

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 36, Suplemento No. 2 - Enfermedades virales - Bogotá, D.C., Colombia - Agosto de 2016

Editorial

La virología, más necesaria que nunca

Los microorganismos marinos aportan más de la mitad de la biomasa del mundo entero. Un mililitro de agua de mar contiene, aproximadamente, un millón de bacterias, mil protozoarios y hasta diez millones de virus. Estos últimos se encargan de infectar y eliminar gran parte de las bacterias e, incluso, animales y plantas, lo cual libera importantes cantidades de carbono y de subproductos, y contribuye a mantener el equilibrio de los océanos (1). En un estudio de secuenciación masiva de agua de diferentes mares del mundo, se reportó que más de 90 % del material genético presente no había sido identificado previamente, lo cual hace suponer que existen, al menos, 100.000 especies de virus que aún no se conocen (2).

Aunque anualmente se descubren varias decenas de virus en el mundo, los hallazgos en el campo de la virología médica no son tan frecuentes. Por ejemplo, las nuevas y poderosas herramientas bioinformáticas de secuenciación y análisis permitieron encontrar un nuevo virus en muestras de sangre de pacientes sometidos a transfusión, guardadas desde hace 40 años (3). Este nuevo virus (hepegivirus 1), con una secuencia similar a la del virus de la hepatitis C y a la del inocuo pegivirus, está siendo estudiado para indagar su potencial de transmisión y su patogenicidad. El mismo camino se recorrió cuando en el 2014 se descubrió un nuevo virus bacteriófago en la materia fecal humana, el cual se denominó crAssphage y que, al parecer, desempeña un papel importante en el control del crecimiento de las especies de Bacteroidetes del intestino (4). Lo extraño en este caso es que el ADN de la materia fecal humana se ha venido estudiando desde hace muchos años, pero solo hasta ahora, con el uso de las herramientas bioinformáticas, se logró la identificación de este fago. Estos casos nos advierten sobre las dificultades para entender la patogenicidad de las infecciones virales en los humanos.

El estudio de los virus ha marcado varios hitos en la ciencia. La variolización, el concepto de transmisión y la creación de la vacuna antirrábica, además de abrir las puertas de la virología y la inmunología, han cambiado el concepto de la humanidad sobre los virus y las enfermedades infecciosas. Otros casos de interés han sido el descubrimiento del virus de la fiebre amarilla, la vacuna contra la poliomielitis, el conocimiento de las secuelas congénitas de la rubéola, el papel del virus del papiloma humano en el cáncer de cuello uterino y la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana.

Es común escuchar exclamaciones temerosas sobre las nuevas enfermedades que aparecen cada día. Es la sensación cierta de que algo ha cambiado en el mundo y que ya no se está seguro en ningún lugar del planeta. Si bien muchas de estas enfermedades infecciosas no son nuevas, sí lo son las conexiones entre los países, la velocidad de la dispersión y la mayor seriedad e impacto de las infecciones. Los cambios económicos y culturales actuales potencian los factores de riesgo para la dispersión de nuevos virus y bacterias. Por ejemplo, la urbanización desordenada, el déficit en el acceso a agua potable, alcantarillado y saneamiento básico, el transporte aéreo masivo, la invasión de nuevos hábitats en selvas y bosques, los nuevos vectores y el cambio climático han contribuido a la aparición o el recrudescimiento en la circulación de agentes patógenos que no conocen fronteras, verdaderas 'bombas sanitarias' cuya importancia es cada vez mayor (5).

Las enfermedades virales emergentes, el fin de la tranquila certidumbre

Las tres cuartas partes de las enfermedades emergentes en humanos han tenido su origen en animales (por ejemplo, HIV, influenza, zika, rabia, etc.). En general, las infecciones virales causan anualmente más de dos millones de fallecimientos en el mundo, y más de 1,2 millones de muertes se deben al sida, principalmente en los países subdesarrollados (6). A este número se deben sumar las cifras de fallecidos

