

Enfermedades emergentes y reemergentes en el mundo: “el caso del CoVID-19”

Velasco-Villa A.

Científico especialista en ecología y evolución de enfermedades infecciosas con aplicaciones a la salud pública. Actualmente trabaja como microbiólogo en el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en Atlanta EEUU.

Las enfermedades emergentes son aquellas que aparecen en una población (animal, vegetal o microbiana) por primera vez, o que han existido de forma aislada en bajos números, pero de forma abrupta incrementan su incidencia y distribución geográfica. Es importante mencionar que estas no se limitan a enfermedades infecciosas y el comportamiento e interacción entre poblaciones es fundamental para su propagación, diseminación y/o endemismo. Por otro lado, las enfermedades reemergentes son aquellas que alguna vez causaron grandes problemas de salud pública de forma global (o dentro de un país o región), pero después declinaron de forma dramática para volver a surgir como problemas de salud pública considerables para la población. En otras palabras, enfermedades que se pensaban controladas pero que han regresado (1).

Históricamente, la tuberculosis, sarampión, viruela, malaria, peste, influenza, colera y el SIDA son ejemplos clásicos de las enfermedades emergentes y reemergentes de índole infeccioso que han tenido un impacto histórico en la salud pública de la humanidad. La magnitud de su impacto ha sido muy variable y ha dependido de la era/época y grado de, desarrollo tecnológico, crecimiento demográfico, cambios del uso del suelo, cambio climático y conectividad global. Es decir, enfermedades que emergieron hace dos siglos pudieron tener un impacto regional/continental más marcado por la capacidad limitada de desplazamiento de las poblaciones, pero con tasas de muerte mayores por la pobre atención médica y la ausencia de instrumentos, medicamentos/biológicos (antimicrobianos/vacunas), así como sistemas de salud pública (servicios) para controlar y prevenir enfermedades. Así mismo, la periodicidad de reemergencia se autolimitaba por la lentitud del, crecimiento demográfico, dispersión de poblaciones (hospederos y parásitos) y destrucción de reservas ecológicas naturales. Estas últimas funcionan como barreras naturales o zonas de amortiguamiento que pueden bloquear la diseminación y dispersión de agentes infecciosos si mantienen su bio-diversidad y estructura (2, 3).

Desafortunadamente, el crecimiento y desarrollo tecnológicos no solo han permitido la expansión demográfica desmedida de poblaciones humanas, sino también han favorecido una disminución radical de la diversidad biológica (destrucción masiva de zonas de amortiguamiento) en todo el planeta creando las condiciones perfectas para la emergencia de enfermedades infecciosas más acelerada en animales silvestres, domésticos y humanos. De esta manera, las enfermedades zoonóticas (o aquellas que son transmitidas por animales), han llegado a constituir el 60% del total de las enfermedades infecciosas que afectan a los humanos, de las cuales el 75% provienen de animales silvestres. De cada 5 nuevas enfermedades que surgen en poblaciones humanas, tres de ellas tienen su origen en animales. Actualmente existen más de 200 enfermedades zoonóticas en el mundo causadas por virus, priones, bacterias, hongos y parásitos, de las cuales el 80% pudieran ser usadas con propósitos bioterroristas. De estas, 13 han causado más de 2400 millones de muertes en todo el mundo (1, 3).

Recientemente el orden *Chiroptera* que clasifica a los murciélagos ha ocupado un papel central como el origen de enfermedades emergentes en el mundo. Esto por estar asociados a la transmisión de virus de alta consecuencia epidemio-patológica en poblaciones humanas como los, paramixovirus (Hendra y Nipah), filovirus (Marburg y Ebola), orthomixovirus (virus de la influenza) y coronavirus (SARS

CoV, MERS and SARS Cov-2). Sin embargo, la noción de que los murciélagos pueden ser reservorios de un gran número de virus con alto potencial de causar enfermedades en humanos debe ser comunicado desde una perspectiva que nos permita comprender que ello simplemente es consecuencia de que este grupo de animales son el segundo orden más diverso. Esto implica, que al haber un número mayor de especies de estos animales distribuidas en casi todos los ecosistemas del planeta (con excepción de los polos), la probabilidad de que transmitan los virus que a ellos les afectan es mayor si los humanos invaden, perturban sus ecosistemas y además los consumimos como alimento (4). Pero una pregunta fundamental que nos debemos hacer es porqué la cantidad familias virales (y en general microbianas) que pueden infectar a los murcielagos es aparentemente tan grande (5, 6) .

