos supuestos. Existe una tendencia acentuada, especialmente en los países industrializados, a promover la creación de **explotaciones de gran tamaño** que exigen redefiniciones del uso de la tierra, por ejemplo la transformación de bosques en zonas de labor o lo contrario. El incremento de tamaño de las explotaciones se consolida después, con el incremento de la densidad de la población animal y, como consecuencia, se producen problemas indirectos, como los que tienen que ver con la enorme cantidad de **residuos** que se generan que facilitan la sobrepoblación de roedores, el incremento de la carga de patógenos eliminados por las heces y orina, etc.

La **deforestación y la reforestación**, que promueven cambios en el uso de la tierra son buenos ejemplos de impacto sobre el medio ambiente y permiten el acceso al hombre de reservorios animales silvestres, insectos, etc., que le trasladan agentes patógenos nuevos. En 1989 se identificó en Venezuela una enfermedad hemorrágica después de la transformación de bosques con destino a su uso agrario, lo que permitió que el ratón de campo *Zygodontomys brevicaudata*, el probable reservorio del agente, entrara en contacto con el hombre transmitiéndole. Otros ejemplos incluyen el incremento de la malaria después de la deforestación en Malasia, con el fin de recuperar tierras para el cultivo del árbol del caucho o el incremento de esquistosomiasis, malaria y otras enfermedada-

des después del proyecto del río Volta, en Africa, o el incremento de un variado tipo de enfermedades transmitidas por vectores en la construcción de la carretera transamazónica, en Brasil, o la emergencia de la enfermedad de Lyme, en los Estados Unidos, después de la reforestación de tierras de labor abandonadas en el noreste. Incluso se piensa que la emergencia del virus HIV se debió al incremento del contacto con primates no humanos infectados con un virus de inmunodeficiencia de los simios relacionado, al que los humanos se expusieron como consecuencia de la caza de los primates y la manipulación de su carne para el consumo.



Fig. 16. Deforestación, reforestación y grandes obras que producen cambios profundos en el ambiente y en los ecosistemas, propician situaciones de emergencia (: www.ddbstock.com/amazonroad.html)

La enfermedad de Lyme es un ejemplo clásico de un riesgo microbiano influenciado por **múltiples** determinantes medio-ambientales. El vector principal son garrapatas del género *Ixodes* (*I. scapularis*) que deben tomar sangre para sobrevivir. Los roedores salvajes, especialmente *Peromyscus* spp. sirven como reservorios de *Borrelia burgdorferi*, aunque los hospedadores definitivos de las garrapatas adultas son los ciervos

de cola blanca. La emergencia de la enfermedad se ha relacionado con la reforestación de tierras de labor, en principio abandonadas, lo que condujo a un incremento espectacular en la distribución y abundancia de los ciervos. Antes de la reforestación de esas zonas, la enfermedad de Lyme era, prácticamente, desconocida.

10. VIAJES Y COMERCIO

La capacidad de diseminación de los patógenos y sus vectores y reservorios se ha incrementado sustancialmente como consecuencia de la expansión global de los mercados y el incremento de los viajes, especialmente los internacionales.

-Los viajes

Los viajes implican movimiento y **traslado** desde un lugar de origen a otro distinto, se trate del hombre, los animales o los microorganismos. Además, en el curso del viaje, el viajero susceptible **puede adquirir otros** agentes, con lo que regresa a su origen y se transforma en un **foco de infección nuevo**. Muchos microorganismos que son vehiculados por el hombre y que se transmiten directamente, como ocurre con los agentes de la gripe, el sarampión, la rubéola, el SIDA, la tuberculosis, las meningitis por *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*²¹, son especialmente fáciles de difundir así.

²¹ *Neisseria meningitidis* ha documentado emergencias notables en la Historia. En 1987, durante la concentración anual de peregrinos musulmanes en Arabia Saudí, en la que llegan a coincidir más de dos millones de personas se produjo un brote de meningitis por *N. meningitidis* (serogrupo A) que se difundió a otros países. Ello condujo a que a partir de entonces se obligara a la vacunación de todos los peregrinos. En la primavera de 2000 se produjo un brote similar por el serogrupo W135 que luego se difundió a sus familias y contactos que no habían realizado el viaje. En muchos países, aplicando las técnicas moleculares más modernas pudo demostrarse la procedencia del microorganismo. Ahora los peregrinos se vacunan, al menos con una vacuna bivalente (A,C) y en algunos casos tetravalente (A,C,Y,W-135).

Se ha estimado que desde 1880 la movilidad del hombre se ha multiplicado por 1.000. La Organización Mundial de Turismo ha calculado, que en 1990 más de 290 millones de personas viajaron fuera de las fronteras de su país, cifra que se acercó a los 700 millones en 2000, estimándose que para el 2010 será de 1000 millones. En el mundo existen más de 5.000 aeropuertos que realizan vuelos internacionales que unen ciudades de todos los países, calculándose solo por este procedimiento más de 1.100 millones de pasajeros.

Un grupo particular de viajeros, el que se refiere a los **refugiados, inmigrantes y emigrantes**, por un motivo ajeno a su propio deseo (conflictos bélicos, desastres naturales, búsqueda de mejores condiciones de vida...), constituye un auténtico grupo **de riesgo** para la emergencia de enfermedades. En la actualidad se calcula que existen aproximadamente 50 millones de personas desplazadas de su lugar de origen, bien dentro o fuera de las fronteras de su país, de los que no menos de 20 millones han sido calculados en 2003 con ese concepto de refugiados y emigrantes. Para dentro de 50 años, considerando el papel desencadenante que puede desempeñar el calentamiento global del planeta, la cifra podría ser muy superior. Todos sabemos de las condiciones en las que se produce tanto el desplazamiento en sí como los asentamientos (muchas veces provisionales, pero que se prolongan interminablemente en el tiempo) en condiciones de auténtica miseria, hacinamiento, falta de higiene, etc., representa un medio de cultivo excelente para la emergencia de patógenos.

Se ha de tener en cuenta, además, que no solo cada vez hay más viajeros, sino que los viajes son **más rápidos** y que una vez tras otra **se alcanzan culturas inaccesibles** solo unos pocos años atrás. Un dicho frecuente, de gran realidad en sí mismo, es que el hombre, los animales y las mercancías (productos de todo tipo) pueden hoy dar la vuelta al mundo en me-

nor tiempo del que tarda en cultivarse cualquiera de los microorganismos patógenos conocidos, con pocas excepciones.

Por otra parte, en el traslado, la **novedad** del microorganismo, su transmisibilidad y la existencia de un ambiente conveniente para su mantenimiento, resultan igualmente fundamentales en la emergencia.

-El comercio

El comercio es otro punto de gran interés en las emergencias y en la difusión de los agentes de las mismas. Como uno de los aspectos más importante de la denominada 'Globalización' (ver después), el **comercio internacional de alimentos** se ha incrementado de una forma espectacular en los últimos años. Hoy se pueden adquirir alimentos frescos de cualquier tipo y en cualquier época del año, pues todo tipo de ellos viajan miles de kilómetros para llegar a mercados situados, si hace falta, al otro lado del planeta. Hasta el 70% de frutas y vegetales que se consumen en algunos países occidentales proceden de países distintos, particularmente de regiones en desarrollo. La lista del comercio internacional de alimentos está encabezada por el mercado de frutas y vegetales, con un valor superior a los 160.000 millones de dólares, seguida del mercado de la carne y derivados (cien mil millones de dólares), el de los productos lecheros y huevos (70.000 millones de dólares) y, finalmente, el mercado de animales vivos, en torno a los 20.000 millones.

El **transporte internacional de mercancías**, incluyendo alimentos para el consumo humano, ha sido la causa acreditada de la difusión histórica de un gran número de patógenos; por ejemplo, un gran brote de gastroenteritis por *Shigella sonnei* que tuvo lugar en Inglaterra, Noruega y Suecia en 1994, fue debido al consumo de lechugas contaminadas procedentes del sur de Europa, o el caso de *Vibrio cholerae*, que fue introducido en las aguas costeras del sur de los Estados Unidos cuando

un barco descargó un cargamento de agua contaminada en 1991 y, por extensión, se piensa que un mecanismo similar debió introducir el cólera por primera vez en este siglo en América del Sur. Patógenos y parásitos de peces han sido introducidos en algunos países a través de stocks de material infectado para acuicultura. Los embalajes y containers son vehículos potenciales para pequeños caracoles, babosas, todo tipo de moluscos, escarabajos y los más diversos microorganismos; el lastre de agua que es eliminada de los barcos, puede estar contaminada. Las **materias primas para alimentos de animales**, las **harinas** por ejemplo, han sido la causa que ha contribuido a la emergencia de un buen número de enfermedades. Muchas veces no son las propias mercancías las responsables directas del problema sino más bien, los animales infectados en las bodegas donde se sitúan los cargamentos en aviones o barcos, los que contaminan el producto o los suministros de agua, con las mismas consecuencias.

No puede olvidarse **el comercio internacional de animales vivos** que tienen la particularidad de que pueden ser portadores de enfermedades de una región determinada a un área nueva, con consecuencias desastrosas. La novedad de las mascotas, sobre todo los animales exóticos, resulta particularmente peligrosa; los reptiles, son un buen ejemplo, pero no el único (súmese, entre otros, el que se refiere al comercio con monos y otros primates no humanos).

11. ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR ALIMENTOS. SEGURIDAD ALIMENTARIA

Representan un capítulo del máximo interés dentro del general de enfermedades emergentes, especialmente si se considera la **repercusión social** que poseen las enfermedades que se transmiten por alimentos, habida cuenta de la **sensibilidad** muy especial del ciudadano, en la que han influido no

pocos atentados contra la Salud Pública en los últimos años. Aún resuenan muy próximas cuestiones como el envenenamiento masivo por el aceite de colza desnaturalizado, el uso delictivo de tirostáticos, hormonas y β -agonistas como promotores del crecimiento animal en los años 90 o la crisis de la encefalopatía espongiforme bovina en 1996 y 2001, de las dioxinas en Bélgica en 1999 o el aceite de orujo en 2001, etc., cuyo recuerdo se hace necesario.

Desde el punto de vista de su condición de **vehículos de procesos emergentes**, los alimentos han centrado varios factores que, en todo el mundo han contribuido a cambiar la epidemiología de las enfermedades. Por un lado, los **nuevos métodos** de producción a los que ya nos hemos referido, como la producción intensiva, en un contexto en que la seguridad alimentaria se entiende integral, esto es, como se señala en los mensajes de la UE, desde el campo a la mesa. Por otra parte, no se pueden olvidar la aparición de **agentes nuevos**, o al menos, hasta ahora desconocidos. Además, la presencia de **nuevos vehículos** y, también, el incremento del número de **consumidores** con esa condición de **inmunodepresión** a la que nos hemos referido en otro lugar.

La **lista de enfermedades** transmitidas por alimentos es, realmente, muy amplia y en ella pueden incluirse desde procesos benignos, autolimitantes, como ocurre con algún tipo de gastroenteritis, a otros procesos transmitidos por alimentos en los que se implican repercusiones de tipo neurológico, hepático o renal, fundamentalmente.

Los **datos** de interés proporcionados por los sistemas de vigilancia a nivel internacional, son muy elocuentes. En el caso de los EE.UU., por ejemplo, se indica que los alimentos contaminados causan al año entre 6 y 80 millones de enfermos, 325.000 de los cuales llegan a hospitalizarse y de los que entre 5.000 y 9.000 fallecen, con un costo global que alcanza los 7 a 35.000 millones de dólares. En la UE se contabilizan, solo

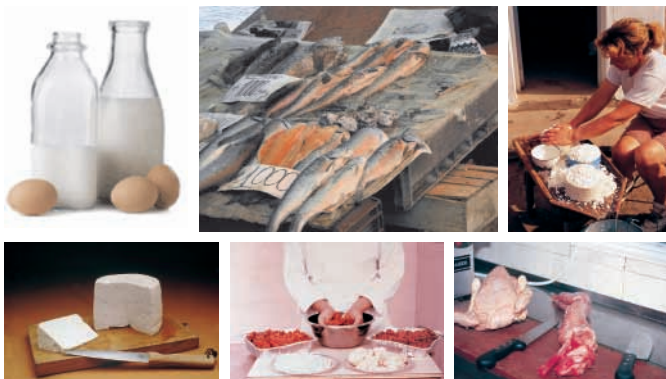


Fig. 17. Los alimentos, en particular los de origen animal (carne, leche, huevos, pescado...) son un vehículo muy importante en la transmisión de enfermedades al hombre. En el caso de los animales, los suplementos proteicos (harinas) se han responsabilizado de la difusión de agentes y de brotes de enfermedades infecciosas

por salmonelosis y campylobacteriosis, más de 300.000 casos al año, con una media, por la primera, de 200 fallecimientos, aunque se carece de estimaciones económicas.

Pero no solo cuentan los datos económicos, con ser muy importantes y los datos sanitarios directos; debe considerarse que por esta causa, además de enfermedades agudas (especialmente diarreas y otros problemas gastroentéricos, pero también todo tipo de enfermedades), se producen **secuelas crónicas**, algo a lo que cada vez se considera más importante, pues el padecimiento de problemas derivados de salmonelas, campylobacter o aeromonas, por poner algunos ejemplos tan solo, producen pacientes de artritis reactivas, síndrome de Reiter o de Guillian Barré, que deprecian considerablemente la calidad de vida.

En la actualidad se conocen **mas de 200 tipos diferentes** de enfermedades transmitidas por alimentos pero más

del 80% están producidas por agentes que no se diagnostican. En cualquier caso, los porcentajes más altos corresponden a bacterias (*Salmonella* spp y *Campylobacter* spp) y en menor medida a protozoos (*Toxoplasma* spp). Ligado a estos agentes reside también el problema de las resistencias como las descritas frente a las dos especies referidas y también *E. coli*.

12. GLOBALIZACIÓN

La globalización es un fenómeno reciente, de **gran impacto** como consecuencia de su relación con el comercio internacional, con la economía y con las relaciones culturales. A medida que los medios de comunicación y transporte se han tecnificado en una carrera para la que no se vé final, las distancias en la práctica se han acortado. Hoy se habla del mundo como '**la aldea global**', para referirse a que ya no existen territorios ni fronteras insalvables y que en corto espacio de tiempo problemas alejados son problemas propios. En este concepto, nada nos es ajeno y muy particularmente en el campo de las enfermedades infecciosas emergentes, con independencia del lugar donde se produce la explosión de un brote o el comienzo de una alerta sanitaria. Cada vez suena más lejano aquél concepto de 'enfermedad exótica' y más cercana la frase de que 'los microorganismos no entienden de fronteras ni de leyes'. Se afirma, por tanto, que la globalización entendida desde el punto de vista sanitario, exige la participación solidaria de los profesionales de la salud de todos los países, de cuyo entendimiento y buenos oficios todos resultamos beneficiados.

13. DETERIORO Y ROTURA DE LAS MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

La relajación, fractura o ausencia de medidas de salud pública poseen un efecto **devastador** en la emergencia, ree-

urgencia y persistencia de enfermedades infecciosas, en cualquier lugar en el que se den cita. Especialmente la **falta de agua potable**, de **higiene** y las condiciones **infrasanitarias** constituyen el mejor caldo de cultivo para la aparición de enfermedades infecciosas.

-Sanidad e Higiene deficientes

Las deficiencias en sanidad y la falta de higiene **contribuyen** a la aparición y transmisión de muchas enfermedades infecciosas. De modo particular la falta o escasez de agua potable se relaciona con el cólera, diarreas por campylobacter, por *E.coli*, por salmonelas, etc. La suciedad, el hacinamiento y la presencia de roedores y otro tipo de vectores animales, también contribuyen a la aparición y difusión de enfermedades, como la peste y otras.

- Infecciones nosocomiales

Las infecciones nosocomiales, que se adquieren en los hospitales por pacientes que fueron ingresados por un motivo distinto, constituyen uno de los mas graves problemas de la moderna Medicina Hospitalaria. Se ha estimado que 1 de cada 20 pacientes hospitalarios sufre de infecciones nosocomiales, siendo estas tasas hasta 5 ó 10 veces superiores en los países en desarrollo. Según cifras de la OMS, en cualquier momento, más de 1,4 millones de personas sufren de complicaciones infecciosas de este tipo. En los Estados Unidos, el CDC estima que cada año 2 millones de pacientes adquieren infecciones en los hospitales y que como resultado casi 90.000 fallecen. Su costo ha sido estimado allí en más de 3.500 millones de dólares.

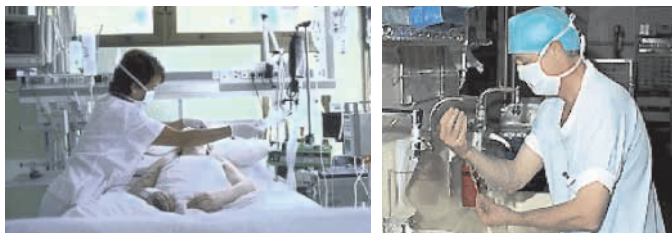


Fig. 18. Las enfermedades nosocomiales son uno de los grandes problemas de la medicina hospitalaria en todo el mundo (: www.tusalud.com.mx/120618.htm, : www.bergonie.org/princ_04.htm)

Las infecciones nosocomiales se deben a microorganismos presentes en **el aparato digestivo o la piel** de los enfermos capaces de producir daño en circunstancias concurrentes como la presencia de cuerpos extraños o de úlceras que facilitan su entrada; estos microorganismos suelen ser causa de infecciones urinarias después de la colocación de sondas, implantación de catéteres, válvulas, prótesis, etc. y otras veces son origen de complicaciones graves según el lugar de la colonización (endocarditis, artritis, meningitis, etc.). Casos de hepatitis relacionados con la diálisis y/o con transfusiones, son sucesos conocidos, igual que otros. En otras ocasiones la infección se produce por patógenos **oportunistas**, que aprovechan la depresión inmune del hospedador, consecuencia de la enfermedad que demandó atención hospitalaria. Los pacientes alojados en las unidades de cuidados intensivos son un grupo de alto riesgo en relación con las infecciones nosocomiales.