por infecciones virales tropicales, como el ébola, el dengue, el chikungunya, la fiebre del Nilo y ahora el zika, que tienen un impacto negativo en el desarrollo de los países afectados. Las crisis sanitarias recientes causadas por los coronavirus (CoV) del síndrome agudo respiratorio grave (CoV-SARS) en el 2003 y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (CoV-MERS) en el 2012, la pandemia de influenza H1N1 en el 2009 y los arbovirus chikungunya y zika, se han visto como verdaderas amenazas para el planeta entero. El aumento explosivo de viajes comerciales y turísticos, la desigualdad y la pobreza, la migración por violencia, hambrunas o sequías y el cambio climático explican en parte la reaparición de virus antiguos y la aparición de nuevos agentes. En cuanto al efecto en la economía, se estima que una pandemia causada por virus podría tener efectos sociales y económicos muy significativos, reduciendo en por lo menos el 5 % el producto mundial (7).

Entre 1940 y 2004 han aparecido 84 virus causantes de brotes o epidemias (8), y se han determinado los factores de mayor incidencia en la aparición de dichas infecciones, a saber:

- i) el cambio del uso de la tierra, especialmente la colonización de selvas y regiones previamente inexploradas con fines agrícolas;
- ii) los cambios demográficos o en los hábitos sociales y personales de los individuos, los cuales profundizan las condiciones sanitarias precarias;
- iii) la evolución genética de los agentes patógenos, su mayor virulencia y resistencia a fármacos;
- iv) el intercambio masivo de personas y mercancías entre países;
- v) la debilidad de los sistemas de salud y de vigilancia en los países subdesarrollados, y
- vi) el cambio climático y el aumento en la temperatura global, que favorecen la propagación de insectos vectores.

Se prevén nuevos brotes de infecciones por virus emergentes en las próximas dos décadas en las megaciudades ubicadas en zonas de gran biodiversidad, y en zonas de fauna y flora selvática, como las colombianas, en donde los virus han demostrado una gran capacidad de recombinación genética o saltos antigénicos. De ahondarse la inadecuada situación sanitaria en estas ciudades, la transmisión de estos virus también se potenciará, facilitando un nicho para la replicación y dispersión explosiva de nuevos agentes patógenos. En este sentido, la deforestación acelerada de las selvas americanas, asiáticas y africanas ha favorecido el contacto con arbovirus que se habían mantenido aislados, como el zika y el chikungunya; se sabe que el contacto con primates fue el origen de la transmisión del HIV y del ébola. La invasión de las selvas y bosques también conduce al desplazamiento de roedores y murciélagos, lo cual aumenta la frecuencia de contacto con virus desconocidos para el hombre (9).

Algunos ejemplos de casos de virosis emergentes

En una época en la cual cualquier punto del mundo se puede contactar con el extremo opuesto en menos de 24 horas, la dispersión de un virus y la aparición de una epidemia son casi automáticas, como quedó demostrado con las recientes epidemias de chikungunya y zika en América. En lugar de reducirse, el fenómeno de dispersión global será cada vez más importante en la aparición y reaparición de virosis, como en el caso del virus del Nilo occidental (WNV), el cual causó varios brotes en Egipto en los años 50 y fue introducido por un viajero en 1999 directamente desde Israel a Nueva York, causando un brote de casos fatales de encefalitis (10).

El WNV tiene reservorios en aves, algunas de ellas migratorias, que pueden viajar miles de kilómetros y depositarlo en zonas en donde circula el mosquito encargado de transmitirlo a caballos y a humanos. En Colombia, hay evidencia desde el 2005 sobre la infección con WNV en el suero de caballos (11) y, más recientemente, se lo encontró en mosquitos de la Costa Caribe colombiana (12), aunque, afortunadamente, del genotipo atenuado, el cual se asocia con baja incidencia de casos neurológicos. Sin embargo, la amenaza sigue latente.

Por otro lado, los cambios en los sistemas de producción animal también han aportado su cuota en las epidemias emergentes. Se recuerda bien el caso de las grandes empresas avícolas en China, en donde en los últimos 15 años aparecieron varios virus muy patógenos de influenza aviar (H5N1, H7N7, etc.), los

cuales han causado más de 850 casos en el mundo, con una tasa de fallecimientos de más del 50 %, y se consideran como la más inminente amenaza de pandemia (13). Un camino similar siguió la epidemia de influenza A H1N1 en el 2009, la cual se originó en cerdos de Estados Unidos y fue dispersada por los trabajadores mexicanos que laboraban en las granjas.