Al ser uno de los órdenes más antiguos y estar tan ampliamente distribuidos en la mayoría de los ecosistemas del planeta, han tenido una mayor oportunidad de estar en contacto con una virosfera y en general microsfera (mundo o diversidad viral y microbiana, respectivamente) más amplios. Por ello, la cantidad de diferentes virus y otros microorganismos que se pueden encontrar en ellos es una de las más grandes en los seres vivos (5, 8).

Estudios comparativos de las virosferas en diversos ordenes de seres vivos sugieren que su diversidad viral es directamente proporcional al número de especies o a la antigüedad de sus historias evolutivas (5-7). Aunque la diversidad actual de los murciélagos ha sido mermada por la indiscutible destrucción de sus hábitats naturales, las cerca de 1400 especies de murciélagos existentes son evidencia de una historia evolutiva de mas de 60 millones de años (9). Esta larga historia evolutiva ha permitido el contacto y virtual incursión de varias familias de virus que originalmente habían afectado otros ordenes de seres vivos como plantas e invertebrados (10, 11). Sin embargo, estos han llegado eventualmente a murcielagos por ser sus principales fuentes de alimentación (10). Desde luego estos saltos no han ocurrido de forma espontánea, si no han requerido de decenas, cientos o miles de años de contacto aunados a procesos evolutivos seguidos de selección natural (11). La incursión de virus entre diferentes especies de seres vivos ha estado ampliamente documentada en la literatura científica y es la principal causa de la emergencia de enfermedades.

Aparentemente, virus como Nipah, Hendra, coronavirus e incluso el de la rabia no causan mortalidad considerable (o al menos no perceptible) en las poblaciones de murciélagos (4). Lo que ha llevado a la falsa noción de que los murciélagos pueden ser acarreadores asintomáticos de estas enfermedades (4). Sin embargo, tal como ha sucedido en poblaciones humanas su efecto y consecuencias a nivel poblacional se ve diluido en el tiempo y conforme la relación parasito hospedero progresa en el tiempo y alcanza un equilibrio (2). Estos efectos y consecuencias aparentemente disminuidos a nivel de poblaciones los podemos ver históricamente en malaria, peste bubónica, SIDA (12, 13). Al recién introducirse en nuevos hospederos la mortalidad causada por estos agentes infecciosos es conspicua. Sin embargo, conforme transcurre el tiempo las poblaciones afectadas sufren un proceso de selección en el que individuos resistentes a la infección sobreviven (se reproducen) aumentando su número hasta diluir la mortalidad a números imperceptibles a nivel poblacional (12, 13). Las razones del surgimiento de resistentes entre las poblaciones afectadas han estado asociadas a, mutaciones a nivel de receptores de las células blanco en el hospedero (vistas en SIDA, malaria y peste bubónica), lo cual reduce la capacidad del virus/protozooario/bacteria de infectar a su hospedero; surgimiento de mecanismos inherentes a la respuesta inmune innata que pueden tener capacidad antiviral (interferón Alpha en murcielagos) otros factores que permiten la coexistencia de ambos (12, 13). El resultado final es una simbiosis parasítica en la se alcanza un equilibrio tanto en las poblaciones del parasito como en las del hospedero en donde ambos pueden coexistir con daño mínimo mutuo y su afectación a nivel poblacional se hace imperceptible. Sin embargo, cuando otras poblaciones susceptibles no antes expuestas entran en contacto con estos agentes (en equilibrio con sus hospederos) cabe la posibilidad de que puedan ser introducidos y crear una nueva enfermedad emergente (12, 13).

De esta manera, la exposición de poblaciones infectadas (ya sea vertebrados o invertebrados)

con poblaciones no antes expuestas de animales silvestres, animales domésticos y humanos provocan una nueva amplificación de las poblaciones de estos patógenos iniciando un nuevo ciclo epidemiológico con dimensiones epidémicas o pandémicas. Los cambios climáticos infringidos por la actividad humana han jugado un papel central en la emergencia de enfermedades (2, 3).