La **sobrepoblación** y la falta de una adecuada **sanidad e higiene** en los hospitales contribuyen a la transferencia de microorganismos desde unos pacientes a otros. Pueden ser transmitidos mediante los estetoscópicos sucios, las batas, las superficies e incluso en los guantes de látex, aunque se considera que la ruta principal de difusión de patógenos en los hospitales son **las manos** del personal que atiende a los en-

fermos. Por ello se sigue afirmando que un aumento de la frecuencia del simple lavado de manos es la medida preventiva más eficaz, tarea que aunque parezca sencilla no siempre es fácil de mantener, al menos a un nivel adecuado. Otros muchos factores que incrementan el riesgo de infección en un hospital son inherentes a cualquier establecimiento de cuidados de salud.

Los agentes de infecciones nosocomiales incluyen desde bacterias fácilmente susceptibles al tratamiento con antimicrobianos (como *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) hasta otros mucho más refractarios, como es el caso de *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Candida*, etc.,. Este es, precisamente un punto de gran interés pues tiene que ver con la transferencia nosocomial de los microorganismos resistentes a los antibióticos. En un estudio llevado a cabo en los Estados Unidos, más del 55% de los *S. aureus* aislados de pacientes hospitalarios fueron resistentes a meticilina, oxacilina o nafcillina, observándose un aumento del 29% en el aislamiento de cepas resistentes a meticilina cuando se compararon las cifras de cinco años (1995-1999); en el caso de *P. aeruginosa* destacó, también, la resistencia a las quinolonas que se incrementó un 53% en el mismo periodo y en la misma población, mientras que la resistencia a vancomicina de los enterococos aumentó un 31%.

-Inmunizaciones

En el hombre, las enfermedades que se previenen mediante programas que incluyen **vacunaciones**, todavía causan millones de muertes cada año, principalmente en los países en desarrollo. Según fuentes oficiales, cerca de 3 millones de personas mueren anualmente en todo el mundo como consecuencia de enfermedades para las que existen vacunas.

Las **vacunaciones en la infancia** han contribuido a una reducción significativa en muchas enfermedades como el sarampión, paperas, rubéola, tosferina y otras, pero aún se mantiene un segmento de población a nivel internacional, que no recibe inmunizaciones infantiles. Por otra parte es preciso considerar una serie de razones que influyen sobre la aplicación,

como los errores o las equivocaciones acerca del riesgo que comporta la vacunación para una enfermedad dada, las consideraciones sobre la seguridad (muchos piensan más en sus aspectos adversos que en sus beneficios) o la falta de infraestructura para su adquisición y uso. En Africa, por ejemplo, según datos de la OMS, se calcula que solo el 55% de la población tiene cubierta la vacunación para el sarampión y la polio. El objetivo de la OMS para el 2010 (salud para todos) es incrementar hasta un 90% la proporción de adultos de 65 años y mayores que se vacunen anualmente frente a la gripe y frente a las enfermedades por neumococos.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
CALENDARIO DE VACUNACIONES RECOMENDADO (2004)

Aprobado en Comisión Delegada del Consejo Interterritorial el 11 de Noviembre de 2003

Elaborado a partir del acuerdo del Pleno del Consejo Interterritorial de 12 de enero de 2003 y de los acuerdos de la Comisión del Seguro Público del 9 de octubre de 2002, del 20 de mayo de 2003 y del 10 de noviembre de 2003

VACUNAS	EDAD																	
	3 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	9 años	11 años	13 años	14 años	18 años					
Poliomielitis	VP1	VP2	VP3		VP4 ¹⁾													
Difteria-Tétanos-Pertusis	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa			DTPa + DT									DT ²⁾	
Hemofilia Influenzae B	Hb1	Hb2	Hb3		Hb4 ³⁾													
Esclerosis Múltiple Paraneoplásica					TPV ⁴⁾			TPV								TPV ⁵⁾		
Mezcla de 10					Hb1 + Hb2 + Hb3 + Hb4 ⁶⁾												Hb1 + Hb2 + Hb3 + Hb4 ⁶⁾	
Mezcla de 10 + 10																		
Mezcla de 10 + 10 + 10																		

¹⁾ Se puede contemplar la posibilidad opcional de una quinta dosis que, en caso que se considere necesario, será administrada entre los 4-6 años de edad.

²⁾ Se aconseja proceder a la reevaluación cada 10 años.

³⁾ En situación de seguridad riesgo una dosis a los 9 meses o antes.

⁴⁾ Niños que en riesgo recibido segunda dosis antes de los 6 años.

⁵⁾ Pueden completarse otras dosis: 0, 1 y 6 meses; 0, 2, 4 y 6 meses; según CC.LL.

⁶⁾ Para algunas vacunas/combinaciones solo se requieren dos dosis (2, 4 meses).

Fig. 19. Los programas de vacunación en la infancia representan uno de los puntos clave de la medicina preventiva de las enfermedades infecciosas. Por desgracia en buena parte de los países en desarrollo o subdesarrollados estas necesidades no están cubiertas (www.aev.es/aev/html/necesita/calVac.htm)

14. NORMATIVA DE SALUD PÚBLICA

Las leyes y otras disposiciones relacionadas con la lucha o control de las enfermedades no siempre son coherentes y bien fundamentadas. Muchas leyes son demasiado **fragmentadas, inconsistentes e inadecuadas**.

Las modernas leyes de Salud Pública deben capacitar a las autoridades **para prevenir la transmisión** asegurando las condiciones de salud. Deben **autorizar la recogida y análisis de información** a través de la **vigilancia e investigaciones**

epidemiológicas. En línea con las nuevas necesidades, los riesgos de enfermedades emergentes, especialmente los que se refieren al bioterrorismo, han de ocupar atención especial y ser convenientemente tratados.

En nuestro país, tanto en materia de Salud Pública, como de Sanidad Animal, la transferencia de competencias a las comunidades autónomas ha originado problemas de actuaciones diferentes para cuestiones semejantes en territorios vecinos. Bien es cierto que sobre unos y otros planea el paraguas protector de las directrices comunitarias de la UE y la 'alta inspección' del Estado.

15. EL PODER Y LA DESIGUALDAD SOCIAL

A medida que nos adentramos en el siglo XXI la mortalidad mundial por las enfermedades infecciosas se relaciona más estrechamente que antes con las desigualdades transnacionales. Igual que ocurre en otros campos, las **tendencias económicas globales** afectan no solamente a circunstancias que tienen que ver con el riesgo de infección, sino a la estructura y disponibilidad de las instituciones de Salud Pública, como sucede en la tuberculosis, que después de la introducción de una terapia efectiva en los años 50 casi desapareció en los países desarrollados, y que ha continuado incrementándose, sin embargo, en los países pobres. La susceptibilidad de las poblaciones pobres a las enfermedades infecciosas está gobernada, en la práctica, por una serie de condiciones fácilmente identificables que incluyen la malnutrición, la falta de acceso a agua potable e higiene, las condiciones de baja calidad de las viviendas, la falta de conocimiento sobre medidas preventivas o la falta de instituciones para la enseñanza de riesgos asociados al comportamiento, entre otros.

Los economistas han identificado también tendencias que relacionan la salud con la distribución de los recursos. En cualquier caso es importante anotar que no solamente las enfer-

medades infecciosas poseen implicaciones económicas y de largo alcance, sino que también **el poder y la desigualdad social** en sí mismas son factores principales para la emergencia de enfermedades. Estudios recientes parecen indicar que enfermedad y demografía pueden correlacionar con la macroeconomía tanto o más que con otros indicadores.

16. GUERRAS Y HAMBRE

La guerra y el hambre van unidas, inevitablemente. No solo ambas conducen a graves problemas en la distribución y consumo de alimentos sino que, de hecho, entre ambas existe una interrelación causal. La FAO localizó en 2001 un total de 16 países con ‘emergencias alimentarias’ especialmente en el África subsahariana provocadas por situaciones mixtas de guerra y hambre que contribuyen directamente a la difusión de enfermedades infecciosas como el sarampión, enfermedades diarreicas, del tracto respiratorio y malaria.

Según ha sido documentado, entre 1990 y 1998, un periodo de tan solo 9 años, se produjeron en el mundo 108 guerras con un costo en vidas humanas que seguramente sobrepasó los cinco millones. Desde el punto de vista que se refiere a la aparición y difusión de enfermedades, la consecuencia fue la **inestabilidad** doméstica, la pérdida de la **seguridad alimentaria** y la destrucción de la **infraestructura de salud pública**, todo lo cual conduce, después, a un número de **fallecimientos** que incrementa la nómina de los que lo fueron como consecuencia directa de los actos violentos; por ejemplo, la interrupción de los tratamientos en los pacientes tuberculosos, contabilizó **tres veces más fallecimientos en tiempo de paz**, con incrementos en la emergencia de cepas resistentes.

Otra de las consecuencias de los conflictos bélicos, a la que ya hemos hecho mención se refiere a la **aparición de los ‘refugiados’**. Los campos de refugiados son lugares donde la población está hacinada y sucia, con escaso o ningún acceso

a los cuidados médicos o a la protección frente a los vectores y donde se mezclan individuos de muy diferentes procedencias geográficas, lo que supone con toda probabilidad la existencia de **portadores de numerosos agentes** infecciosos. En 1994, por ejemplo, mas de un millón de refugiados de Rwanda fueron concentrados en Goma, en la República Democrática del Congo (antes, Zaire) y el cólera y la disentería produjeron en solo tres semanas 12.000 fallecimientos. En la postguerra, la malaria fue responsable de una tercera parte de la mortalidad total entre las poblaciones desplazadas en Africa Central en 1994 y la tuberculosis causó una cuarta parte de las muertes entre los refugiados de Somalia, en los años 90.



Fig. 20. Los conflictos bélicos provocan condiciones idóneas para la aparición de enfermedades. Los refugiados, una consecuencia inevitable, correlacionan con el hambre, la desnutrición y la falta de condiciones higiénicas.

http://news.bbc.co.uk/media/images/39125000/jpg/_39125610_030605_agua_300h.jpg

http://www.cafod.org.uk/var/storage/variatiions/image/p/h/p/phpa001wV_200x200_13236.jpg

<http://www.solcomhouse.com/refugees.jpg>

El **hambre** se relaciona con el clima, el responsable de la existencia de cosechas buenas o malas, pero también con factores sociales, políticos y económicos, con la propiedad de la tierra, la deforestación y los cambios demográficos. Como en el caso de la guerra, la cadena causal entre hambre y enfermedades es bidireccional. Las epidemias emergentes pueden romper gravemente la producción de alimentos, especialmente las de tasas altas de mortalidad y morbilidad entre los trabajadores de las áreas agrícolas, como ocurre con el SIDA en el Africa subsahariana.

17. FALTA DE VOLUNTAD POLÍTICA

Para proceder con alguna esperanza de éxito en la lucha frente a las enfermedades emergentes, la política debe implicar de forma interdependiente a los profesionales de la salud, autoridades, pacientes y sociedad civil. Para ello es necesario el convencimiento de que existe tratamiento disponible y después estructurar su participación. Las autoridades deben proporcionar y adecuar los recursos necesarios, en lo que también deben de participar entidades privadas.

Desgraciadamente todo esto queda, las más de las veces, en una mera declaración de intenciones que no se traduce en una planificación estratégica y ordenada capaz de prevenir la explosión de brotes y de su difusión.

18. ARMAMENTO BIOLÓGICO. BIOTERRORISMO

A la vista de las propiedades de los agentes patógenos, no es de extrañar que desde su descubrimiento hayan representado una tentación de uso en los conflictos entre los pueblos. Incluso la Biblia y otros tratados documentan el uso de animales y humanos fallecidos como consecuencia de epidemias para provocar su contagio entre las filas enemigas. La Historia Moderna confirma que el recurso de las armas biológicas ha sido explorado por muchas naciones con tentativas de programas de armamento biológico, aunque la mayoría se cerraron oficialmente con el Tratado de Armas Biológicas de 1972, ratificado en la actualidad por más de 140 naciones, que prohíbe la posesión, almacenamiento o el uso de armas biológicas. Al margen de la actitud de los gobiernos hay que contar, también, con episodios incontrolados a cargo de grupos extremistas o de individuos que puedan obtener microorganismos peligrosos.

El CDC de los EE.UU. recoge una lista de agentes con capacidad potencial de uso en bioterrorismo que en muchos casos, incluye agentes de enfermedades emergentes. La lista, sin embargo ni es **exhaustiva ni es completa** y ha de consi-

derarse que dentro de cada especie, serovariedad o serogrupo, algunas cepas en particular son especialmente virulentas.

El mundo de hoy es ciertamente vulnerable a los riesgos de ataques biológicos deliberados que pueden causar gran número de muertos y una amplia rotura social. De forma paralela al desarrollo de la moderna Biotecnología ha aumentado también este temor, pues plantea la posibilidad de un uso inapropiado de la investigación genética para el desarrollo de agentes especialmente virulentos y por ello potencialmente útiles como armas biológicas. Esta razón obliga a los sistemas de Salud Pública de los gobiernos a estar preparados para su control en un momento determinado. Numerosas comisiones han examinado los riesgos de bioterrorismo en los últimos años, concluyendo que **la vulnerabilidad alcanza a cualquier país** y que la probabilidad de un suceso de este tipo es, sin duda, alta.

Los microorganismos patógenos como agentes biológicos, podrían hacerse llegar a la población **por múltiples rutas**, bien por inoculación directa, mediante infección natural a partir de vectores o reservorios. Vehículos de infección potenciales pueden estar representados por el agua, los alimentos y los aerosoles. Quizás la ruta de ataque más importante, y temida, fuera **la aerosolización** por su capacidad para causar el mayor número de víctimas en el espacio de tiempo más corto, aunque deben superar inconvenientes como la dependencia de las condiciones meteorológicas y de las propiedades del microorganismo para difundirse por vía aérea.

19. 'ESCAPES O FUGAS' EN CENTROS DE INVESTIGACIÓN

En algunos países desarrollados, se han construido laboratorios de alta seguridad biológica donde se manipulan microorganismos muy peligrosos en condiciones adecuadas, entre los que se incluyen agentes de enfermedades emergentes. Estas construcciones, están diseñadas para que no se produzcan fugas o escapes al ambiente. Los 'Laboratorios de Seguridad Biológica de nivel 3' mantienen en

BACTERIAS

- *Aeromonas hydrophila* (problemas gastroentéricos, transmitido por el agua de bebida)
- *Bacillus anthracis* (el agente del carbunco bacteridiano o ántrax)
- *Bartonella henselae* (el agente de la enfermedad por arañazos del gato)
- *Bartonella quintana* (agente de la fiebre de las trincheras)
- *Brucella* spp (en particular, *B. melitensis*, *B. suis* y *B. abortus*, brucelosis o fiebres de malta en el hombre)
- *Burkholderia mallei* (el agente del muermo, una enfermedad de los équidos, transmisible al hombre)
- *Campylobacter jejuni/coli* (agente de enteritis)
- *Capnocytophaga canimorsus* (comensales orales de perro y gato que producen bacteriemias y meningitis en inmunodeprimidos)
- *Clostridium botulinum* (toxina botulínica, el veneno de origen biológico más potente conocido)
- *Clostridium perfringens* (produce toxina epsilon)
- *Coxiella burnetii* (produce fiebre Q)
- *Burkholderia pseudomallei* (el agente del seudomuermo o melioidosis)
- *Chlamydia psitacci* (produce sitacosis)
- *Vibrio cholerae* (el agente del cólera)
- *Escherichia coli* 0157:H7 (colitis hemorrágica, síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica)
- *Francisella tularensis* (el agente de la tularemia)
- *Helicobacter pylori* (agente de úlceras gastroduodenales, transmitido por el agua)
- *Mycobacterium avium* (oportunista, relacionado con enfermedades víricas. Una subespecie, *M. paratuberculosis*, que produce la paratuberculosis o enfermedad de Johne, también ha sido considerado emergente por su relación, aun no confirmada, con la enfermedad de Cröhn)
- *Rickettsia prowazekii* (el agente del tifus)
- *Rickettsia rickettsii* (el agente de la fiebre moteada de las Montañas Rocosas)
- *Salmonella* spp (*S. typhi*, fiebres tifoideas; otras especies/serotipos, productoras de gastroenteritis)
- *Shigella* spp (*S. dysenteriae*, productora de disentería)
- *Staphylococcus aureus* (productor de enterotoxinas)
- *Yersinia pestis* (el agente de la peste bubónica, peste negra o, simplemente, peste)

HONGOS

- *Coccidioides immitis* (el agente de la coccidioidomicosis)
- *Histoplasma capsulatum* (el agente de la histoplasmosis)

VIRUS

- Poxvirus: virus de la viruela; virus de la viruela de los monos
- Paramyxovirus: virus Hendra y virus Nipah
- Filovirus: virus Ébola
- Orthomyxovirus: virus de la influenza o gripe
- Bunyavirus: Hantavirus (virus que producen síndrome pulmonar y la fiebre hemorrágica de Corea) y Virus Sin Nombre (algunos casos de síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva en adultos)
- Nairovirus: virus de la enfermedad hemorrágica de Crimea-Congo
- Phlebovirus: virus de la fiebre del valle del Rift
- Arenavirus: virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus de la fiebre de Lassa, virus del complejo Tacaribe (virus Junin, virus Guanarito y virus Sabia)
- Flavivirus: virus de la encefalitis japonesa, virus del Nilo occidental, virus de la fiebre hemorrágica Dengue y virus de la fiebre amarilla
- Togavirus. Alphavirus: virus de encefalitis equinas del este, oeste y venezolana; virus Chikungunya y virus O'nyong nyong

PROTOZOOS

- Criptosporidiosis (*Cryptosporidium parvum*)
- Amebiasis cerebral (*Naegleria fowleri*)
- Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)
- Neurocisticercosis (huevos de *Taenia solium*)
- Esquistosomiasis (especies de *Schistosoma*)
- Microsporidios

Cuadro 3. Lista (no exhaustiva) de agentes potencialmente utilizables en bioterrorismo o guerra biológica

su interior una depresión que impide la salida. La entrada está sometida, por su parte a sobrepresión, lo que asegura la dificultad de la contaminación procedente del exterior. Las puertas están conmutadas de tal forma que para abrir una previamente tiene que haberse cerrado otra y entrada y salida están sometidas cuanto menos al cambio completo de ropa y son obligatorias las duchas a los usuarios de las mismas, especialmente a la salida. En los laboratorios de nivel 4, el compromiso es todavía mucho más exigente y el trabajo se lleva a cabo en las condiciones anteriores pero elevadas al máximo extremo, hasta el punto de que los empleados trabajan enfundados en trajes que les aíslan por completo del exterior y están conectados a una fuente de oxígeno. Las condiciones de estos laboratorios son aplicables, igualmente, a instalaciones específicas destinadas al trabajo experimental con animales de todos los tamaños, incluyendo los peces. Pues bien, pese a todas las precauciones imaginables, en la reciente historia se han documentado accidentes o escapes que han tenido trágicas consecuencias desde el punto de vista epidemiológico por lo que **no debe descartarse** esta posibilidad como origen de problemas emergentes. Una de las recientes epizootias de fiebre aftosa, por ejemplo, se relacionó con el 'escape' de un virus de uno de los centros de referencia mundiales para el estudio de esta enfermedad.