En cuanto al CoV-SARS, hoy se sabe que su reservorio asintomático son los murciélagos del área de Guangdong (China), pero que pueden contagiar civetas, mamíferos similares al mapache que se venden vivos en los mercados para su consumo (14). Por esta razón, los primeros casos ocurrieron entre individuos de la plaza de mercado de esta ciudad que manipularon la carne de las civetas y transmitieron el virus a otras personas, provocando más de 8.000 casos en 28 países, de los cuales 815 fueron fatales. En el control de ese brote se invirtieron más de €70.000 millones (15), y se estima que una pandemia similar por un virus con un mayor índice de contagio podría multiplicar dicha cifra por 100.

El CoV-MERS, un coronavirus similar, tuvo su origen también en murciélagos que contagiaron camellos, los que a su vez contagiaron a sus jinetes en los países árabes (16). Los primeros casos en humanos se detectaron en Arabia Saudita en el 2012, con una tasa de mortalidad del 36 %. Debido a que el virus todavía no tiene la capacidad de transmitirse eficientemente entre humanos, el número de casos es bajo, pues se han confirmado 1.733 casos, pero 628 de ellos fueron fatales.

Desde finales del 2015 hasta el primer semestre de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó un brote de virus de fiebre amarilla (YFV) en Angola, suroccidente de África, con 3.682 casos confirmados y 361 fallecidos, principalmente en Luanda, la capital, y se reportaron 1.798 casos relacionados con este mismo brote en la vecina República Democrática del Congo, 85 de los cuales fueron fatales (17). Además, se detectaron nueve casos de individuos de nacionalidad china que se contagiaron en Angola y desarrollaron la enfermedad a su regreso a China. Esta situación es muy preocupante, ya que, además de evidenciar la circulación urbana del YFV y su adaptación a mosquitos domésticos, demuestra una aberrante situación de escasez de vacuna, la cual se ha dejado de producir en muchos países, entre ellos Colombia.

Después de la experiencia de la transmisión transoceánica del CHIKV y el ZIKV, no es impensable que pueda darse la transmisión de fiebre amarilla urbana en América a partir de un virus importado, ya que el mosquito vector, *Aedes aegypti*, es el mismo para estos arbovirus. Debemos recordar que, aproximadamente, el 15 % de los casos de infección por el YFV son fatales y, como lo demuestran los casos en Kinshasa, capital de la República Democrática del Congo, cuando existen las condiciones para la transmisión del dengue, es muy fácil que comience la transmisión autóctona del virus de fiebre amarilla. Este es un llamado de alerta para las ciudades latinoamericanas.

El caso del dengue

El dengue es la virosis transmitida por insectos de mayor impacto en el mundo, y su distribución ha sido la más acelerada en los últimos 30 años. Causa casi 400 millones de infecciones y, por lo menos, 50.000 muertes por año, con gran impacto en la economía de los países en los que el virus circula (18). La carga económica de la enfermedad puede ser de alrededor de USD\$ 100 millones por cada 10.000 casos. En Colombia, se calculó que la epidemia del 2010 le costó al país más de COP\$ 600.000 millones (¡más de medio billón!), incluidos los costos directos, los costos médicos indirectos cubiertos por los pacientes, los costos de las campañas del Estado y los costos sociales (días de incapacidad, ausentismo escolar y laboral), así como el costo de la pérdida de ingresos por las muertes prematuras (19). Aunque las cifras en los años endémicos no son tan altas, sí demuestran que es un problema que afecta gravemente el desarrollo global de nuestro país.

Para enfrentar el dengue, la comunidad científica en Colombia ha asumido el reto de profundizar en los factores biológicos determinantes del virus y de los individuos, y en los factores entomológicos, sociales, culturales y políticos que no permiten que disminuya la cifra de personas afectadas por el dengue. En este contexto, vale la pena resaltar que el colombiano Luis Ángel Villar, de la Universidad Industrial de Santander, un “dengólogo” de amplia experiencia, ha sido uno de los responsables de los estudios de fase III de una vacuna recientemente recomendada por la OMS para su uso en zonas endémicas (20).