Los coronavirus han tenido una larga historia evolutiva en poblaciones de murciélagos. Su diversidad en este grupo de mamíferos es testigo de esta antigua relación, pero al mismo tiempo refleja una búsqueda compulsiva de estos patógenos en este grupo de animales (14). Los roedores, que son el grupo más diversos de mamíferos también se les ha encontrado asociados a una diversidad amplia de coronavirus. Sin embargo, esta es marcadamente menor a la de los murciélagos, tal vez reflejando una búsqueda menos intensa de esta clase de patógenos en roedores (16). Ambos órdenes de mamíferos (Chiroptera y Rodentia) se han caracterizado como reservorios primarios de los coronavirus, quienes a su vez pueden infectar a otros animales, (domésticos o silvestres, que funcionan como reservorios secundarios) donde se puede amplificar la replicación de los coronavirus y de ahí subsecuentemente llegar a humanos para provocar, brote epidemias y/o pandemias (2). No obstante, es importante aclarar que estos saltos de los coronavirus de murciélagos a especies intermediarias y luego a humanos están pobremente caracterizados (15, 16). Por lo que se desconoce el tiempo y grado de mutación requerida en el virus para que este llegue a establecer un brote, epidemia o pandemia en una especie intermediaria o el humano. Evidencia reciente sugiere que estos saltos requieren cambios en la secuencia de los ácidos nucleicos de los virus ancestrales encontrados en el reservorio primario, de los ya observados en los virus establecidos en hospederos secundarios o en los humanos durante epizootias y/o pandemias (5). Estimaciones aproximadas usando calibración de relojes moleculares (la cual estima/calibra grado de mutación por unidad de tiempo en el ácido nucleico de estos patógenos) han determinado que la magnitud de cambio observado una vez que el salto de especies se ha consolidado, conllevó un proceso gradual de mutación que llevo al virus decenas o cientos de años. El enigma, sin embargo, sigue siendo en dónde se lleva a cabo este proceso gradual de cambio o mutación del virus (en el reservorio primario, intermediario o el final) y cuales son las fuerzas evolutivas o de cambio que lo promueven (selección neutra, selección adaptativa, selección de frecuencia de codones, evolución estocástica o paralela). De esta manera, es muy probable que los coronavirus hayan llegado a los humanos directamente de murciélagos o de reservorios intermediarios causando infecciones proliferativas sin aparente enfermedad y que posteriormente mutaciones adquiridas en los humanos o reservorios intermediarios produjeron formas más virulentas y contagiosas capaces de diseminarse intra-específicamente a tasas aceleradas (15-16). Así, desencadenando brotes, epidemias y pandemias dependiendo su dinámica de diseminación mediada por la actividad humana. Desde luego, la destrucción/invasión de los hábitats naturales de varias especies de murciélagos, así como su depredación para su consumo en platillos extravagantes han sido grandes promotores de diseminación de estos virus hacia poblaciones humanas (2, 3).

Por su implicación en las pandemias del síndrome respiratorio agudo grave (de sus siglas en inglés SARS), síndrome respiratorio agudo del medio oriente (MERS) y el actual CoVID19, los coronavirus han sido ampliamente estudiados en quirópteros y otros mamíferos dentro de los cuales destacan roedores, camélidos, suínos, ganado vacuno, civetas, serpientes y el pangolín. Su diversidad amplia en mamíferos ha sido catalogada en dos principales géneros *Alfacoronavirus* y *Betacoronavirus* y varios subgéneros (*Minunacovirus*, *Rhinacovirus*, *Decacovirus*; *Merbecovirus* y *Sarbecovirus*) y especies (*HCoV-NL63*, *HCoV-229E*, *HCoV-OC43*, *HCoV-HKU1*, *SARS-CoV*, *SARS-CoV2*, *MERS*, *SADS-CoV*). Los coronavirus que afectan aves y peces se han clasificado en otros dos géneros llamados *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, respectivamente (14-16). Ambos géneros que afectan a mamíferos tienen distribuciones naturales que se sobreponen en todos los continentes, con excepciones donde la búsqueda no ha sido tan exhaustiva. El reservorio ancestral primario de los betacoronavirus en todo el mundo son varias especies del género *Rhinolophus* comúnmente llamados murciélagos herradura (14).