V. FACTORES ORIGINADOS EN LOS ANIMALES

Un hecho evidente es que la mayoría de las enfermedades infecciosas emergentes humanas resultan de la exposición a agentes que tienen su origen en los animales. Son, por tanto, zoonosis.

El término '**zoonosis**' fue propuesto en 1855 por el médico alemán R. Virchow, quien descubrió el papel del cerdo en el ciclo de *Trichinella spiralis*, causante de la triquinosis y hoy es considerado el iniciador del estudio de estas enfermedades. Virchow llegó a proponer una sola medicina, defendiendo

el trabajo conjunto de médicos y veterinarios. La OMS definió las zoonosis en 1959 y 1967 como: "**aquellas enfermedades e infecciones que se transmiten naturalmente entre los animales vertebrados y el hombre**".

Todos los animales pueden estar implicados en el origen de la infección y todos los tipos de agentes pueden ser etiología, como bacterias, virus, hongos, protozoos, helmintos, artrópodos, etc., incluso en la actualidad se incluyen también agentes no convencionales como los priones.

Existen antecedentes históricos remotos del conocimiento de algunas de las zoonosis que aún hoy, continúan preocupando a la humanidad, como **la peste**, referida ya por clásicos como Homero, Herodoto o Hipócrates (s. VIII a V a.C.) o el carbunco bacteriano a quien se refieren Aristóteles, Virgilio y Galeno (s. IV y II a.C. y II d.C., respectivamente). Son bien conocidas las referencias a **la rabia** en las leyes de Eshnunna (1800 a.C) y tal vez sea esta enfermedad la primera en la que se relacionó su origen animal con el hombre. De las zoonosis parasitarias ya se tiene noticia en la remota antigüedad, como **la leishmaniosis** cutánea a la que se refiere el Deuteronomio, o la **triquinelosis** y la **cisticercosis** que justificaron, empíricamente, la prohibición del consumo de carne de cerdo de las antiguas culturas judías y musulmanas, a la que declararon 'inmunda'.

El agente patógeno, productor de la zoonosis puede ser **transmitido** desde el reservorio animal al hombre por vía directa o en forma indirecta, mediante un insecto vector, por la ingestión de alimentos sanos contaminados o a través de soluciones de continuidad en la piel o mucosas.

El grupo de **reservorios y hospedadores animales** de agentes de zoonosis, o de zoonosis mismas, incluye tanto a mamíferos, como aves, peces e insectos. Los reservorios animales **en las áreas urbanas**, han sido objeto de estudio por la OMS que en 1981 estableció diversas categorías según su interés como reservorios de zoonosis. En primer lugar figura-

ban los **animales de compañía**; después los **animales sinantrópicos** (que viven en su entorno, pero no son domésticos, como ratones, ardillas, palomas, etc.). Un nuevo grupo de **animales** incluye los **domésticos, productores de alimentos**. En cuarto lugar están los **animales protegidos culturalmente** (como el ganado bovino en Asia). En quinto lugar están los animales **útiles** (en el trabajo, el transporte, animales de laboratorio, animales de zoológicos, etc.) y finalmente, en sexto lugar hay que hacer mención de los **animales "exoantrópicos"** (animales silvestres y asilvestrados).



Fig. 21. Los animales domésticos y los salvajes son fuente de patógenos para el hombre, agentes de zoonosis (: www.healthynj.org/dis-con/zoonoses/main.htm, : www.futura-sciences.com/.../d/dossier319-1.php, : www.northwest-zoonoses.info/auto-forward.htm) por lo que su manejo y cuidado exige actitudes responsables

Las zoonosis comprenden **el grupo más significativo de enfermedades transmisibles** y a su interés en Salud Pública se suma la importancia económica, el interés social, laboral, etc. En la actualidad el **número de zoonosis admitidas** se sitúa en torno a las 200, aunque si se suman agentes patógenos facultativos que solo se transmiten al hombre bajo circunstancias especiales (por ej., en caso de inmunodepresión), y cuyo interés cada vez se considera mayor, el número podría llegar a las 300 e incluso más, en lo que también influye la tecnología de estudio disponible. Además muchas de las enfermedades emergentes de reciente aparición son zoonosis.

Las zoonosis **se presentan en todo el mundo** y su vigilancia constituye un problema internacional. Al control, contribuyen instituciones como la FAO, la OMS, o la OIE a través de programas generales y específicos. Los **planes de lucha, control y erradicación** de las zoonosis se fundamentan en complejas medidas que afectan a los reservorios, controlando su comercio, sometiendo a inspección los productos de ellos derivados, y controlando los contactos directos e indirectos con el hospedador humano. Han sido definidas como **problemas multisectoriales**, no existiendo otra especialidad que requiera la participación de tantas disciplinas científicas diferentes. La investigación y control de las zoonosis requiere la indispensable colaboración de ecólogos, zoólogos, botánicos, especialistas en biología molecular, microbiología, inmunología, parasitólogos, epidemiólogos y en sentido más amplio, médicos y veterinarios quienes sin duda de ningún tipo deben responsabilizarse de la coordinación y dirección de los equipos en sus actuaciones sobre los animales y su entorno.

Zoonosis en animales salvajes.- Evidentemente, entre los animales, cuanto se refiere a los domésticos resulta mucho mejor conocido. Los animales salvajes pueden desempeñar, sin embargo, un papel tan clave como el de los domésticos en la aparición de enfermedades, proporcionando un “**pool zoo-**

nótico” desde el que pueden emerger patógenos previamente desconocidos. Los animales salvajes son uno de los orígenes más importantes de enfermedades infecciosas del hombre y los animales domésticos como lo prueban multitud de ejemplos. Así ocurrió, sin duda, en el caso de los virus influenza, los virus HIV 1 y 2 del SIDA, el Ébola, el Hendra, Nipah, etc.

La “polución de patógenos”, que resulta de la introducción de animales domésticos en ambientes silvestres con la consecuencia de difusión de enfermedades nuevas para la fauna silvestre, atenta directamente contra la biodiversidad. Potencialmente puede llegar a originar la **extinción local** de una especie animal o del hombre. No debe extrañar, por tanto, que cada vez sean más comunes las **relaciones entre fauna salvaje y zoonosis emergentes**, un hecho de preocupación creciente para las autoridades y responsables sanitarios.

-ZONOSIS EMERGENTES Y REEMERGENTES

Se refiere a zoonosis de emergencia reciente como enfermedades nuevas o producidas por agentes ya conocidos que aparecen ahora en áreas geográficas o en especies animales en las que no se habían descrito antes, muchas veces por la disponibilidad de procedimientos nuevos de diagnóstico y de estudio epidemiológico. Como en el resto de enfermedades a las que venimos prestando atención, existen también casos de zoonosis que reemergen después de muchos años de ausencia en áreas donde antes ya habían sido descritas como causa de enfermedad importante.

En la primera conferencia Internacional sobre Zoonosis Emergentes, F.X. Meslin, de la división de enfermedades emergentes y otras enfermedades transmisibles, de la OMS presentó un informe muy interesante²² en el que refirió como **zoonosis emergentes** a las siguientes: 1) **Salmonelosis** por **S.**

²² F.-X. Meslin. 1997. Global aspects of emerging and potential zoonoses: a WHO perspective. *Emerg. Infect. Dis.*, 3:2, 1-7

typhimurium (*S. enterica* subsp. *enterica* serotp. Typhimurium) **en el Reino Unido.** Refiere el caso de la cepa de *S. Typhimurium* DT 104 aislada del ganado bovino en Inglaterra y Gales en 1988 y, mas tarde, aislada también de aves, ovejas, cerdos y caballos, que puede aislarse de alimentos que se han asociado con brotes gastroentéricos como la carne de pollo, otros tipos de carne y productos cárnicos y leche cruda, habiéndose descrito también casos humanos por contacto con bovinos y una pequeña proporción se relacionan con animales de compañía (perros y gatos); 2) **Infección por morbillivirus en Australia.** En realidad se trata de la infección por el **virus Hendra**, un paramyxovirus que fue aislado en Hendra (Queensland), en Australia, en septiembre de 1994, a partir de 14 caballos que murieron como resultado de la infección a los que se sumaron después otros 7 que fueron sacrificados. La primera muerte de una yegua atribuida a la infección con este virus produjo un grave daño pulmonar con acumulación de cantidades masivas de líquido en la cavidad torácica. Hubo tres casos humanos, dos al principio y un tercero en el mes siguiente, de los que se contabilizaron dos fallecimientos; la misma situación es aplicable al virus Nipah (por Sungai Nipah), también paramyxovirus, relacionado con el virus Hendra, pero no idéntico, descrito en Malasia en 1998-1999 con síntomas respiratorios y neurológicos y transmitido al hombre desde los cerdos. 3) **Rabia en Australia y en el Reino Unido.-** En la primavera de 1996 se describió un caso de encefalitis no supurativa, grave, en un zorro volador que presentaba signos neurológicos en Ballina (Nueva Gales del Sur, Australia). Aunque los resultados de los análisis para el virus rábico fueron negativos, se confirmó la presencia de un antígeno de Lyssavirus que en la actualidad se reconoce como un nuevo tipo denominado ABL (*Australian Bat Lyssavirus*). En el caso del Reino Unido se hace referencia a la confirmación de cuatro contactos con un murciélago insectívoro en una localidad de la costa sur de Inglaterra, en la línea con otros

casos de rabia de murciélagos confirmados en Europa, en particular en Dinamarca, Alemania y Holanda, que se suman a los descritos en España unos años antes. Mención aparte le merecen al autor los casos de **fiebre hemorrágica por el virus Ébola**, en razón de que su reservorio animal aún no ha sido identificado y la **encefalopatía esponjiforme bovina** considerada como zoonosis a pesar de que su causa no es un agente convencional pero su carácter transmisible al hombre no deja duda respecto de su implicación en la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.



Fig. 22. Los virus Hendra (www.usyd.edu.au/.../articles/disease/suit.jpg, www.abc.net.au/science/news/img/hendra.jpg), de la rabia o EBL/ABL (lyssavirus de murciélagos de Europa o Australia) o *S. enterica* Typhimurium constituyen ejemplos de patógenos zoonóticos emergentes

El informe recoge como **zoonosis reemergentes** los casos de **encefalitis equina venezolana** en Venezuela y Colombia, la más grave de las encefalitis de origen vírico en caballos, que puede ser transmitida al hombre a partir de pi-

caduras de mosquitos. De igual modo se describen también casos de **leptospirosis** en Nicaragua en la que se contabilizaron 15 fallecimientos después de un cuadro clínico extraño, que incluía hemorragias respiratorias. También se describieron infecciones en Japón por **E. coli 0157:H7** que en 1996 afectó a escolares de 6 a 12 años en la región de Osaka, que se suma a otros descritos en aquél país hasta una cifra de casi diez mil casos, con 11 fallecimientos.

Un informe del Grupo de Trabajo de Zoonosis de la OMS²³ fechado en noviembre de 2001 incorpora algunos problemas nuevos a la vez que mantiene otros de los citados. Por ejemplo, se refiere a la infección por *E.coli* 0157:H7 y añade como nuevos los problemas de **paratuberculosis**, de **listeriosis cutánea**, **erlichiosis granulocítica**, **enfermedad por arañazos del gato** y las infecciones por *Capnocytophaga canimorsus*. La **paratuberculosis** es un tipo de enterocolitis crónica y persistente que afecta al ganado bovino, ovino y caprino; se presenta de forma esporádica en algunos rebaños y esta causada por *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* habiéndose relacionado con la enfermedad de Cröhn, una inflamación crónica del colon en el hombre, aunque aún no existe una confirmación indiscutible de tal relación; recientemente la leche pasteurizada y la carne insuficientemente calentada han sido implicadas como causa de infección. En el caso de la **listeriosis cutánea** se trata de una forma de la enfermedad con frecuencia olvidada por su rareza que se manifiesta en forma de erupción pustular de la piel y linfadenitis. En casos graves pueden observarse síntomas generales que obligan a la hospitalización del paciente. Se describen en los últimos años algunos casos que afectaron a veterinarios en Suiza y a ganaderos que habían atendido un parto de una hembra con listeriosis. La **erlichiosis granulocítica** (HEG) se manifiesta en forma de gripe, con fiebre, dolor de cabeza y musculares, causada por un mi-

²³ OMS. Emerging Zoonoses. Working Group on Zoonoses. FVO. Magazine. Nov. 2001

croorganismo del género *Ehrlichia*, muy relacionado con los que producen una enfermedad similar en el perro y en los caballos, pero distinto a ellos y transmitido por garrapatas. La **enfermedad por arañazos del gato** está producida por *Bartonella henselae*, un tipo de rickettsia, que se manifiesta en el hombre por linfadenitis con fiebre y ocasionalmente lesiones cutáneas y que en individuos inmunodeprimidos puede dar lugar a sepsis y angiomatosis. La infección se transmite al hombre por contacto directo aunque también es posible que se produzca por las pulgas. Finalmente, se han descrito varios casos de **sepsis, endocarditis y complicaciones renales en el hombre después de la mordedura de perros** con la particularidad de que los pacientes eran siempre individuos inmunodeprimidos o que habían sido sometidos a una intervención de resección del bazo. De todos ellos se aisló *Capnocytophaga canimorsus*, un microorganismo habitual de la boca del perro y gato, de tipo oportunista, relacionado con casos de septicemia y endocarditis en estos animales (perros).

La lista debería completarse, al menos, con la inclusión del **virus de la influenza porcina H3N2**, emergente, descrito en 1998; la **rabia silvestre**, de gran importancia actual en el mapache en América, o en los murciélagos en todo el mundo, con la inclusión también del **virus de la encefalitis del Nilo occidental**, del que son reservorio multitud de especies de aves silvestres; la **brucelosis** en el bisonte y el alce, la **fiebre Q**, de la que aumenta todos los años la casuística; la **encefalopatía espongiiforme bovina** (EEB) y otras zoonosis de esta especie como **salmonelosis** por *S. Dublin* o por *S. Newport*; la **infección por *Pfiesteria piscicida***, ya comentada con anterioridad, identificada en los años 80 como una micosis ulcerativa asociada a mortalidad en peces en Carolina del Norte, en los Estados Unidos y aún no aclarada de forma definitiva, de la que se especula en su relación con un 'síndrome humano asociado a estuarios'. Todavía sería preciso incluir también el caso de ***Streptococcus iniae*** un patógeno emergente en el hombre parece que invasivo, implicado en casos de transmi-

sión a partir de heridas durante la manipulación de pescado (huesos o espinas de tilapia) con desarrollo de endocarditis, meningitis y artritis séptica en la que los casos descritos tenían que ver con pacientes que habían manejado este pescado vivo o recién muerto, probablemente en relación con la creciente demanda de esta especie en los últimos años especialmente en Asia. En lo que a nuestro país se refiere no podemos olvidar el brote de **tularemia** acaecido entre 1998 y 2000 en Castilla y León (principalmente) con varias decenas de aislamientos de *Francisella tularensis* a partir de liebres de la región de 'Tierra de Campos' y un importante número de casos humanos, asociados a la manipulación de las piezas de caza para el consumo o diagnóstico.



Fig. 23. Tinción por Gram de *Francisella tularensis* y lesiones de tularemia en liebres, que muestran los típicos focos blanquecinos. Los cazadores son población de especial riesgo de contagio

-ENFERMEDADES EMERGENTES EN LOS ANIMALES (NO ZONOSIS)

Muchos de los factores que han sido revisados con carácter general como predisponentes o desencadenantes en la aparición y difusión de las enfermedades emergentes, son aplicados *sensu stricto* a los animales, independientemente de su vinculación o no a enfermedades padecidas también por el hombre o para las que actúan como reservorios o fuentes de infección. Por esta razón nos referimos aquí de forma exclusiva a los problemas de Sanidad Animal con la condición de emergentes, denunciados en los últimos años.