Papel de la virología en la investigación de las enfermedades emergentes

Los expertos en infecciones virales en Colombia contribuyen permanentemente a responder preguntas relacionadas con la emergencia de infecciones, muestra de lo cual es la publicación de más de 100 artículos al año sobre temas relacionados (21), por ejemplo, la descripción cada vez más profunda de los agentes patógenos existentes y de otros nuevos, el estudio de la evolución viral hacia una mayor virulencia, de la forma en que los viajes locales o internacionales y el comercio mundial afectan la dispersión de los virus, así como de los casos en los que los virus cruzan las barreras de las especies. Además, la relevancia creciente de las infecciones virales en veterinaria, dado su impacto en la producción pecuaria y en la convivencia con mascotas, merece especial atención.

Hoy también compete a la virología el estudio de los contactos cada vez más frecuentes y prolongados con los vectores e, incluso, la estimación de los gastos en que incurren los países en la atención de las enfermedades virales. No se trata solo de los costos económicos, pues las epidemias, además de afectar la calidad de vida de los pueblos, inciden negativamente en los índices de escolarización, las tasas de deserción escolar y la productividad de las sociedades, generando hasta el 2 % de pérdida del crecimiento del PIB en los países subdesarrollados (22).

El papel de los científicos en este panorama ha sido importante, y se ha visto potenciado por el acceso a más y mejores técnicas de secuenciación de ADN y ARN, por el intercambio inmediato de datos desde cualquier lugar del mundo, así como por el intercambio de reactivos y de cepas virales, y los llamados de los gobiernos a profundizar en el estudio de los nuevos virus y de la forma de enfrentarlos (23). También hay factores que dificultan el proceso, como la legislación cada vez más estricta para el transporte de muestras biológicas entre países, las leyes de protección ambiental, la reglamentación sobre la experimentación en animales y los costos de las investigaciones en seres humanos.

Mensaje para la reflexión

Para este número especial de *Biomédica* sobre enfermedades virales, se recibieron más de medio centenar de propuestas y hoy se publican los resultados de varios estudios de investigadores colombianos en diferentes áreas: las descripciones clínicas (varicela, dengue), la epidemiología molecular (CHIKV, HPV), la epidemiología y la patogenia del dengue y la hepatitis, la detección de virus ambientales (HAV, enterovirus, reservorios de YFV), la seroprevalencia del HTLV y las zoonosis virales. Se demuestra, así, la permanente actividad de los investigadores en el campo de la virología en el país y su deseo de aportar a las diferentes áreas de esta disciplina.

La contribución de los científicos debe ayudar a tomar decisiones para el control de los factores que causan la aparición, la reaparición y la propagación de las infecciones virales, tales como la urbanización desordenada, el intercambio de bienes y personas, el uso inadecuado de las tierras, el desplazamiento de poblaciones y las técnicas pecuarias inadecuadas. Es claro que los llamamientos de las organizaciones internacionales o de los centros de investigación mundial en torno a la definición de las prioridades de investigación pueden ayudar a orientar la distribución de los recursos por parte de las agencias financiadoras. La nueva realidad de las enfermedades emergentes impone la colaboración entre los países desarrollados y aquellos que padecen la aparición de las enfermedades, potenciando la cooperación descentralizada y favoreciendo el intercambio de técnicas, protocolos, reactivos e, incluso, cepas de los agentes patógenos de interés.

Dado que la amenaza de nuevos agentes patógenos surge principalmente del contacto de los humanos con aquellos presentes en las zonas selváticas aisladas, se requiere una estrategia que permita detectar tempranamente las epidemias. El sistema de detección, identificación y vigilancia establecido para enfrentar la influenza A H5N1 se vio sobrepasado por la aparición de un virus nuevo, con un huésped diferente y en un lugar geográfico insospechado (Flu A H1N1, 2009), lo cual deja entrever la dificultad de la tarea.

La obtención de mayores recursos para la investigación básica y aplicada sobre los factores determinantes biológicos o sociales de las enfermedades virales, no es solo un asunto de supervivencia académica para los virólogos, sino también de supervivencia de la humanidad. Tenemos el gran reto de seguir avanzando.