Sin embargo, se han reportado diseminación a varias especies dentro de las familias Vespertilionidae y Phyllostomidae en Eurasia y América (16). Las causas/orígenes de esta distribución global actual de los diferentes géneros de coronavirus asociados a mamíferos - y en particular a murciélagos - ha sido muy pobremente estudiada. Y aunque se puede especular que la coevolución de los murciélagos con los coronavirus es muy antigua, esta por sí sola no puede explicar la amplia distribución de los coronavirus en el mundo (16). De esta manera, es probable que los seres humanos hayamos fungido como transportadores intercontinentales de estos agentes infectado poblaciones de murciélagos y otros animales silvestres no anteriormente afectadas por estos virus. En medio de la pandemia del CoVID-19, el papel de los humanos como transmisores intercontinentales y locales del SARS CoV-2 a otros humanos, animales domésticos y otros animales en cautiverio quedó más que vigente. Casos documentados de animales de zoológicos, casos en gatos y perros, así como también brotes con alta mortalidad en granjas de minks en varios países del mundo en donde el origen del SARS CoV-2 en estos animales fueron infecciones directas de humanos enfermos (17-19).

De esta manera el papel de los humanos como diseminadores de enfermedades zoonóticas y su transmisión reversa a fauna silvestre debe ser analizada en más detalle, a manera de poder implementar políticas efectivas para su mitigación (20). En un sentido más amplio, el cambio climático inducido por grandes deforestaciones, cambios en el uso del suelo (intensificación de la agricultura, urbanización e industrialización), la sobre explotación de la fauna silvestre (tráfico y comercialización ilegal de especies silvestres), incremento de la interconectividad y transportación más rápida a nivel global y el uso indiscriminado de antibióticos han sido los principales promotores de la emergencia de enfermedades en el mundo (1, 2).

Afortunadamente la reversión de estos efectos negativos es muy posible pudiéndose aplicar a diferentes niveles. A nivel de poblacionales de reservorios y hospederos susceptibles se podría, bloquear la circulación y transmisión de patógenos mediante la aplicación de vacunas para ambos reservorios y hospederos; reducir la tasa contacto restringiendo la perturbación de hábitats y ecosistemas silvestres, reducir la probabilidad de infección mediante la recuperación de la bio-diversidad e incremento de áreas silvestres (1-3).

Reconocer el papel central de cada una de las especies la manutención de un equilibrio global es esencial para alcanzar un equilibrio armonioso para todos (1).

Los murciélagos han jugado un papel muy importante para mantener la homeóstasis del planeta al propiciar la biodiversidad de animales y plantas (presas en la cadena alimenticia, polinización y dispersión de semillas) en diversos ecosistemas, así como en su función de controladores de plagas (insectos plaga) los humanos nos hemos beneficiado ampliamente de ellos (4). Es momento que los humanos comencemos a ver por la salud del ambiente y los animales de una manera integral en benéfico de todos.

Referencias

1. [Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19.](#) Morens DM, Fauci AS. Cell. 2020. 182(5):1077-1092. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.021.
2. [Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories.](#) Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith JO, Lubroth J, Dixon MA, Bennett M, Aldrich S, Harrington T, Formenty P, Loh EH, Machalaba CC, Thomas MJ, Heymann DL. Lancet. 2012. 380(9857):1936-45. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61678-X
3. [Why infectious disease research needs community ecology.](#) Johnson PT, de Roode JC, Fenton A. Science. 2015. 349(6252):1259504. doi: 10.1126/science.1259504.
4. [Contextualizing bats as viral reservoirs.](#) Streicker DG, Gilbert AT. Science. 2020. 370(6513):172-173. doi: 10.1126/science.abd4559
5. [Virulence mismatches in index hosts shape the outcomes of cross-species transmission.](#) Mollentze N, Stre-

icker DG, Murcia PR, Hampson K, Biek R. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020. 117(46):28859-28866. doi: 10.1073/pnas.2006778117

6. [The evolutionary history of vertebrate RNA viruses.](#) Shi M, Lin XD, Chen X, Tian JH, Chen LJ, Li K, Wang W, Eden JS, Shen JJ, Liu L, Holmes EC, Zhang YZ. Nature. 2018. 556(7700):197-202. doi: 10.1038/s41586-018-0012-7

7. [Abundant and Diverse RNA Viruses in Insects Revealed by RNA-Seq Analysis: Ecological and Evolutionary Implications.](#) Wu H, Pang R, Cheng T, Xue L, Zeng H, Lei T, Chen M, Wu S, Ding Y, Zhang J, Shi M, Wu Q. mSystems. 2020. 5(4): e00039-20. doi: 10.1128/mSystems.00039-20

8. The expanding Virosphere. Holmes E, C. Cell Host and Microbe. 2016. 20: 279-280. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.08.011>.