En una revisión reciente, Domingo (2004) señala algunos de estos problemas, como el **síndrome respiratorio y reproductivo porcino** (PRRS) descrito en 1987, el **síndrome de adelgazamiento postdestete del ganado porcino** (1991) por circovirus, la **enfermedad vírica hemorrágica del conejo** descrita en 1984 o la **enteropatía mucoide epidémica** de la misma especie (1996). Desde nuestro punto de vista esta lista debería completarse de forma importante; a este respecto, por ejemplo, en las aves son problemas emergentes de las aves de puesta y broilers los producidos por ***E. coli* (colibacilosis)**, los problemas respiratorios por **metapneumovirus del pavo** (rinotraqueitis y síndrome de cabeza hinchada, **TRT** del pavo), la **enfermedad de Newcastle velogénica**, el denominado '**síndrome de mortalidad por enteritis de los pavipollos**' que causa depreciación del crecimiento y diarrea crónica en la que, como en el caso de los **complejos de enfermedad respiratoria** se implican etiologías múltiples coincidentes con numerosos factores ambientales; algunos autores han considerado que las interacciones potenciales entre virus (adenovirus, astrovirus, coronavirus, enterovirus, virus semejantes a los parvovirus y los picornavirus, reovirus, rotavirus, torovirus y pequeños virus redondos), bacterias (*Campylobacter*, clostridios, *E. coli*, *Klebsiella* o salmonelas), hongos (cándidas) y parásitos (criptosporidios,

coccidios, hemamitas y tricomonas) suman mas de 330 oportunidades diferentes que ponen de manifiesto las grandes posibilidades que ejerce la moderna avicultura intensiva en la expresión de cuadros patológicos en los que cada vez es más difícil prevenir una determinada etiología pura. Entre las aves silvestres hay que mencionar también la **mielinopatía vacuolar aviar**, estudiada desde 1999, de etiología desconocida, que afecta al aguila calva, la focha americana y posiblemente a otras especies de aves, con signos neurológicos que incluyen incapacidad para nadar, volar o caminar y de la que aún se desconocen cuestiones claves como si es o no contagiosa, o zoonosis; En los cerdos son también emergentes los problemas respiratorios por *Pasteurella multocida* y *Haemophilus parasuis* (forma respiratoria y meningitis de la enfermedad de Glässer), los problemas septicémicos por *Actinobacillus suis*, los problemas entéricos por *Serpulina hyodisenteriae* y por *S. pilosilicosi* (espiroquetosis intestinal porcina) y todo ello en granjas saneadas, libres de salmonelosis y disentería porcina, sin olvidar la descripción reciente (en 1997) del **virus de la hepatitis E** (*swine HEV*)²⁴ del que aún falta por demostrar de forma incuestionable su identidad total con el virus correspondiente humano y que, por tanto, significaría su condición de zoonosis y el reservorio animal en esta especie, o el **retrovirus endógeno porcino** (PERV) también descrito en 1997 y al que se le concede gran importancia desde el posible aspecto de esta especie animal como donadora de órganos con destino al hombre, el síndrome de **nefropatía y dermatitis porcina** (PDNS), etc.,. En el caso del bovino, incluiríamos como emergentes o re-emergentes el **complejo diarrea vírica bovina-enfermedad de las mucosas**, la **dermatitis papilomatosa digital** del ganado bovino, caracterizada por la presencia de verrugas o papilomas en el espacio interdigital de las extremidades caudales, que ha emergido en los últimos años en muchas partes del

²⁴ En el cerdo se han descrito la presencia de anticuerpos en estudios prospectivos y la identificación del virus por RT-PCR.

mundo y es causa de muchas pérdidas económicas, especialmente en la industria lechera; aunque se piensa que la enfermedad está producida por un treponema, las razones de su emergencia no están claras. En el ganado bovino son también emergentes o reemergentes la propia **fiebre aftosa** (aunque realmente es una zoonosis de importancia menor), la **criptosporidiosis** y **anaplasmosis**, las **mamitis** por *E. coli*, estafilococos coagulasa negativos, estreptococos ambientales, micoplasmas (*M. bovis*) y *Serratia* spp, así como otros procesos nuevos, muchos de los cuales aún en fase de estudio etiológico, como un **síndrome respiratorio agudo** (traqueobronquitis) asociado a IBR, un **síndrome hemorrágico yeyunal** asociado a *C. perfringens* tipo A y la denominada **parálisis misteriosa o polio-mieliis bovina**. En rumiantes salvajes, como el ciervo mulo y el alce la denominada **caquexia crónica**, descrita en los EE.UU. y Canadá, de la que se desconoce su etiología aunque por tratarse de una condición de 'encefalopatía espongiiforme', se especula con la implicación de un príon, como sucede en la encefalopatía espongiiforme bovina. En lo que se refiere al caso de los caballos se ha señalado, por ejemplo, la **metritis contagiosa equina** producida por *Taylorella equigenitalis*, descrita por primera vez en explotaciones de Kentucky (EE.UU.), en 1977-78 y en la actualidad distribuida por todo el mundo, o la **fiebre equina de Potomac** (o erlichiosis monocítica de los équidos) producida por *Ehrlichia risticii* y descrita por primera vez en los Estados de Maryland y Virginia, en los EE.UU., en 1970. En esta especie, también, la **mielitis (mieloencefalitis) protozoaria equina (EPM)**, producida por *Sarcocystis neurona*, que tiene como hospedadores intermediarios a los oposum, descrita en 1970, que se considera una causa principal de desórdenes neurológicos de los caballos, o el **síndrome de Wobbler**, también producido por *S. falcutula*, sin olvidarnos de los brotes por el virus de la **influenza equina A/equi/Jilin/1-89**. En el caso de los conejos no debe olvidarse la **mixomatosis** y en los *mamíferos acuáticos* deberían incluirse las **infecciones por morbillivirus**,

entre las que se cuentan las epizootias del delfín de nariz de botella de la costa atlántica de los EE.UU., descritas entre 1987 y 88, como la acaecida en el mar del Norte o en el mar Mediterráneo, ambas en 1988 y más recientemente en el golfo de Méjico (en 1994) y en el Pacífico, en 1998. Y todo esto, por considerar solamente algunas especies, porque otro tanto habría que señalar de animales de compañía, peces, etc.

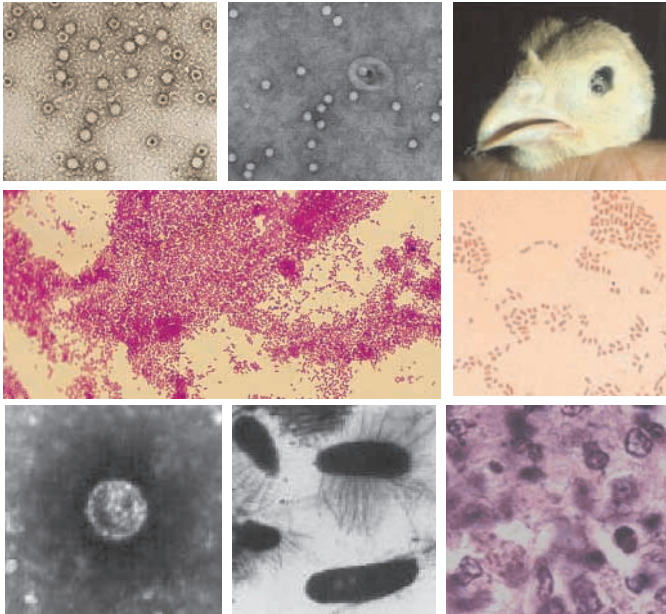


Fig. 24. Algunos problemas de Sanidad Animal, nuevos o emergentes. Virus de la enfermedad vírica hemorrágica del conejo, el virus del PRRS, los metapneumovirus del pavo, problemas por *Hemophilus parasuis* y *Actinobacillus suis* en el cerdo, la diarrea vírica bovina producida por un pestivirus de la familia *Flaviviridae*, la metritis contagiosa de los équidos, producida por *Taylorella equigenitalis* o la mielitis protozoaria equina debida *Sarcocystis neurona* etc. (www.equinst.go.jp/JP/siryou/kansenS/photo/211.gif; www.cvm.okstate.edu/.../Images/lmg0007d.jpg; duke.usask.ca/.../stud2003/llama/imageJ6J.JPG)

LA GRIPE DEL POLLO O INFLUENZA AVIAR

La influenza o gripe es un proceso producido por el/los virus influenza. Ha sido, tradicionalmente y lo sigue siendo, una de las enfermedades que más vidas humanas ha anotado en su haber a lo largo de la Historia. Su extrema variabilidad antigénica, su estacionalidad y su impacto sobre la Salud Pública hacen de estos virus, inicialmente de tropismo respiratorio, casos únicos desde el punto de vista patógeno. Su actualidad emergente se justifica por un brote asiático iniciado en Hong Kong en 1997 que ha producido ya varias víctimas humanas. En cualquier caso las autoridades sanitarias vienen advirtiendo, desde hace años, sobre la posibilidad de una gran epidemia en el futuro próximo.

Se tiene noticias del padecimiento de influenza por el hombre desde hace muchos años. Se llega a afirmar, incluso, que una 'peste' que asoló Atenas entre los años 430 y 427 a. C., descrita por Tucídides, fue en realidad una gripe epidémica probablemente complicada con una intoxicación estafilocócica. En la Italia del siglo XV se denominó al proceso '*influentia*' (de donde deriva el actual de influenza) para referirse a su origen misterioso, 'influenciado por los astros o por poderes ocultos'. El término gripe procede del francés '*grippe*', más descriptivo, que alude al 'agarrotamiento' del pecho, una sensación común en el curso de la enfermedad.

La mala reputación de los virus influenza, en particular de los tipos que afectan al hombre, tiene mucho que ver con las sucesivas pandemias de gripe que ha sufrido la humanidad. La pandemia de 1918, por ejemplo, mal etiquetada como 'gripe española'²⁵, afectó a más de 500 millones de personas en todo el mundo y costó la vida a más de 20 millones. Después de ella, han tenido lugar otras que han dejado también un nefasto recuerdo, como la gripe asiática de 1957, la gripe de Hong Kong de 1968 o la gripe rusa de 1977.

Procesos con esta denominación, aunque de causa distinta (virus distintos, de la misma familia) son padecidos por otras

especies, en particular las aves (donde se sitúa el origen), el cerdo, los caballos y otros. Las aves y los cerdos han jugado y siguen haciéndolo, un papel crucial en las epidemias humanas, facilitando la modificación del virus mediante distintos procedimientos. Por su interés actual, como se ha dicho al principio, hoy preocupa de forma especial la denominada **gripe o influenza aviar (gripe del pollo)**.

La influenza aviar puede definirse como una enfermedad infecciosa de las aves, producida por un virus influenza A, de graves consecuencias sanitarias y económicas. Afecta a aves silvestres migratorias, gallinas, pollos, pavos, aves de caza, faisanes, perdices, codornices, avestruces, emúes, aves psitácidas y aves de compañía. También se denomina 'peste aviar'.

La influenza aviar, causada por un virus influenza de alta patogenicidad, fue descrita por Perroncito en Italia, en 1878 y su etiología fue establecida por Centanni y Savunozii en 1901 a partir de aves enfermas. Aunque del cerdo (probablemente transmitido desde el hombre) se aisló el virus de la influenza en 1931 y del hombre (virus influenza A) fue aislado por primera vez en 1933, no fue hasta 1955 cuando se demostró por primera vez que los virus de la peste aviar eran los que en la actualidad se denominan virus de la influenza de tipo A. En los años sesenta se aislaron virus de baja patogenicidad en pavos y en 1972 se describió la condición de reservorios de las

²⁵ A fecha de hoy aun existen dudas acerca de si la pandemia de 1918 se originó en los EE.UU., en China o en Francia aunque parece haber acuerdo de que coincidió con una onda gripal benigna que entre marzo y abril de 1918 se presentó de forma simultánea en los Estados Unidos, Europa y Asia. Se ha sugerido que fueron cambios genéticos en el virus causal de esta onda los que dieron lugar a un virus de alta patogenicidad, el causante de la segunda onda, que se produjo entre septiembre y noviembre de 1918 y que afectó a una cuarta parte de la población mundial. El nombre de 'gripe española' en realidad no tiene nada que ver con nuestro país, directamente, sino que fueron los servicios de inteligencia los que para justificar la tremenda mortalidad que tuvo entre las tropas francesas, le atribuyeron un origen español, por razones interesadas.

aves acuáticas. En 1981 se describieron los virus de alta patogenicidad y con el comienzo de los 90 se produjo la difusión internacional de la enfermedad. Como se ha señalado, en 1997 tuvo lugar el primer caso, en Hong Kong, de una epizootia que se mantiene en la actualidad, producida por el virus H5N1. En el mismo año se describió en Italia, por el tipo H5N2, produciéndose brotes nuevos en 1999 (por el tipo H7N1) y 2002 (por el tipo H7N3) en que también se produjeron brotes en Pakistán (por el tipo H7N3), EE.UU. (por el H7N2) y Chile (H7N3). En 2003 se describió en Holanda, Bélgica y Alemania (por el tipo H7N7) y en este año, además del brote asiático, que se mantiene, se ha descrito en EE.UU. por el tipo H5N2. Los virus relacionados con la peste aviar original (H7N1 y H7N7) producen alta mortalidad en gallinas, pavos y otras especies.

Los virus influenza son Orthomyxovirus, un tipo de virus ARN. Su denominación alude a su tropismo respiratorio, pues myxo significa moco, el que recubre las vías aéreas de donde se aísla sin dificultad en caso de enfermedad. Los Orthomyxovirus se integran en la familia *Orthomyxoviridae* que comprende los géneros Influenzavirus (influenzavirus A, B y C) y Thogotovirus. En los animales solo se encuentran los virus influenza A, mientras que del hombre pueden aislarse los A, B y C.

Los Orthomyxovirus se caracterizan por un genoma de ARNmc de sentido negativo y fragmentado. Las infecciones por los tres tipos de influenzavirus se asocian con los síntomas clásicos de la influenza o gripe.

Los virus influenza son partículas aproximadamente esféricas o pleomórficas, incluso filamentosas, con un tamaño de 80 a 120 nm. Presentan simetría helicoidal y están organizados, de fuera adentro, por una membrana o envoltura externa de naturaleza lipídica derivada de la célula hospedadora, la cual encierra una matriz proteica (M) y ésta, un núcleo de ribonucleoproteína (RNP).

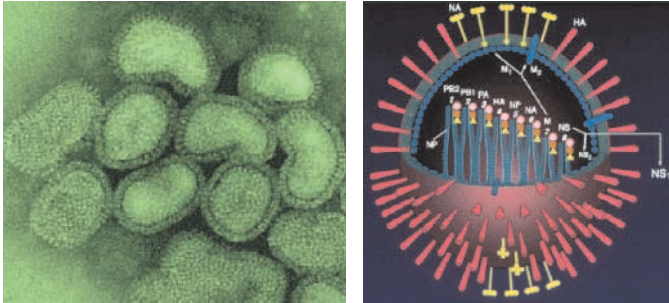


Fig. 25. Virus influenza al microscopio electrónico y esquema de sus estructuras principales.

La superficie vírica, es decir la envoltura, está recubierta por proyecciones o espículas de glucoproteína de tres tipos: Hemaglutinina (HA), Neuraminidasa (NA) y Proteína M2.

La Hemaglutinina (HA) es una glucoproteína que representa el 25% del total de las proteínas del virus y facilita tanto la unión como la penetración del virus en la célula hospedadora. La fragmentación proteolítica en HA - 1 y HA - 2 por una serinproteasa, resulta esencial para la infectividad. Algunas, por ejemplo la H5 y la H7, pueden contener aminoácidos extra en el punto de rotura, lo que permite la activación por proteasas celulares (por ejemplo furina) y la replicación sistémica que se observa en los virus de alta patogenicidad. Los anticuerpos anti-HA, pueden neutralizar la infectividad vírica y poseen utilidad diagnóstica (inhibición de la hemaglutinación).

La Neuraminidasa (NA) es otra glucoproteína de membrana. Tiene forma de hongo o champiñón y está anclado a la envoltura vírica por sus aminoácidos terminales. Representa alrededor del 5% del total de proteínas del virus y funcionalmente es una enzima (N-acetil-neuraminilhidrolasa) que juega un papel esencial en la liberación del virus desde las células infectadas y en la difusión dentro del sistema respiratorio. También

la NA previene la agregación de las partículas víricas y permite al virus difundir a través de las secreciones respiratorias.

La Proteína M2, solamente está presente en los virus influenza A como una tercera proteína integral de la membrana, que puede estar glucosilada. Sirve como canal iónico y desempeña un papel importante en la pérdida de cubierta del virus y posiblemente en la regulación del ensamblaje. Los anticuerpos anti-M2 se asocian con una reducción de la replicación vírica y una protección heteróloga de subtipo en los animales. La M2 es la diana de la amantadina y de la rimantadina, dos de los antivirales utilizados en la prevención y tratamiento de la gripe.

Inmediatamente por debajo de la envoltura se dispone una **matriz proteica** que confiere gran estabilidad al virión y que está formada por gran cantidad de proteína M1 que representa la proteína mayoritaria (18 a 37% del total). El interior de la matriz está ocupado por el ácido nucléico que está asociado a la **nucleoproteína de la nucleocápsida** (NP), de carácter grupo específico (antígeno de grupo) y fosforilada. Cada segmento de ARN se asocia con la nucleoproteína formando **ribonucleoproteína** (RNP). Además, se contabilizan tres proteínas de gran tamaño (PB1, PB2 y PA) que constituyen el 'complejo ARN transcriptasa', asociado a la nucleocápsida.

En las células infectadas se describen dos proteínas no estructurales codificadas por el virus (NS1 y NS2) aunque la segunda también puede aparecer en pequeñas cantidades en el virus. No se conoce su función, aunque posiblemente intervengan en la transcripción y síntesis del ácido nucléico.

El **genoma vírico** está constituido por varios fragmentos de ARN mc de sentido negativo. Los virus influenza A presentan 8 fragmentos y cada uno codifica para una o varias proteínas (estructurales y no estructurales).

La infección se inicia con la adherencia de los viriones a las células susceptibles, en la que intervienen las espículas de

HA que se unen a receptores mucoproteicos específicos, que contienen ácido siálico. Después los virus penetran por endocitosis y en el interior de los endosomas están sometidos a pH 5, como consecuencia de la entrada de iones por el canal de la proteína M2. Este pH, con las proteasas, termina con el desprendimiento y pérdida de la cubierta, con lo que la nucleocápsida vírica se libera en el citoplasma. Las ribonucleoproteínas se dirigen al núcleo, mientras que se inicia el proceso que tiene como final la réplica del material vírico.