Jaime E. Castellanos

Grupo de Virología, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

Referencias

1. **Suttle CA.** Marine viruses, major players in the global ecosystem. *Nature Rev Microbiol* 2007;5:801-12. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1750>
2. **Angly F, Felts B, Breitbart M, Salamon P, Edwards R, Carlson C, et al.** The marine viromes of four oceanic regions. *PLoS Biology* 2006;4:e-368. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0040368>
3. **Kapoor A, Kumar A, Simmonds P, Bhuvu N, Chauhan L, Lee B, et al.** Virome analysis of transfusion recipients reveals a novel human virus that shares genomic features with hepaciviruses and pegiviruses. *mBio* 2015;6:e01466-15. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01466-15>
4. **Dutilh BE, Cassman N, McNair K, Sánchez SE, Silva GGZ, Boling L, et al.** A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. *Nat Commun.* 2014;5:4498. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5498>.
5. **McMichael AJ.** Environmental and social influences on emerging infectious diseases: Past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004;359:1049-58. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2004.1480>
6. **Center for Strategic & International Studies.** Infectious diseases, a persistent threat. Fecha de consulta: 31 de mayo de 2016. Disponible en: <http://www.smartglobalhealth.org/issues/entry/infectious-diseases>
7. **Bloom DE, Canning D.** Epidemics and economics. Cambridge: Harvard School of Public Health; 2006. Fecha de consulta: 31 de mayo de 2016. Disponible en: https://www.hsph.harvard.edu/program-on-the-global-demography-of-aging/WorkingPapers/2006/BLOOM_CANNINGWP9.2006.pdf
8. **Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al.** Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 2008;451:990-3. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06536>.
9. **Luis AD, Hayman DTS, O'Shea TJ, Cryan PM, Gilbert AT, Pulliam JR, et al.** A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: Are bats special? *Proc Biol Sci.* 2013;280:20122753. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2012.2753>
10. **Sejvar JJ.** West Nile Virus: A historical overview. *Ochsner J.* 2003;5:6-10.
11. **Mattar S, Edwards E, Laguado J, González M, Álvarez J, Komar N.** West Nile virus antibodies in Colombian horses. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1497-8. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1109.050426>
12. **Hoyos-López R, Uribe-Soto S, Gallego-Gómez JC.** Evolutionary relationships of West Nile virus detected in mosquitoes from a migratory bird zone of Colombian Caribbean. *Virol J.* 2015;12:80. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-015-0310-8>
13. **Uyeki TM.** Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: Review of clinical issues. *Clin Infect Dis.* 2009;49:279-90. <http://dx.doi.org/10.1086/600035>
14. **Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:660-94. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00023-07>
15. **Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K.** The impact of the SARS epidemic. In: Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats. Learning from SARS: Preparing for the next disease outbreak. Workshop Summary. Washington, D. C.: National Academies Press; 2004. Fecha de consulta: 31 de mayo de 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92486>
16. **Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al.** Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med.* 2014;370:2499-505. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1401505>
17. **World Health Organization.** Yellow fever situation report. Fecha de consulta: 21 de julio de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/yellow-fever/situation-reports/21-july-2016/en/>
18. **Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al.** The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496:504-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
19. **Castro-Rodríguez R, Carrasquilla G, Porras A, Galera-Gelvez K, López- Yescas JG, Rueda-Gallardo JA.** Burden of dengue and the financial cost to Colombia, 2010-2012. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94:1065-72. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.15-0280>
20. **Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al.** Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med.* 2015;372:113-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411037>
21. **Ruiz-Sáenz J, Martínez-Gutiérrez M.** Virology research in a Latin American developing country: A bibliometric analysis of virology in Colombia (2000-2013). *J Infect Dev Ctries.* 2015;9:1226-37. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.6627>
22. **Fonkwo PN.** Pricing infectious disease: The economic and health implications of infectious diseases. *EMBO Rep.* 2008;9 (Suppl.1):S13-7. <http://dx.doi.org/10.1038/embor.2008.110>
23. **Imperiale MJ, Casadevall A.** The importance of virology at a time of great need and great jeopardy. *mBio* 2015;6:e00236. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00236-15>