9. Bat Research Networks and Viral Surveillance: Gaps and Opportunities in West Asia. Phelps K., Hamel L., Alhmond N, Ali S., Bilgin R., Sidamonidze K., Urushadze L., Karesh W, Olival K. Viruses. 2019. 11 (240): doi: 10.3390/v11030240

10. Common Origins and Host-Dependent Diversity of Plant and Animal Viromes. Dolja V. V., Koonin E. V. 2011. 1(5): 322-331. doi:10.1016/j.coviro.2011.09.007

11. [The diversity, evolution and origins of vertebrate RNA viruses.](#) Zhang YZ, Wu WC, Shi M, Holmes EC. Curr Opin Virol. 2018. 31:9-16. doi: 10.1016/j.coviro.2018.07.017.

12. The Legacy of Past Pandemics: Common Human Mutations that Protect against Infectious Disease. Pittman K. J., Glover G. C., Wang L., Ko D. C. PLOS Pathogens. 2016. 12(7): e1005680. doi:10.1371/journal.ppat.1005680.

13. Cohn SK Jr, Weaver LT. The Black Death and AIDS: CCR5-Delta32 in genetics and history. QJM. 2006 Aug;99(8):497-503. doi: 10.1093/qjmed/hcl076.

14. [Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.](#) Cui J, Li F, Shi ZL. Nat Rev Microbiol. 2019. 17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.

15. [SARS-Coronavirus ancestor's foot-prints in South-East Asian bat colonies and the refuge theory.](#) Gouilh MA, Puechmaillie SJ, Gonzalez JP, Teeling E, Kittayapong P, Manuguerra JC. Infect Genet Evol. 2011. 11(7):1690-702. doi: 10.1016/j.meegid.2011.06.021.

16. [Global Epidemiology of Bat Coronaviruses.](#) Wong ACP, Li X, Lau SKP, Woo PCY. Viruses. 2019. 11(2):174. doi: 10.3390/v11020174.

17. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. Jianzhong Shi, Zhiyuan Wen, Gongxun Zhong, Huanliang Yang, Chong Wang, Baoying Huang, Renqiang Liu, Xijun He, Lei Shuai, Ziruo Sun, Yubo Zhao, Peipei Liu, Libin Liang, Pengfei Cui, Jinliang Wang, Xianfeng Zhang, Yuntao Guan, Wenjie Tan, Guizhen Wu, Hualan Chen, Zhigao Bu. Science 2020. 368:1016-1020. Doi 10.1126/science.abb7015.

18. An Overview of SARS CoV-2 and Animal infection. Mahdy M. A. A., Younis W., Ewaida Z. Front Vet Sci. 7: 596391. Doi: 10.3389/fvets.2020.596391

19. From People to *Panthera*: Natural SARS-CoV-2 Infection in Tigers and Lions at the Bronx Zoo Denise McAloose, Melissa Laverack, Leyi Wang, Mary Lea Killian, Leonardo C. Caserta, Fangfeng Yuan, Patrick K. Mitchell, Krista Queen, Matthew R. Mauldin, Brittany D. Cronk, Susan L. Bartlett, John M. Sykes, Stephanie Zec, Tracy Stokol, Karen Ingerman, Martha A. Delaney, Richard Fredrickson, Marina Ivančić, Melinda Jenkins-Moore, Katie Mazingo, Kerrie Franzen, Nichole Hines Bergeson, Laura Goodman, Haibin Wang, Ying Fang, Colleen Olmstead, Colleen McCann, Patrick Thomas, Erin Goodrich, François Elvinger, David C. Smith, Suxiang Tong, Sally Slavinski, Paul P. Calle, Karen Terio, Mia Kim Torchetti, Diego G. Diel mBio Oct 2020, 11 (5) e02220-20; DOI: 10.1128/mBio.02220-20

20. [Possibility for reverse zoonotic transmission of SARS-CoV-2 to free-ranging wildlife: A case study of bats.](#) Olival KJ, Cryan PM, Amman BR, Baric RS, Blehert DS, Brook CE, Calisher CH, Castle KT, Coleman JTH, Daszak P, Epstein JH, Field H, Frick WF, Gilbert AT, Hayman DTS, Ip HS, Karesh WB, Johnson CK, Kading RC, Kingston T, Lorch JM, Mendenhall IH, Peel AJ, Phelps KL, Plowright RK, Reeder DM, Reichard JD, Sleeman JM, Streicker DG, Towner JS, Wang LF. PLoS Pathog. 2020.16(9):e1008758. doi: 10.1371/journal.ppat.1008758