La condición de ARNmc(-) del material genético vírico obliga a la síntesis de ácido nucleico complementario (+) que será utilizado como mensajero para la transcripción de nuevo material genético vírico, proceso que tiene lugar en el núcleo. Las proteínas PB1, PB2 y PA, funcionan como ARN polimerasas (ARN transcriptasas). La nucleoproteína se sintetiza en el citoplasma y después se transporta al núcleo, donde se une al ácido nucléico para formar la RNP. El ensamblaje de las nucleocápsidas se produce en el citoplasma y los viriones recién formados migran hacia la membrana celular, en cuya superficie interna se asocia la proteína M1 y las HA y NA se incorporan, como la envoltura lipídica, en el curso de la gemación por la que se libera el virus. La liberación vírica, supone la muerte de la célula.

Cultivo.- Los virus influenza se cultivan bien sobre células primarias de riñón de mono y, alternativamente, en células renales de perro, en particular en la línea Madin-Darbin (MDCK) que permite una multiplicación eficaz, especialmente si las células son tratadas con tripsina. Con fines de producción de vacunas, se aíslan y replican en embrión de pollo. Experimentalmente se utilizan hurones por instilación nasal, que con la gallina son los animales utilizados para la producción de antisueros específicos en la tipificación de cepas de campo.

ESTRUCTURA ANTIGÉNICA Y CLASIFICACIÓN.-
Los **antígenos internos (NP y M1)** son específicos de tipo

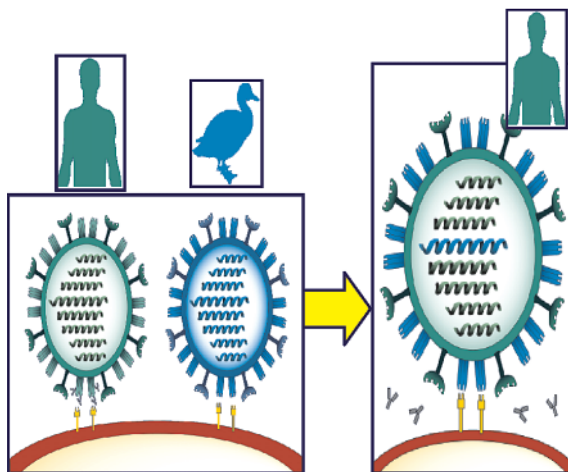
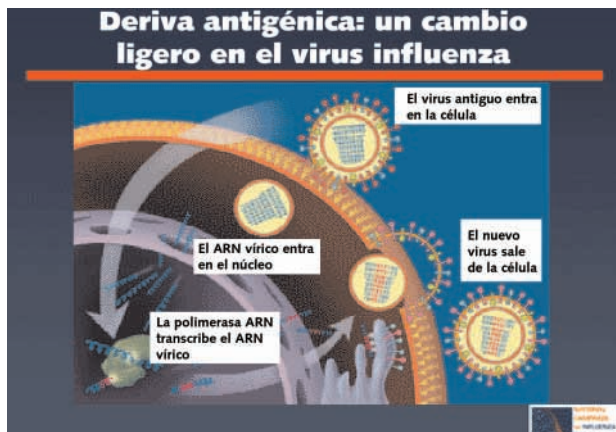


Fig. 26. La deriva antigénica y el cambio o salto antigénico, especialmente este último (en el que se reorganizan por coinfección fragmentos de genoma pertenecientes a dos virus diferentes), son mecanismos principales de variación en el virus influenza y, consecuentemente, de la emergencia de nuevos tipos y subtipos víricos causantes de epidemias y pandemias

(A,B,C) y constituyen el antígeno soluble que se puede estudiar fácilmente por FC o por ELISA. Los **antígenos superficiales** poseen una importancia excepcional; el **H** (de la hemaglutinina -HA-) es el más importante, induce anticuerpos neutralizantes que impiden la fijación del virus a la célula y consiguientemente neutralizan la infectividad vírica. Es específico y se reconocen 15 subtipos identificados como H1 a H15. La **N** (de la neuraminidasa -NA-), el otro antígeno superficial, induce una respuesta de anticuerpos protectores neutralizantes, que limitan la difusión de los virus a partir de las células infectadas y la transmisión entre los animales susceptibles. Igualmente es un antígeno específico de subtipo y hasta la fecha, en el tipo A, se han descrito un total de 9 subtipos (N1 a N9).

En base a los antígenos H y N se clasifican los virus influenza, siendo posibles 256 combinaciones teóricas aunque en la práctica, solo se han descrito unas pocas. Un virus influenza en particular se denomina en función del tipo de HA y NA, del lugar de aislamiento, del año, del número cronológico y la especie.

VARIACIONES ANTIGÉNICAS.-Los virus influenza presentan una marcada capacidad para sufrir dos tipos de variaciones en sus antígenos de superficie con gran trascendencia desde el punto de vista epidemiológico. La **deriva antigénica** (*drift*) es el resultado de mutaciones puntuales en los genes de la HA y NA, sobre todo en la primera, facilitadas por la ausencia de un sistema de auto-corrección de errores durante la replicación (típica de los virus ARNmc negativos), que consigue la aparición de una nueva cepa o variante.

El otro tipo de variación es el denominado **cambio o salto antigénico** (*shift*) que implica el cambio total de la HA, de la NA o de ambas y que solo aparece en los virus influenza A; esta modalidad supone la aparición de un nuevo subtipo, diferente al difundido hasta entonces entre la población. El salto

antigénico está facilitado por el tipo de genoma con fragmentos independientes, débilmente conectados, lo que permite su separación. Si una célula hospedadora se coinfecta por más de un virus, distinto, de influenza, puede tener lugar una reorganización (recombinación), de tal modo que el virus resultante puede contener segmentos que no le corresponden, pertenecientes al otro virus. La coinfección no se produce fácilmente en el caso de los virus humanos, pero si ocurre con cierta frecuencia en el caso de los reservorios animales, circunstancia de importancia crítica pues puede facilitar el origen de pandemias humanas. El cambio antigénico ha dado origen, históricamente, a pandemias altamente mortíferas de gripe humana para lo cual el nuevo subtipo ha de poseer necesariamente genes de los virus humanos que permitan con facilidad la transmisión interhumana. En la práctica, un factor que favorece el riesgo de cambio antigénico es la existencia de poblaciones humanas que viven en estrecho contacto con aves y cerdos domésticos. Los cerdos son susceptibles tanto a los virus de mamífero como aviares (posee receptores para ambos) y pueden servir de 'vaso de mezcla' del que emerge el nuevo subtipo y se sospecha que el hombre puede ejercer el mismo papel. Evolutivamente los virus influenza de mamíferos proceden de un reservorio aviar.

EPIDEMIOLOGÍA.- Los virus de la influenza aviar **se eliminan** al exterior desde las aves afectadas a partir de las secreciones respiratorias y conjuntivales, así como por las heces, manteniéndose en el aire, en suspensión, adheridos a las partículas de polvo. No puede descartarse, tampoco, otros orígenes de material infectado a partir de animales enfermos o de sus cadáveres.

El virus se **inactiva** fácilmente con solventes de los lípidos que degradan su envoltura, incluyendo detergentes, alcohol, éter y otros, También se inactivan por la acción del formol, la β -propiolactona, los oxidantes, los ácidos diluidos, el dodecil sulfato sódico, los derivados de amonio cuaternario, etc. Igual sucede en el caso del calor, el pH extremo, las condiciones no

isotónicas y la desecación. En el embrión de pollo, las proteínas del líquido alantoideo le protegen. En condiciones de campo el virus está protegido por las secreciones nasales y en las heces. Se han descrito problemas con el estiércol contaminado, donde se han señalado supervivencias extremas hasta los 105 días aunque lo normal es un mes a una temperatura ambiente de 4°C. Se desconoce la supervivencia en el agua, aunque no se considera que represente un problema en la difusión.

El **contagio** se produce de forma directa, por contacto estrecho enfermo-sano (por vía respiratoria). Aunque la difusión aérea probablemente es la más importante (toses y estornudos), también lo es la indirecta a través de empleados, fómites, agua o alimentos. El virus infecta las células epiteliales de las mucosas de las vías respiratorias altas en las que tiene lugar (en el caso de los virus virulentos) una intensa multiplicación entre 4 y 6 horas después de la infección.

El **origen de la infección y su mantenimiento** hay que buscarlo en las aves silvestres y migratorias que actúan como **reservorios** y, a la vez, **vectores** principales, excretando el virus por las heces y difundiéndole en zonas libres y a otras aves. El material y equipo avícola, así como personas, vehículos y productos avícolas infectados también pueden actuar como vectores. Facilitan la difusión vírica las integraciones avícolas que hacen uso en común de medios y personal técnico y el incremento de la población susceptible. Un elemento importante, que ha coincidido siempre en zonas que han sufrido la enfermedad es la **elevada densidad** de explotaciones, que facilita el contacto enfermo-sano²⁶. Las **deficiencias en bioseguridad** de las explotaciones son, igual que los hábitos de contacto con poblaciones aviares sin medidas de protección y otras peculiaridades regionales, factores de riesgo de primerísimo orden.

²⁶ En el brote que tuvo lugar en el norte de Italia en 2002, la densidad de granjas en la provincia de Verona llegaba a 12 por km² parecido a lo observado en Holanda y superado en algunas zonas asiáticas epizooticas.



Fig. 27. Diversidad de especies afectadas, incluyendo las silvestres, el origen de la infección

En el brote italiano por H7N1 del año 2000 se puso de manifiesto la **diversidad de especies aviares afectadas**, incluyendo pavos reproductores y de engorde, pollos de carne y ponedoras, reproductoras pesadas, gallinas camperas y de Guinea, perdices, codornices, avestruces, etc. obligando al sacrificio masivo para el control. Igual ocurrió en Holanda en 2003.

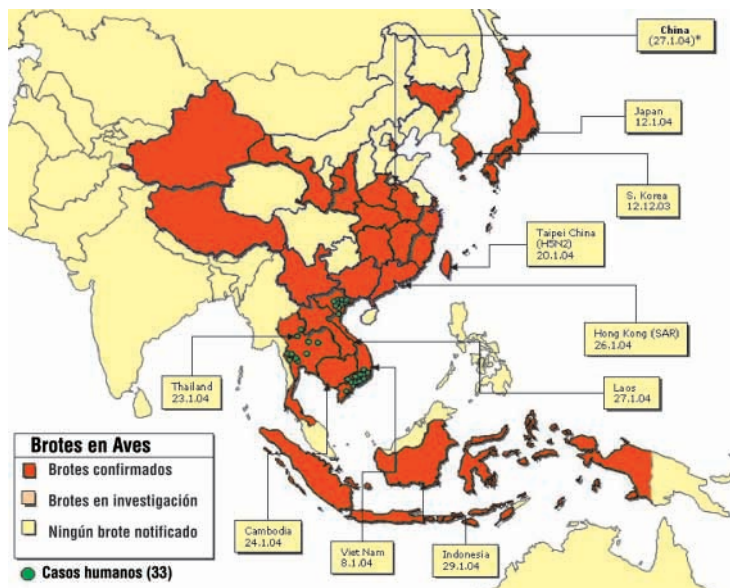
El **brote asiático** se inició en Hong Kong en 1997. En lo que se refiere a la influenza **aviar**, a fecha 6 de febrero de este año se habían confirmado brotes en Pakistán (tipo H7), en Tailandia, Camboya, Vietnam, Indonesia, Laos (H5), Hong Kong, China, China Taipei (H5N2), Corea del Sur y Japón. Los casos confirmados y documentados de infecciones **humanas** por virus de influenza aviar incluyen los siguientes:

En Hong Kong, en 1997, por el subtipo **H5N1**, 18 casos y 6 fallecimientos en individuos infectados por contacto estrecho con aves afectadas, incluyendo pollos, patos y gansos, sacrificándose un total de 1,5 millones de aves. En el mismo lugar, en 1999 se identificó el subtipo H9N2 con un total de 7 casos y no hubo fallecimientos, confirmando la enfermedad en pollos y sin confirmar la transmisión interhumana. Nuevamente en 2003, la enfermedad se identificó en Hong Kong, primero por el subtipo H9N2 con 1 caso humano confirmado y sin fallecimientos y después por el subtipo **H5N1**, con dos casos y 1 fallecimiento, sacrificándose miles de aves. En 2004, la enfermedad se ha identificado en Vietnam (por el subtipo **H5N1**) y en Tailandia (por **H5N1**), con 15 y 5 afectados respectivamente, de los que se produjeron **11** y **5** fallecimientos. Se sacrificaron más de diez millones de aves, en cada caso. Las cifras, para el mes de abril incluían la incorporación de **3** fallecimientos más en Tailandia.

Fuera de Asia, en 2003 la enfermedad se identificó (como ya se ha indicado) en Holanda, Bélgica y Alemania, por el subtipo H7N7, con 89 casos humanos confirmados y 1 fallecimiento. Hubo transmisión interhumana en tres casos dentro de las respectivas familias, con conjuntivitis, sacrificándose 30 millones de aves. En este año se ha incorporado un brote en Canadá (Columbia británica), por el tipo H7, con 2 casos.

Desde el punto de vista de la Salud Pública el brote asiático ha demostrado que Asia es un buen lugar para la emergencia de nuevos tipos de virus pandémicos pues, por un lado, el clima invita a la supervivencia del virus en el ambiente, se dan infecciones gripales tanto en el hombre como en los animales a lo largo de todo el año, existe una gran abundancia de aves migratorias y, además, los hábitos laborales y la infraestructura de las explotaciones en las que conviven varias especies (cerdos, gallinas, patos y otras) facilita la difusión del virus y los contagios. Todo ello hace que parezca necesaria una vigilancia constante y aunque los virus animales pueden

infectar directamente a humanos, hasta la fecha parece que no son capaces de iniciar una pandemia, no pudiendo descartarse que el hombre pueda actuar como un vaso de mezcla para permitir una redistribución antigénica al sucederse coinfecciones por virus humanos y animales.



PATOGENICIDAD DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA AVIAR.- En conjunto puede afirmarse que en los virus que producen influenza aviar se da un rango amplio de patogenicidad, desde virus que producen infecciones inaparentes²⁷ a los que producen enfermedad benigna y, en el extremo, virus con una morbi-mortalidad del 100%, aunque son mayoría los virus ‘moderadamente patógenos’ que circulan internacionalmente.

²⁷ Típicamente virus de aves acuáticas silvestres, apatógenos, en especial para el hospedador natural

Lo más preocupante, sin duda, se refiere a los virus influenza '**altamente patógenos**', que producen enfermedad sistémica, por lo general letales (alta mortalidad), que la OIE incluye en la lista A de enfermedades infecciosas. En este sentido se incluyen los subtipos H5 y H7 o cualquier otro con un IPI²⁸ superior a 1,2 en pollitos de 6 semanas o una letalidad del 75% o superior en pollitos de 4-8 semanas por vía intravenosa²⁹. Se consideran, igualmente, los subtipos H5 y H7 con valores de IPI y mortalidad inferiores a los anteriores, pero en los que se identifique la presencia de series múltiples de aminoácidos básicos en el punto de escisión de la hemaglutinina y, en general, cualquier tipo de virus de influenza que sea capaz de crecer en cultivos celulares en ausencia de tripsina. Se consideran virus de '**baja patogenicidad**' (mortalidad baja) el resto de subtipos H5 y H7 (y el resto de tipos HN). El tipo H5N1, de gran actualidad por su implicación en la epidemia asiática, es un virus descrito por primera vez en 1961 en Sudáfrica, muy contagioso entre las aves, muy patógeno (mortalidad elevada, especialmente entre los pollos) y que circula entre las aves de todo el mundo.

Una cuestión importante en términos epidemiológicos es que se ha comprobado que los tipos de baja patogenicidad pueden emerger en forma de alta patogenicidad³⁰, cuestión que

²⁸ IPI: índice de patogenicidad intravenosa determinado en condiciones normalizadas de la OIE, con una valoración clínica media de 0 a 3 de un total de diez pollos inoculados intravenosamente con 0,1 ml de virus

²⁹ Inoculación de 0,2 ml de líquido alantoideo diluido al 1:10

³⁰ La OMS describe algunos casos en los que se ha observado este cambio a cepas hiperpatógenas, como el sucedido en el curso de una epidemia que tuvo lugar en los EE.UU. entre 1983-84 en que la cepa H5N2 causó inicialmente mortalidad baja, pero en 6 meses adquirió una alta virulencia con mortalidad cercana al 90% que exigió drásticas medidas para el control. En el brote italiano de 1999-2001 la cepa H7N1, inicialmente de baja patogenicidad, mutó en 9 meses a hiperpatógena con un balance de más de 13 millones de aves muertas o sacrificadas. En el brote de Méjico de 1992, la cepa H5N2 de baja patogenicidad, mutó a una forma hipervirulenta y no se pudo controlar hasta 1995.

hace necesaria la vigilancia y control de su presencia en las aves domésticas. Por esta razón se puede considerar que la patogenicidad del virus influenza es una cuestión altamente impredecible, mal comprendida, probablemente poligénica (dependiente de varios genes) e incluso relacionada pero no dependiente de la HA.



Fig. 29. Síntomas y lesiones de la gripe o influenza aviar. Edema de cabeza, cianosis de la cresta, hemorragias generalizadas.

CLÍNICA EN LAS AVES.- En los casos de influenza aviar **altamente patógena**, después de un periodo de incubación variable (desde horas a 7 días) la enfermedad hace su aparición de forma súbita, con elevada mortalidad (superior al 90%), cese de puesta de huevos, presencia de signos respiratorios (estertores y silbidos), lacrimo excesivo, sinusitis, a veces síntomas nerviosos, presencia de edema en cabeza y cara, cianosis en la cresta, barbas y patas, diarrea y hemorragias generalizadas. Los casos de **virulencia moderada o baja** se presentan fundamentalmente en pavos, con un descenso apreciable en la producción de huevos, signos respiratorios, anorexia, depresión, sinusitis y baja mortalidad no siendo raros casos de complicaciones con otros virus o bacterias por cuya causa síntomas y mortalidad pueden aumentar. En el caso de patos se observa sinusitis, diarrea e incremento de la mortalidad. En estos virus, el cuadro anatomopatológico puede presentarse incluso sin lesiones o en todo caso como una septicemia hemorrágica, con petequias en vías respiratorias y edema subcutáneo generalizado, no siendo raro observar focos de necrosis en hígado, riñones, bazo y pulmones y una apariencia

general de animales desnutridos y deshidratados. Si se trata de **virus de patogenicidad baja o moderada** se observan lesiones respiratorias leves: traqueitis, bronquitis, neumonía y, ocasionalmente, conjuntivitis.

DIAGNÓSTICO.- Debe descartarse la presencia de otros procesos respiratorios y septicémicos que cursan con clínica similar o parecida. Los procedimientos habituales incluyen el aislamiento e identificación del virus, la detección antigénica y/o procedimientos moleculares (PCR ó RT-PCR).

PREVENCIÓN Y CONTROL.- Básicamente la prevención se establece sobre la base de una serie de principios mínimos que, bien ejecutados, ayudan de forma notable a impedir que la infección se establezca en las explotaciones. Se debe considerar que las aves migratorias y silvestres (en general) son reservorios principales, por lo que habrá de prevenir su contacto con las domésticas; por otro lado debe atenderse también a prevenir la llegada de material contaminado procedente de granjas de áreas donde se ha diagnosticado la enfermedad y, siempre, debe aplicarse un **programa de bioseguridad** riguroso que incluya el aislamiento de las granjas, elegir zonas de baja densidad avícola, en lugares alejados de humedales y sin ninguna conexión (a ser posible) con otras explotaciones. El programa debe permitir en el tiempo mas corto posible conocer el origen de un foco y su trazabilidad, de tal forma que una vez realizado el diagnóstico, las decisiones (por ejemplo sacrificio o vacunación de los efectivos) vayan por delante de la aparición de los focos y no al contrario.

Las alternativas disponibles en la **lucha y control** incluyen la aplicación de medidas dirigidas a romper el circuito de difusión del virus, el sacrificio selectivo de animales y la vacunación. En relación con lo primero, las medidas deben tender a evitar la entrada del virus por lo que deben controlarse las visitas, los movimientos de los empleados y los transportes; se

debe establecer medidas de cuarentena y aislamiento de zonas infectadas y evitar la salida y difusión del virus.

Cuando el **sacrificio de animales** es una medida inevitable para controlar la difusión de la enfermedad, este ha de ser humanitario. El sacrificio ordenado es un buen procedimiento aunque muy costoso, impopular y que choca con el concepto tradicional de 'bienestar animal'. Todos los expertos están de acuerdo, por ejemplo, que cuando se inició el brote de Hong Kong, en 1997, la rápida destrucción de toda la población de aves de corral existente (aproximadamente 1'5 millones) fue clave para reducir las posibilidades de transmisión directa al hombre y, seguramente, evitó la aparición de la temida pandemia.

Las posibilidades de **vacunación** hoy se consideran muy seriamente, en particular en base a la experiencia acumulada en los recientes brotes italianos. Las vacunas convencionales a base de virus homólogos inactivados (contienen la misma cepa que en el brote natural) tienen el inconveniente de que no permiten diferenciar entre aves infectadas y vacunadas a no ser que se utilicen aves centinelas sin vacunar. Sin embargo, se han cosechado éxitos importantes utilizando en la vacunación una cepa que tiene la misma HA que la cepa de campo, pero cuya NA es diferente y actúa como marcador, de tal forma que una prueba de diagnóstico conveniente permite saber si los anticuerpos responden a la enfermedad natural o a la vacunación; por ejemplo, en la epizootia italiana de 2003 se utilizó una vacuna H7N3 para combatir un brote en el que la cepa implicada era H7N1 desarrollando al respecto una serología específica que permitía la diferenciación (sistema DIVA). En julio de este año se ha autorizado la vacunación contra la influenza aviar en Vietnam con producto importado de Holanda. Hoy se trabaja también, en vacunas de virus recombinantes que expresan las proteínas de interés (por ejemplo virus de viruela aviar que expresan H5 que ha sido utilizada en México). Ninguno de estos proyectos han sido, por el momento, aprobados en la UE.

ASPECTOS DE SALUD PÚBLICA. El componente máximo de preocupación, en relación con la gripe aviar es, sin duda, su posible transmisión **al hombre** y a partir de ahí, la posibilidad de transmisión **interhumana** (hasta la fecha, no demostrada), lo que posibilitaría la temida **pandemia**. Desde 1996, hasta la fecha, se han detectado 3 subtipos aviares implicados en casos de enfermedad humana, de distinta gravedad.

El tipo **H7N7**, que se aisló en 1996 en el Reino Unido de un caso de conjuntivitis en una mujer que había tenido contacto con patos. También en Holanda donde en 2003 se contabilizaron 82 casos confirmados de 260 afectados y 1 fallecimiento (un veterinario que había mantenido contacto con las aves) y en 6 casos más se descubrió serología positiva a H3N2 (gripe común). El tipo **H9N2**, que no es altamente patógeno para las aves, se identificó en 1999 en Hong Kong, a partir de dos chicas jóvenes habían padecido un tipo de 'gripe común' y, después, se contabilizaron cinco casos más en China; en 2003 se produjo un nuevo caso en Hong Kong.

Finalmente, el tipo **H5N1**, el protagonista de la epidemia actual, descrito inicialmente en Hong Kong en 1997 con 6 fallecimientos. La alarma cundió en 2003, cuando un nuevo brote de influenza aviar por H5N1 en Hong Kong causó dos casos y un fallecimiento entre los miembros de una familia que había viajado al sur de China. En este mismo año 2004, se ha confirmado la presencia de H5N1 en individuos con síntomas respiratorios graves en Vietnam.

El riesgo asociado a la cepa H5N1 viene dado por una serie de razones muy preocupantes. En primer lugar este tipo, lo ha demostrado repetidamente, manifiesta una rápida capacidad de mutación con tendencia a incorporar genes de virus que infectan a otras especies animales, lo que naturalmente no excluye la incorporación de genes de tipos humanos. Además, su potencial virulento está fuera de toda duda pudiendo tener graves efectos en el hombre. Por otra parte, se ha comprobado su capacidad de difusión pues las aves que

sobreviven excretan el virus durante al menos diez días por vía oral (saliva), nasal (toses y estornudos) y a través de las heces, lo que facilita su propagación en los mercados de aves vivas y a partir de las aves silvestres y migratorias.

En la actualidad, la epidemia por H5N1 se ha confirmado en Hong Kong, Vietnam, Tailandia, Japón, Corea del Sur y China. En enero de este año se detectó en el sur de Vietnam propagándose después a otras provincias, indicando los informes que además de gallinas también se afectaron patos y cerdos. Recientemente se ha reconocido también, en explotaciones de distintos lugares de China, lo que introduce un riesgo indudable, dado el papel “mezclador” del cerdo. Todavía más, noticias del mes de septiembre (2004) acaban de denunciar la infección y muerte por H5N1 de 3 gatos y un leopardo en un zoológico de Tailandia, próximo a una área epidémica, así como en un tigre, que sobrevivió; noticias muy preocupantes, como las de investigadores holandeses que consiguieron infectar experimentalmente gatos por vía intratraqueal con un virus H5N1 aislado de cadáveres de aves y su transmisión a gatos sanos.

En cualquier caso, en estos lugares, la propagación de la infección entre las aves aumenta la amenaza de infección directa en el hombre. Si, a medida que pasa el tiempo, crece el número de personas infectadas aumentará también la probabilidad de que el hombre se infecte simultáneamente por cepas de influenza aviar y de gripe humana, sirviendo como un vaso de mezcla, al que ya hemos aludido, del que emerja un nuevo subtipo con suficientes genes humanos que permitan con facilidad la transmisión interhumana. Si esto ocurre, marcaría el comienzo de una epidemia. Por esta razón se extrema la vigilancia sobre todo lo que está ocurriendo en la actualidad en aquella zona de Asia.

Las pandemias de gripe se vienen produciendo como media entre dos y tres veces por siglo, como consecuencia de la aparición de un subtipo con capacidad de difusión entre los seres humanos, pero esta cuestión es de todo punto impre-

decible como lo demuestra lo sucedido en el siglo XX, en que después de la gran pandemia de 1918-19 que causó entre 40 y 50 millones de muertes, siguieron las pandemias del 57-58 y del 68-69. Todos los expertos sostienen la opinión de que la aparición de otra gran pandemia de gripe es inevitable y, posiblemente, inminente, por eso el recelo respecto de la cepa H5N1, que tiene todos los atributos de un candidato idóneo.

Entre las medidas que se pueden adoptar para reducir al mínimo los riesgos, una prioridad inmediata es detener la propagación de la epidemia entre las poblaciones de aves domésticas, lo que reduce las oportunidades de exposición humana al virus. La vacunación humana, en particular en grupos de riesgo, con los productos más eficaces contra las cepas circulantes de gripe humana, permitirá reducir la probabilidad de coinfección con cepas humanas y aviares y con ello evitar el intercambio de genes. En la actualidad, la cepa H5N1 causante de infección humana ha sido ya secuenciada, comprobándose que todos sus genes son de origen aviar, lo que indica que ese temido intercambio todavía no se ha producido aunque no se descarta que no estén circulando ya diferentes variaciones de la cepa, pues las secuencias del ARN de muestras procedentes de Corea del Sur y de Vietnam manifiestan leves diferencias (las últimas son levemente resistentes a amantadina y rimantadina). Los grupos de riesgo deben recibir, igualmente, medicamentos antivíricos con carácter preventivo. A este respecto se incluyen inhibidores de la neuraminidasa, como el zanamivir y el oseltamivir o aminas cíclicas, como la amantadina y la rimantadina.

Hasta la fecha la información publicada sobre la clínica de la infección humana por H5N1 solo se corresponde con los casos estudiados en Hong Kong. Los pacientes desarrollaron fiebre, dolor de garganta, tos y en algunos de los casos mortales, disnea grave por neumonía. De lo que no se tiene noticia es de los casos benignos que no necesitaron atención médica, algo que preocupa a las autoridades sanitarias pues sobre ellos no se puede establecer vigilancia.

Finalmente, una de las cuestiones que deben tenerse en cuenta ante la posible aparición de una pandemia, tiene que ver con la **logística necesaria** para la organización del control. En ella se incluyen, fundamentalmente, prioridades como las que se refieren a la organización sanitaria y social, las disponibilidades de vacuna y de antivirales, la distribución de ambos, la vigilancia gripal reforzada, el diagnóstico y los servicios de información. Los expertos señalan que ante la aparición de un problema de esta naturaleza, se necesitarían no menos de 4 meses³¹ para disponer de vacuna adecuada y tal disposición no es, ni mucho menos, generalizada, de tal forma que los centros internacionales de producción derivarían sus stocks atendiendo primero a la demanda interna y después al resto de países³². Cálculos realizados por Ortiz Lejarazu sobre estimaciones del CDC para la población de nuestro país, en el caso de una pandemia de gripe, arrojarían unos 20 millones de infectados con entre 4 y 10 millones de enfermos, de los que entre 1,8 y 4,5 millones precisarían de atención médica, con entre 30 mil y 80 mil ingresos hospitalarios y entre 8 mil y 30 mil fallecimientos directos, lo que da una idea del alcance del problema.

LA REEMERGENCIA DE LA TUBERCULOSIS (TB)

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas de las que se tiene noticia más antigua. Se han encontrado esqueletos humanos procedentes del Neolítico (4000 a.C.) y momias egipcias (3700-1000 a.C.) con lesiones propias de tuberculosis espinal. La primera descripción escrita de la **tuber-**

³¹ Para otros entre 6 y 8 meses, aunque en situaciones de emergencia se han conseguido producciones importantes en tan solo 3 meses; en cualquier caso estas cifras tienen que ver con virus gripales humanos pero tal vez con virus de origen aviar los tiempos fueran mayores

³² Según Ortiz Lejarazu, del Centro Nacional de Gripe (Hospital Clínico de Valladolid), en Europa solo poseen laboratorios productores de vacuna antigripal Alemania, Reino Unido, Francia, Holanda, Italia y Suiza. En estos países el 42% de la producción se destina a la demanda interna

culosis humana se encuentra en el *Rig Veda* (2000-1500 a.C.) y se ha referido como la reina de las enfermedades y la enfermedad de los reyes. Fue descrita por Hipócrates (460-377 a.C.) y denominada tisis, que significa consunción. En la Edad Media se llamó escrófula o mal real a la linfadenitis tuberculosa cervical y también eran conocidas la forma cutánea y la que afecta a la columna vertebral, o mal de Pott; sin embargo, se entendían como enfermedades diferentes y no como manifestaciones de un mismo proceso. Franciscus Sylvius en 1680, fue el primero en aplicar el término tubérculo. Durante la Edad Media la tuberculosis representó un grave problema en Europa, reflejado en múltiples testimonios médicos y culturales, denominándose *la Gran Peste Blanca* en referencia a la palidez de los enfermos y para distinguirla de la peste negra o bubónica. Como en ésta, el hacinamiento y la falta casi absoluta de medidas higiénicas de las urbes medievales, facilitaron su mantenimiento y difusión. Entre los siglos XVII y XVIII alcanzó su tasa de incidencia más alta estimándose que prácticamente toda la población estuvo expuesta al bacilo tuberculoso.

Entre los animales, la **tuberculosis bovina** ha centrado tradicionalmente todo el interés y su difusión siguió pautas similares a las humanas. Las primeras referencias datan de antes del año 2000 a.C. y se refieren a la amplia distribución de la enfermedad entre los elefantes indios. En el Talmud y la Ley Mosaica aparece la prohibición de consumir carne tuberculosa, y son Columela (0-50 d.C.) y Vegetius (450-500 d.C.) quienes describieron la enfermedad en el ganado bovino. Durante la Edad Media se distribuyó por el occidente europeo cuando comenzó a utilizarse ganado italiano (vacas lombardas) en el desarrollo de nuevas razas. La introducción en las islas británicas pudo tener lugar por medio del ganado importado durante la invasión romana o durante la Edad Media. En cualquier caso, durante el siglo XIX se produjo la difusión de la enfermedad por todos los países, con la utilización del ganado frisón holandés y el shorthorn británico, para la mejora de las razas locales. Por ejemplo, en

Dinamarca y Suecia se introdujo en la primera mitad del siglo, en Argentina hacia 1850 y en Finlandia en torno a 1870. A finales del siglo XIX, todo el mundo civilizado sufría el azote de la tuberculosis, que afectaba tanto al hombre como al ganado.

En 1821 Rene Laënnec reconoció la TB como una única enfermedad, independientemente de la forma y lugar de presentación, un avance muy importante en su comprensión. Casi medio siglo después, en 1868, Jean-Antoine Villemin demostró su naturaleza microbiana al transmitirla del hombre a los animales y de éstos a otros, considerando que el agente etiológico era “un animáculo invisible”. Por último Robert Koch presentó en Berlín, en marzo de 1882 su trabajo *Die Aetiologie der Tuberculose*, en el que demostró fehacientemente cuál era el agente de la tuberculosis, desarrolló técnicas de tinción específicas y logró su cultivo en medio sólido. Sus conclusiones fueron rápidamente aceptadas y sirvieron de estímulo a la comunidad científica, de modo que los últimos años del siglo XIX y comienzos del XX contemplaron un enorme avance en el conocimiento de la enfermedad. El agente fue denominado “bacilo de la tuberculosis” y después *Bacillus tuberculosis*. En 1896 Lehmann y Neumann le denominaron *Mycobacterium tuberculosis* en razón de su aspecto. En 1898 se demostró la existencia de pequeñas pero definitivas diferencias entre las cepas de origen bovino y humano. Hasta 1914 no se reconoció la existencia de dos agentes diferenciados, admitiendo la posibilidad de transmisión interespecífica.

A lo largo del siglo XX, fundamentalmente como consecuencia de la mejora de las condiciones de vida, el saneamiento térmico de la leche, la vacunación³³ y una terapia antibiótica³⁴, la TB des-

³³ Trudeau (1894) sentó las bases científicas de la vacunación frente a la tuberculosis utilizando cepas humanas y aviares atenuadas. Entre 1908 y 1921, Calmette y Guérin consiguieron atenuar una cepa de *M. bovis* después de más de 230 pases en medio de patata con glicerina, obteniendo la cepa BCG (bacilo de Calmette y Guérin) que ya comenzó a aplicarse en la población en 1921 administrándose desde entonces a millones de personas en campañas masivas de vacunación.

cendió su incidencia de forma clara en todo el mundo pero especialmente en los llamados países industrializados. En la actualidad, sin embargo, la TB es un ejemplo de enfermedad **re-emergente** con una incidencia creciente en todo el mundo. La magnitud de la endemia hace difícil su control en los países pobres en los que concurren el mayor número de componentes causales.

SITUACIÓN ACTUAL.- La OMS ha estimado recientemente la incidencia de TB en las distintas regiones para 2002, que se muestran en la Tabla 3. Obsérvese que, a nivel mundial, alcanza casi los **9 millones** de casos con una mortalidad que prácticamente llega a los **dos millones** (según otros autores, 3 millones). Además, los expertos consideran que solo un 5-10% de los casos de infección desarrollan enfermedad activa, lo que eleva las cifras de infecciones a niveles escalofriantes, siempre **por encima de los 50 millones de infectados**. Por esta razón se considera que la TB es una de las primeras enfermedades (por el número de enfermos) de los adultos.

Tabla 3 Incidencia y mortalidad por tuberculosis en 2002

	Casos (000)	Casos (000)	Casos %000	Casos %000	Muertes (incluye HIV)	Muertes (incluye HIV)
Región	Todas las formas (%)	Bacterioscopia positiva	Todas las formas	Bacterioscopia positiva	Número (000)	%000 de la población
Africa	2354 (26)	1000	350	149	556	83
Américas	370 (4)	165	43	19	53	6
Mediterráneo oriental	622 (7)	279	124	55	143	38
Europa	472 (5)	211	54	24	73	8
Asia (sudeste)	2890 (33)	1294	182	81	625	39
Pacífico Oeste	2090 (24)	939	122	55	373	22
Global	8797 (100)	3887	141	63	1823	29

³⁴ Waksman descubrió la estreptomycin en 1944, el primer antimicrobiano eficaz en el tratamiento contra la tuberculosis. Siguió después el ácido paraaminosalicílico (PAS), las tiosemicarbazonas, la isoniazida (INH) y la pirazinamida.

Como puede apreciarse, el mayor número de casos se produce en el sudeste asiático donde se alcanza una incidencia global del 33% aunque la incidencia estimada *per capita* en el África subsahariana es casi dos veces ésta, con una tasa por cien mil habitantes de 350 casos.³⁵

En 2002 se estimó que dos millones de individuos, en todo el mundo, fallecieron como consecuencia de la TB con conclusiones parecidas a las anteriores, pues mientras que el mayor número de muertes se produjo en el sudeste asiático (625.000) la tasa de mortalidad más alta correspondió a África (83 casos por cien mil habitantes) en lo que influye de forma clara la incidencia de SIDA en este lugar del mundo.

A nivel europeo, según la OMS, el número de casos de TB está aumentando, especialmente en los países del centro y del este. En el 2000 el número de casos de TB en Europa alcanzó la cifra de 370.000, de los que casi el 70% se produjeron en los países que formaban parte de la antigua Unión Soviética, donde la situación ha llegado a ser particularmente alarmante, afectando a varones jóvenes, a presos, a individuos con problemas de alcoholismo y a otros sectores marginados.

En lo que se refiere a España, la tasa de incidencia de TB se sitúa por encima de la media europea, en torno a 30 casos por cien mil habitantes (**28,5 por cien mil**), que supone más del doble de los que se registran en países como Holanda, Alemania o el Reino Unido. Cada año se producen entre 14.000 y 16.000 casos nuevos, la mitad de ellos, aproximadamente, contagiosos.

En 1993, la OMS declaró a la TB **una emergencia global** calculando que de seguir la situación con la misma tendencia

³⁵ En Botswana, donde las tasas de SIDA son muy altas, la tasa de tuberculosis alcanza valores de 550 casos por cien mil habitantes, mientras que en el oeste africano la tasa se sitúa en 100 por cien mil habitantes. La tasa asiática es de 200 y en los países de la antigua Unión Soviética de 50-70. En América Latina y Oriente Medio de 30 a 50 casos por cien mil habitantes

actual, en los próximos diez años **morirían** por este motivo **más de diez millones** de personas, afirmándose que no existe otra enfermedad que haya creado más huérfanos y quebrantado tantas familias como el caso que nos ocupa.

FACTORES DE LA REEMERGENCIA DE LA TB.- Las razones que justifican la actual reemergencia de la TB incluyen, fundamentalmente, la expansión del virus del SIDA, la pobreza creciente, las migraciones y la emergencia de la TB multirresistente.

Se observa que el flujo de la enfermedad presenta una dirección que va desde los países subdesarrollados o en vías de desarrollo a los países industrializados, debido a la corriente migratoria de individuos procedentes de regiones con endemia alta hacia los países de renta elevada con endemias bajas, sin olvidar tampoco la movilidad, cada vez mayor, de la población que posee intereses comerciales, turísticos o humanitarios hacia aquellos países donde la prevalencia de la TB es elevada.

ETIOLOGÍA.- En el género *Mycobacterium* se integran *M. tuberculosis* y *M. bovis*, los agentes de la TB humana y animal respectivamente, aunque en ambos casos se trata de agentes de zoonosis, especialmente el segundo y, ambas especies se incluyen en el denominado 'complejo *M. tuberculosis*' que también integra el bacilo de Calmette-Guerin (BCG). *M. tuberculosis* y *M. bovis* son muy similares hasta el punto de que muchos expertos consideran que se trata de la misma especie. Sus caracteres incluyen, entre otros, una forma de bacilo entre corto y moderadamente largo que en el primer aislamiento crece mal en medios con glicerol y muestra un comportamiento microaerofílico, aunque tras sucesivos pases crece bien en su presencia y en condiciones aerobias. Cultiva en medios con huevo dando lugar en más de tres semanas de incubación a colonias blancas, pequeñas, redondas, de bordes irregulares y superficie granulada. Mientras que *M. tuberculosis* es más virulento para el hombre, *M. bovis* lo es más para los anima-

les, en particular para los rumiantes silvestres y domésticos, el hombre y otros primates, los carnívoros, el cerdo, el papagayo y las aves de rapiña. La cepa BCG crece bien en medios glicerizados y en aerobiosis.

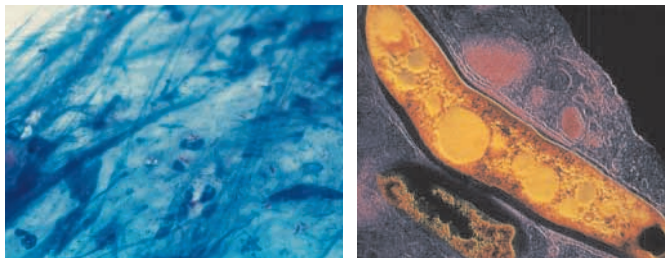


Fig. 30. *Mycobacterium tuberculosis* tinción por Ziehl-Neelsen e imagen al microscopio electrónico (: biology.kenyon.edu/.../mycobacteria.htm)

La resistencia de las micobacterias al calor se ha tomado como referencia, en el caso de *M. bovis*, para el ajuste de los tratamientos térmicos de pasteurización de la leche. Son muy resistentes a los ácidos, los álcalis y a la mayoría de los desinfectantes químicos, lo que constituye una ventaja para eliminar contaminaciones indeseables de las muestras clínicas. Es muy eficaz el fenol al 5%, los compuestos que liberan cloro en una concentración superior a las 10.000 ppm de cloro libre (hipoclorito de sodio, dicloroisocianurato de sodio) y la povidona yodada, mientras que el etanol al 70%, los compuestos de amonio cuaternario, el gluconato de clorhexidina y los yodóforos resultan poco eficaces. Soportan bien la desecación y sobreviven semanas protegidas de la luz solar directa. Aparentemente ni *M. tuberculosis* ni *M. bovis* se multiplican en el ambiente pero sobreviven cuatro semanas en el suelo con un 80% o un 100% de sombra. No se aíslan del estiércol ni del suelo expuesto a la luz solar directa, pues tanto la radiación solar como la ultravioleta le destruyen eficazmente (se consideran entre cuatro y diez veces más sensibles que *E. coli*).

EPIDEMIOLOGÍA.- La TB es una enfermedad contagiosa, que se transmite a través de la vía aérea a partir de enfermos con lesiones de localización pulmonar, desde donde el microorganismo es eliminado en pequeñas gotas que le contienen (gotas de Flügge) con la tos, estornudos, sencillamente al hablar o al escupir, incluso al reír. *M. tuberculosis* es un microorganismo muy infeccioso y basta una pequeña cantidad inhalada para producir la infección en un individuos sanos susceptibles. En cualquier caso, además de la dosis otros factores de los que depende la transmisión de la enfermedad incluyen la duración de la exposición, la situación inmune del hospedador y las características de resistencia del bacilo. Cuando se produce la infección, el sistema inmune 'aisla' al bacilo tuberculoso, que se protege por una delgada cubierta de material céreo, pudiendo permanecer así, en situación latente, durante años. Cuando el sistema inmune se debilita por cualquier causa, las oportunidades para producir enfermedad son mayores que en condiciones normales.

Se ha calculado que un enfermo con TB activa **infecta una media de entre 10 y 15 personas** susceptibles cada año y que en el mundo, cada segundo se produce la infección de un individuo nuevo.

Existen, en la epidemiología de la TB, una clara asociación entre la presencia de la enfermedad y determinados **grupos de riesgo** en los que sus condiciones particulares facilitan tanto la infección como el desarrollo de la patología.

TB Y SIDA. El virus de la inmunodeficiencia humana es un compañero habitual de la infección tuberculosa con la que forma una combinación letal que facilita su progresión, pues por un lado el virus HIV debilita el sistema inmune y *M. tuberculosis* completa el trabajo, siendo la causa de muerte más común entre los infectados por el virus. Se calcula que la TB mata a un tercio de los pacientes con SIDA. En el caso de Africa el SIDA es el factor individual más importante que justificó el incremento

de la incidencia de tuberculosis en los últimos diez años. Otras enfermedades que producen inmunodepresión poseen el mismo efecto.

TB MULTIRESISTENTE: Hasta hace 50 años no existían fármacos eficaces en el tratamiento de la TB. En este tiempo se ha pasado de disponer de productos convenientes a la aparición de cepas de *M. tuberculosis* que manifiestan resistencia a un fármaco concreto (documentado en prácticamente todos los países donde se ha investigado) y otras cepas emergentes que resultan resistentes a la mayoría de los fármacos disponibles, lo que origina uno de los inconvenientes más trascendentes de la epidemiología actual de la TB humana.

Se estima que la resistencia de la TB está originada por los tratamientos parciales, inconclusos, cuando los pacientes no toman todas sus medicinas de forma regular en el periodo requerido. También se incluyen otras justificaciones como un diagnóstico tardío de TB activa, el retraso en la identificación de especies y sensibilidades a los fármacos, etc. La TB multi-resistente se define como la enfermedad **producida por bacilos tuberculosos resistentes, al menos, a isoniazida y rifampicina**, los dos fármacos más eficaces en el tratamiento de la TB. En la antigua Unión Soviética, las tasas de TB multi-resistente son muy altas.

Aunque la TB resistente es tratable, requiere una quimioterapia muy prolongada (de hasta dos años y más) lo que, habitualmente es demasiado caro (más de cien veces más) y también muy tóxico para los pacientes.

TB Y CONDICIONES SOCIO-ECONÓMICAS. Tradicionalmente TB y pobreza siempre han ido asociadas y esta se asocia, a su vez, al **hacinamiento** que facilita la transmisión y a la **desnutrición**, que facilita el desarrollo de la enfermedad. Como una gran parte de la humanidad vive, aún, en condiciones de extrema pobreza, no extraña que todavía en el presente la TB siga siendo la enfermedad infecciosa humana más

importante y fiel reflejo del tremendo desequilibrio económico y social existente entre los distintos países. Las regiones más pobres acaparan más del 95% de los casos de TB y su incidencia sigue creciendo.

Existen varios relatos de correlación entre la TB y **viajes internacionales** en aviones. En el mismo sentido se han realizado consideraciones acerca del riesgo de contagio en discotecas, iglesias, suburbanos, autobuses, conciertos de música y otras situaciones de **gran concentración humana**.

En países desarrollados la **inmigración masiva** procedente de países con endemias altas o muy altas de TB constituyen factor principal para la difusión de la enfermedad. De modo particular, la TB se asocia a los **desplazados y refugiados**, en muchos casos originarios de países con una alta incidencia de tuberculosis; La malnutrición y la falta de higiene son factores comunes en unos y otros lo que les convierte en un grupo de riesgo especialmente crítico. Los campos de refugiados facilitan la rápida difusión de la TB y dificultan con sus desplazamientos el mantenimiento de un tratamiento desde el principio al final, que al menos durante un periodo de seis meses debe ser supervisado médicamente; por ejemplo, según la OMS, en muchos países occidentales (Europa y EE.UU.) casi el 50% de los casos notificados en 2001 correspondieron a personas que no había nacido en el país y que, por tanto, podrían incluirse en este sector.

En España la correlación entre inmigración y TB no había llamado la atención hasta ahora, en parte por la asociación principal con el SIDA y en parte, también, porque el porcentaje de inmigrantes respecto de la población total no era, hasta fechas recientes, excesivamente llamativo. En la actualidad, al disminuir la incidencia de SIDA y aumentar, claramente, la entrada de inmigrantes, comienza a preocupar la incidencia de casos asociados a este grupo. En 1990 se estimó que solo el 6% de los casos de TB se habían producido entre inmigran-

tes, el menor dato de toda la Europa Occidental mientras que en los momentos presentes las estimaciones están muy por encima de aquellas cifras. En un estudio realizado en la ciudad de Barcelona entre 1999-00, la incidencia de TB entre la población autóctona paso de una tasa de 32,7 por cien mil habitantes a 29,4 mientras que en la población de inmigrantes, las cifras de ambos años fueron de 349 (para 1999) y 555,9 (para 2000) por cien mil habitantes (Vallés *et al.*, 2002). La misma tendencia ha sido puesta de manifiesto para las CC.AA. de Cataluña, Madrid y Canarias (Caminero, 2001).



Fig.31. Típicamente, la tuberculosis se asocia a distintos grupos de riesgo que incluyen inmigrantes, refugiados, drogadictos, desplazados, reclusos, enfermos de SIDA, etc., en todos los cuales se dan condiciones idóneas para la difusión y patogenia de la infección (: www.fundacion.udg.mx/html/Prevencion.htm)

Finalmente, otros grupos de riesgo bien caracterizados en relación con la presentación de TB incluyen los denominados ‘sin hogar’, el personal en **estrecho contacto con pacientes**, los **consumidores de drogas**, los pacientes de **enfermedades crónicas** como la diabetes o el cáncer, el personal en **clínicas de reposo** y el **personal de prisiones**. Este último es un factor de riesgo tradicional motivado por la concentración de personal, la frecuencia de usuarios de drogas por vía intravenosa, la frecuencia en este colectivo de inmi-

grantes procedentes de países con endemia alta y otros grupos desfavorecidos socioeconómicamente. Según un estudio reciente realizado entre 1991 y 1996 en un centro penitenciario de León, en el que funcionaba un programa de control, el 37% de la población estaba afectada, cifra similar a la registrada en otras poblaciones de riesgo. Ello supone que a nivel nacional, uno de cada 3 reclusos está infectado y eso pese a que desde 1990 funciona un programa de prevención y control en las cárceles españolas. Se ha calculado que entre 40.000 y 60.000 reclusos presentan en España coinfección por VIH y tuberculosis. La prevalencia es ligeramente mayor en los varones y entre los encarcelados de origen centroafricano o de los países del Magreb. Igualmente los reclusos drogadictos y los que permanecen mayor tiempo en prisión son los que ofrecen las cifras más altas.

CUADRO CLÍNICO.- Después de la infección el periodo de incubación es variable, entre 2 y 10 semanas e incluso, como ya se ha indicado, la TB no se desarrolla nunca como enfermedad, permaneciendo el individuo infectado de forma latente.

Cuando se produce la entrada de las gotas de Flügge cargadas de bacterias, la mayor parte son detenidas en la mucosa de las vías respiratorias altas y devueltas a la faringe siendo después deglutidas y destruidas en el estómago. Si la dosis es suficiente, las bacterias son virulentas y se supera esta barrera, parte de los microorganismos acceden al pulmón donde se inician una serie de reacciones por parte del tejido del hospedador que tienen como fin principal contener la infección y eliminar los microorganismos o en todo caso, impedir el desarrollo de la enfermedad. Los elementos que se ponen en marcha son fundamentalmente linfocitos y macrófagos alveolares. En una primoinfección, los macrófagos son invadidos sin problemas y dentro de ellos se multiplican con facilidad en las 2-3 semanas siguientes a la infección. Los antígenos bacterianos son presentados por los macrófagos a los linfocitos T CD4⁺ que determinan una rápida respuesta y la

formación de granulomas por acumulación celular, lo que circunscribe y delimita la infección. Los linfocitos T producen mediadores del tipo de linfocinas que atraen monocitos y estimulan su transformación a células activas. Los linfocitos T CD8⁺ destruyen macrófagos cargados de bacilos responsabilizándose de la caseificación del tejido y su eliminación. En esta segunda fase se inicia la aparición de anticuerpos que probablemente contribuyen a la regulación de la respuesta inmune.

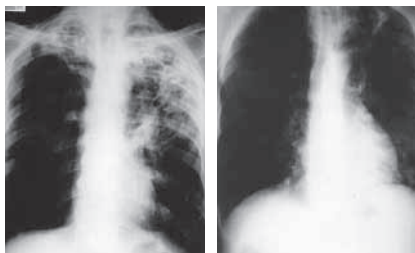


Fig. 32. Distintos tipos de tuberculosis pulmonar([www.priory.com/ med/tubercul.htm](http://www.priory.com/med/tubercul.htm)) y consunción, en una imagen de un enfermo de 1892([www.umanitoba.ca/.../ glossary/glossary8.html](http://www.umanitoba.ca/.../glossary/glossary8.html))



El tipo más común de TB es la TB pulmonar. Otros procesos de este origen incluyen la meningitis tuberculosa, la adenitis tuberculosa, la TB ósea (u osteoarticular) y la TB renal.

Los signos comunes incluyen tos, que al menos persiste dos semanas o más, palidez, hemoptisis, debilidad, cansancio, pérdida de peso, escalofríos, fiebre y sudores nocturnos.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN.- Una consideración inicial es que los fármacos antituberculosos, bien utilizados, son efectivos y que las combinaciones, reducen el riesgo de desarrollo de resistencias. La isoniazida (INH) es el más efectivo de todos. Una recomendación actual incluye INH, RFN (rifam-

picina) y PRZ (pirazinamida) los dos primeros meses y en los cuatro restantes INH y RFN. Si se sospecha resistencia inicial a INH se incorpora ETB (etambutol) en los dos primeros meses de tratamiento.

Una de las estrategias promovidas por la OMS en la actualidad se denomina DOTS (*Directly Observed Treatment, Short-course*), o tratamiento directamente observado de corta duración.

TUBERCULOSIS ANIMAL.- Aunque *M. tuberculosis* es la causa más común de infección humana, responsable de TB, *M. bovis* (la causa principal de tuberculosis animal) también es responsable de un número creciente de casos de TB humana³⁶. *M. avium*, produce tuberculosis en las aves y actúa como oportunista en mamíferos, incluido el hombre; una subespecie, *M. avium* subsp. *paratuberculosis*, produce la paratuberculosis de los rumiantes.

M. bovis es uno de los patógenos con rango de hospedador más amplio y, por ello, está ampliamente difundido entre animales domésticos y silvestres. Puede infectar primates (incluido el hombre), ungulados y carnívoros. La enfermedad afecta principalmente al ganado vacuno, que es la especie más susceptible, mientras que cabras, cerdos, perros y gatos ocupan una posición intermedia y ovejas y caballos presentan una importante resistencia natural. En la mayor parte de los países industrializados se han llevado a cabo costosas campañas de saneamiento en ganado bovino que, en algunos casos, han conseguido la erradicación; en la UE, en la actualidad, solo se describen positividad de interés en Irlanda del Norte, España y el Reino Unido (por éste orden). En nuestro país, según datos del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, en 2003 el **99,16%** de las explotaciones estudiadas en el Plan Nacional

³⁶ En diez Estados de la UE en 2000, se recogieron un total de 150 casos de tuberculosis por *M. bovis*, entre los que se incluyen casos importados por reactivación.

de Erradicación de la Tuberculosis Bovina (un total de 166.901), fueron declaradas **libres** de la enfermedad, lo que supone un **0,84% de positivas**, cifra que muestra claramente una tendencia a la baja mantenida en los últimos años (2,06% de positivos en 2002, y 2,42% en 2001). La tasa de prevalencia por animales fue del **0,52%** (0,58% en 2001). El País Vasco fue la comunidad autónoma con menor incidencia (0,03%) y Andalucía y Valencia, las más altas (1,12 y 1,58%, respectivamente).



Fig. 33. Distintas formas de tuberculosis bovina en hallazgos de matadero a partir de animales de campañas de saneamiento y tuberculosis aviar

Entre los animales silvestres se ha descrito la presencia de tuberculosis por *M. bovis*, en el **búfalo, liebre, conejo, camello, antílope, elefante, topo, hurón, rata, etc.** Especial transcendencia económica presenta en las explotaciones de ciervos, donde se mezcla también su condición de fuente de infección humana. También es importante la infección en el **tejón europeo** (*Meles meles*), el **oposum** (*Trichosurus vulpecula*) y el **búfalo africano** (*Syncerus caffer*), ya que actúan como reservorios silvestres, transmitiéndola al bovino en el Reino Unido e Irlanda, en Nueva Zelanda y en Sudafrica, respectivamente. Por su significación, en nuestro país, es importante la incidencia en el **lince y la cabra montés**.

A principios de este siglo la enfermedad se encontraba distribuida por todo el mundo civilizado. En la actualidad el **5% de la cabaña bovina mundial está infectada**, aunque la situación es variable según la zona. La principal fuente de infección son los animales **infectados**, a través del aire expirado, aunque también mediante las heces, leche, orina, flujos vaginales y uterinos y descargas de ganglios linfáticos periféricos abiertos, sin olvidar los reservorios silvestres y, ocasionalmente, el hombre. En el ganado estabulado, como en el hombre, la transmisión por **inhalación** es la más importante, mientras que en explotaciones extensivas se produce con mayor frecuencia por **ingestión de pastos o agua contaminados** y en los terneros suele deberse a la ingestión de **leche de vacas con tuberculosis mamaria**. La dosis mínima infecciosa se ha calculado en 0,01 mg de *M. bovis* viables por vía aerógena y 10 mg por vía digestiva. Mas raramente, la transmisión puede producirse de forma ocasional por vía cutánea (contaminación de heridas), genital, congénita (sólo en hembras con tuberculosis uterina) y iatrogénica (a través de instrumental quirúrgico o de inseminación).

De forma muy similar a lo que ocurre en el hombre, aunque personalizado al mundo animal, se consideran factores de riesgo los **ambientales y de manejo**, como la estabulación, la falta de limpieza, el hacinamiento y el estrés, que favorecen la difusión de la enfermedad, otros **dependientes del hospedador** que hacen referencia a la mayor susceptibilidad de las razas seleccionadas, de alta producción comparadas con rústicas y el caso del cebú y sus cruces que manifiestan mayor resistencia a la infección que el ganado europeo y, finalmente, los que **se refieren al agente**, que no difieren sustancialmente de lo expresado para *M. tuberculosis*.

La transmisión de *M. bovis* **desde el ganado bovino al hombre puede realizarse por vía digestiva, aerógena o cutánea**. La primera se produce a través de la leche no higienizada o sus productos y da lugar a casos de tuberculosis extrapulmo-

nar (linfadenitis tuberculosa, tuberculosis abdominal). La importancia de la **tuberculosis humana de origen bovino** llegó a ser muy alta en la primera mitad del siglo pasado en la que, por ejemplo, se recogen datos globales en Escocia de más del 73,3% en las linfadenitis cervicales, del 53,8% de las formas cutáneas, del 42,8% de las formas osteoarticulares, del 13,3% de las formas meníngeas y del 3,8% de las formas pulmonares, valores que cuando se refieren a niños de hasta cuatro años llegan hasta el 85% de las linfadenitis, el 65% de las formas óseas y el 100% de las formas cutáneas. En los EE.UU., por esa época, se llegó a estimar que el 27% de los casos en niños menores de cinco años y el 25% en niños de entre 5 y 15 años, eran de origen bovino. En 1931, el Ministerio de Salud del Reino Unido estimó que, solo en Inglaterra y Gales morían cada año más de mil niños cada año por tuberculosis de origen bovino y que muchos más quedaban lisiados. En España, en esos tiempos, la tuberculosis bovina fue, a juicio de Gutiérrez (2003) una 'enfermedad fantasma' pues no despertó el interés médico pese a las numerosas referencias que reclamaban su atención, en particular relacionando el consumo de leche y las formas extrapulmonares, aunque no hicieron estimaciones cuantificadas y todo lo más, se llegó a señalar que el 10% de los casos de TB humanas eran de origen bovino.

Con la generalización de la pasteurización y esterilización de la leche, actualmente sólo se producen brotes aislados debidos a fallos en las industrias, aunque son relativamente frecuentes las reactivaciones en adultos o en ancianos por casos antiguos, adquiridos en su juventud. La transmisión ocurre preferentemente por inhalación, produciendo TB pulmonar, con el consiguiente riesgo de transmisión a otros individuos. Más raramente se debe a la infección de heridas, siendo los grupos de mayor riesgo los ganaderos, veterinarios, matarifes y trabajadores de laboratorios. En cualquier caso, el saneamiento del ganado ha sido, igualmente, un factor decisivo en la mejora.

El padecimiento del SIDA constituye un factor predisponente para que se produzca la primoinfección por *M. bovis* o la reactivación de lesiones antiguas, habiéndose descrito brotes nosocomiales en Francia y España sin olvidar que la mayor preocupación, corresponde a las zonas de endemia alta por SIDA, en Africa y Asia. También existen casos bien documentados de transmisión de *M. bovis* al ganado desde personas con TB respiratorias o genitourinarias. Buena parte de los brotes de TB bovina que han aparecido al principio de los años 90 en Alemania se atribuyen a este tipo de transmisión.

La tuberculosis bovina es, como la humana, una enfermedad de desarrollo lento e insidioso, con un largo periodo de incubación. El cuadro clínico es diverso, dependiendo de su localización y la extensión e incluso pueden presentarse alteraciones tuberculosas sin síntomas clínicos. Los síntomas generales incluyen emaciación progresiva, apetito caprichoso, fiebre fluctuante, pelo ralo y áspero, comportamiento dócil y anemia. En la tuberculosis **respiratoria** se aprecia además una tos que al principio es seca e intensa, pero que progresivamente se torna breve, húmeda, grave y apagada, estimulándose con facilidad al levantarse, al moverse o inspirar profundamente. Cuando la destrucción del parénquima pulmonar es acusada puede producirse disnea, que en los casos muy avanzados obliga al animal a colocarse con la cabeza baja y las extremidades abiertas. A la auscultación se descubren áreas de crepitación y chasquidos, alternando con zonas de respiración bronquial. Si la infección se extiende a las serosas se escuchan sonidos de frotación. La hipertrofia de los ganglios linfáticos traqueobronquiales acentúa la disnea, mientras que la de los mediastínicos ejerce una presión sobre el esófago que puede originar episodios de timpanismo, primero recidivantes y luego crónicos.

Los signos de la tuberculosis **digestiva** son muy poco específicos, ya que pueden presentarse cólicos, diarrea y estreñimiento. La hipertrofia de los ganglios retrofaríngeos produce

disfagia y respiración ruidosa. La tuberculosis **uterina** produce alteraciones en el celo, esterilidad, abortos tardíos o muerte perinatal por tuberculosis generalizada de la cría. Se puede extender causando peritonitis, salpingitis y bursitis. En el macho afecta inicialmente al epidídimo, pero suele progresar causando orquitis. La tuberculosis **mamaria** se manifiesta por el desarrollo de induraciones frías e indoloras que se extienden dorsoventralmente, preferentemente en los cuarterones posteriores. El tamaño y consistencia de los ganglios retromamarios aparece aumentado. La tuberculosis **ósea** afecta preferentemente a las costillas, donde aparecen focos de hipertrofia que suelen fistularse. La tuberculosis también puede asentarse en el **sistema nervioso**, en particular en las meninges, causando marcha indecisa, parálisis y episodios de hiperexcitabilidad alternando con otros de somnolencia. Con menor frecuencia, se ven afectados el encéfalo y la médula espinal.

La lesión característica de la TB bovina es el granuloma tuberculoso que puede generalizarse de forma precoz originando bien **tuberculosis miliar aguda**, debida a la llegada a distintos órganos de un número elevado de microorganismos de forma simultánea o un tipo de **tuberculosis de grandes y pequeños nódulos**, que se produce cuando los microorganismos alcanzan la circulación en menor número y en oleadas a distinto tiempo. En la tuberculosis pulmonar crónica pueden aparecer focos acinosos o acinonodulares, cavernas o úlceras.

En el control de la TB animal solo se permite el diagnóstico y sacrificio de los animales enfermos cuyo sistema de identificación se basa en el uso de la prueba intradérmica de la tuberculina, al que se van incorporando en los últimos años otros procedimientos como un método ELISA para detectar la presencia de anticuerpos o un método que detecta la producción de interferón gamma. La vacunación está prohibida.

SISTEMAS NECESARIOS PARA EL CONTROL DE LOS RIESGOS

A modo de conclusión, pues, las enfermedades emergentes, cualquiera que sea su origen, bacteriano, vírico, parasitario, o fúngico, bien de carácter estrictamente animal o humano o compartido por ambos (zoonosis) representa en la actualidad un riesgo creciente para la salud humana y animal. A pesar del tremendo progreso en el conocimiento, diagnóstico, prevención, tratamiento y manejo, parece claro que debido a la selección natural y a la aparición de nuevos agentes de enfermedades o como consecuencia de la acción humana, la batalla contra los agentes de enfermedades infecciosas dista mucho de estar resuelta. Por esta razón se hace necesario un esfuerzo múltiple, implicando todos los sectores de Salud Pública, medicina humana y veterinaria, así como de otras profesiones afines, para lograr con eficacia un sistema preventivo y de control.

Sobre esta base, el control de los riesgos ha sido planteado como una cuestión muy compleja con la colaboración de todos los países, como un problema global, multiprofesional. En este sentido, Hamburg y Lederberg relacionan los siguientes puntos, sin duda críticos, que deben centrar las actuaciones encaminadas al propósito de prevenir y lograr un control que se anticipe a la explosión de los problemas emergentes allí donde surjan. Se incluyen los siguientes:

1. Incremento de la capacidad de respuesta global
2. Mejora de la vigilancia global de las enfermedades infecciosas
3. Reconstrucción de los sistemas de salud de salud pública interior
4. Mejora del conocimiento para la mejora de la vigilancia interior
5. Innovación en los sistemas de vigilancia
6. Mejora de los sistemas de diagnóstico de las enfermedades.
7. Mejoras sobre educación y entrenamiento sobre los riesgos
8. Desarrollo y producción de vacunas
9. Desarrollo de nuevos antimicrobianos
10. Correcciones sobre el uso inapropiado de los antimicrobianos
11. Control de zoonosis y de vectores
12. Investigación para la mejora del conocimiento
13. Desarrollo de centros interdisciplinarios

Cuadro 4. Puntos críticos de actuación para el control de riesgo de emergencia de enfermedades infecciosas

Según se puede apreciar, la tarea es ardua y compleja y nadie puede permanecer indiferente. Los riesgos de origen microbiano y parasitario, infecciosos en general, lejos de estar vencidos como llegó a pensarse con demasiado optimismo a mediados del siglo XX, por razones múltiples que hemos analizado, se han transformado en una amenaza creciente para la humanidad a la que se debe prestar toda la atención que merece. Sin duda, como consecuencia de muchas intervenciones de origen humano y otras ajenas, la salud, el bienestar, incluso el futuro de la humanidad podrían resultar gravemente comprometidos por este tipo de enfermedades emergentes y reemergentes.

BIBLIOGRAFIA

- Brown, C., Emerging Diseases of Animals. In "Emerging Infections" ASM Press, Washington, D.C., 1999 (pg 153-163).
- Buchanan, R.L., 1997. *Emerg. Infect. Dis.*, 3:4, 1-5
- Caminero, J.A. 2001. Inmigración y tuberculosis. *Enf.Emerg.* 3(2): 70-76
- Daszak, P., Cunningham, A.A. *et al.*, 2000. *Emerg. Infect. Dis.*. 287: 443-449
- Domingo Alvarez, M. 2004. *Inform. Vet.*, 6: 12-15
- Conzález Llamazares, O.R. 1998. Tesis Doctoral
- Gutiérrez García, J.M. 2003. Tesis Doctoral
- Hamburg, M.A. and J. Lederberg. (co-chairs). 2003. Microbial threats to health. Emergence, detection and response. Institute of Medicine of the National Academies. National Academy Press. Washington DC, USA.
- King, L.J. 2004. 72ª Sesión General OIE. Comité Internacional. Paris. 72 SG/9
- Lederberg, J., *et al.* 1992. Emerging infections: microbial threats to health in the United States. National Academy Press. Washington, D.C.
- Lederberg, J., 1994. *ASM News* 60:5, 233-
- Ortiz Lejazaru, R. 2004. Real Academia de Ciencias Veterinarias. Madrid, 2004
- Rodríguez Ferri, E.F.: 1995. Real Academia de Doctores.
- Rodríguez Ferri, E.F.y C.B. Gutiérrez Martín. Enfermedades Emergentes (Patógenos Emergentes) en Manual de Microbiología. Edit. Interamericana. 2000
- Rodríguez Ferri, E.F. 2004. Influenza aviar. Real Acad. Ciencias Veterinarias. Madrid.
- Vallés, X., Sánchez, F., *et al.*, 2002. . *Med. Clin.* (Barc.) 118(10): 376-78

CARTILLAS DIVULGATIVAS OTROS TÍTULOS PUBLICADOS

LO QUE USTED DEBE SABER DEL QUISTE HIDATÍDICO

Miguel CORDERO DEL CAMPILLO

LO QUE USTED DEBE SABER DE LA FASCIOSIS 'PAPO'

M^a Yolanda MANGA GONZÁLEZ, M^a Camino GONZÁLEZ LANZA

LO QUE USTED DEBE SABER DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS DE LA PIEL EN ANIMALES DE COMPAÑÍA

Juan REJAS LÓPEZ. Inmaculada DÍEZ PRIETO

LO QUE USTED DEBE SABER DE LOS TUMORES EN LOS ANIMALES DE COMPAÑÍA

José Manuel MARTÍNEZ RODRÍGUEZ, Alfredo ESCUDERO DÍEZ

LO QUE USTED DEBE SABER DE LA TULAREMIA.

LA ENFERMEDAD DE LAS LIEBRES

Elías F. RODRÍGUEZ FERRI, César B. GUTIÉRREZ MARTÍN, Víctor A. DE LA PUENTE

LO QUE USTED DEBE SABER DE LAS SALMONELAS Y SALMONELOSIS

Elías F. RODRÍGUEZ FERRI, César B. GUTIÉRREZ MARTÍN, Víctor A. DE LA PUENTE

LO QUE USTED DEBE SABER DE LOS PECES EN CASTILLA Y LEÓN

Gustavo GONZÁLEZ FERNÁNDEZ

LO QUE USTED DEBE SABER DE LAS SETAS VENENOSAS

Antonio RUBIO LÓPEZ

LO QUE USTED DEBE SABER DE LOS PRIONES Y EL MAL DE LAS VACAS LOCAS (EEB)

Elías F. RODRÍGUEZ FERRI, Benito MORENO GARCÍA, Marcelino ÁLVAREZ MARTÍNEZ
Juan Francisco GARCÍA MARÍN

LO QUE USTED DEBE SABER DE LAS SETAS COMESTIBLES

Sociedad Micológica Leonesa "SAN JORGE".

LO QUE USTED DEBE SABER DE LAS SETAS CULTIVADAS

Sociedad Micológica Leonesa "SAN JORGE".

LO QUE USTED DEBE SABER SOBRE PLANTAS ÚTILES

Félix Llamas, Carmen Acedo

LO QUE USTED DEBE SABER SOBRE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y COLESTEROL

Olegario Ortiz Manchado

LO QUE USTED DEBE SABER SOBRE LOS ALIMENTOS TRANSGÉNICOS

Elías F. Rodríguez Ferrí, José M^a Zumalacárregui, Andrés Otero Carballeira,
Alfredo Calleja Suárez y Luis F. de la Fuente Crespo

LO QUE USTED DEBE SABER SOBRE LAS ESPECIES DE CAZA MENOR DE CASTILLA Y LEÓN

GIa - León.- Grupo Ibérico de Anillamiento

LO QUE USTED DEBE SABER SOBRE LAS ABEJAS Y LA MIEL

Félix Herrero García

LO QUE USTED DEBE SABER SOBRE LAS DROGAS ESTIMULANTES (COCAÍNA Y ANFETAMINAS)

Dr. Antonio Terán Prieto

Alta rentabilidad social

Caja España 
OBRA SOCIAL |