

REVISIÓN



Gac Med Bilbao. 2017;114(2):63-73

Actualización de las enfermedades virales emergentes

A. San Miguel-Hernández, P. de la Fuente-Alonso, J. M. Eiros-Bouza

Servicio de Análisis Clínicos y (*)Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Rio Hortega. Valladolid

Recibido el 27 de junio de 2016; aceptado el 18 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Viriasis emergentes.
Ébola.
Zika.
Chikungunya.

Resumen:

Se consideran “viriasis emergentes” tanto las infecciones víricas de nueva aparición en la población, como aquellas previamente conocidas cuya incidencia o distribución geográfica sufre un rápido aumento. Los mecanismos principales que facilitan la aparición de las infecciones víricas emergentes son tres. En primer término mediante la identificación de una enfermedad cuyo agente infeccioso no se conocía hasta el momento. En segundo lugar, a través del traspaso de la barrera de especie, lo que condiciona la introducción en un huésped de un virus existente en otra especie. Y en tercera instancia, por la diseminación de un determinado virus a partir de una pequeña muestra poblacional (humana o animal), que actúa como nicho ecológico, en la que aquel surgió o fue originariamente introducido¹.

Durante las últimas décadas se han descrito un número importante de nuevos virus cuya consideración como causantes de enfermedades emergentes no necesita ser enfatizada. Sin embargo, cabe distinguir las infecciones emergentes o reemergentes de aquellas derivadas de descubrimientos producidos gracias a los recientes avances tecnológicos que han conseguido identificar patógenos que circulan desde hace mucho y cuyos efectos son ampliamente conocidos.

La enorme diversidad de patógenos emergentes y reemergentes se correlaciona con una gran variabilidad de ciclos biológicos, rutas de transmisión, patogenicidad y epidemiología. Se ha determinado que la capacidad de emerger se relaciona con algunos taxones de patógenos más que con otros, con ciertas rutas de transmisión y con un amplio espectro de huéspedes². La mayoría de los virus emergentes son zoonóticos. Entre los animales implicados se incluyen fundamentalmente los vertebrados tales como roedores, primates y murciélagos, así como las aves. El peligro de estos virus viene dado por su capacidad de salto interespecífico pudiendo así afectar a una nueva población que no ha desarrollado ningún tipo de inmunidad protectora frente al nuevo agente. Ciertas condiciones de la vida actual favorecen estos saltos y hay que hacer una mención especial a los xenotrasplantes y a las infecciones adquiridas a través de bioproductos (tal como la contaminación con SV40 de ciertos lotes de las vacunas para la polio que tuvo lugar en la década de los 1950) que podrían introducir en personas con inmunodeficiencias patógenos que han escapado a los métodos convencionales asociados a

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

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

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Emerging viriasis.
Ebola.
Zika.
Chikungunya.

Update on emerging viral diseases

Abstract:

Emerging viriasis both newly emerging viral infections in the population, such as those previously known whose incidence or geographical distribution undergoes rapid increase are considered. Globally considered the mechanisms that facilitate the development of emerging viral infections are threefold. First, by the appearance of an unknown virus by the evolution of a new variant. Secondly, through the transfer of the species barrier, which conditions the introduction into a host of a virus in another specie. In third instance by the spread of a particular virus from a small population sample (human or animal), which acts as ecological niche in which that emerged was originally introduced.

Over the past decades they have described a number of new viruses whose consideration as causing emerging diseases need not be overemphasized. A distinction is, however, emerging or reemerging from those derived from discoveries produced thanks to recent technological advances that have managed to identify pathogens circulating for a long time and whose effects are widely known infections.

The enormous diversity of emerging and reemerging pathogens correlates with a high variability of biological cycles, transmission routes, pathogenicity and epidemiology. It has been determined that the capacity is related to emerge some taxa pathogen more than others, certain transmission routes and a broad host. Most emerging viruses are zoonotic, being those infecting wild and domestic animals that require further attention. Among the animals involved primarily they include vertebrates such as rodents, primates and bats and birds. The danger of these viruses is given by their ability to jump and interspecific can affect a new population which has not developed any immunity or protective response against the new agent. As will be described below certain conditions of life today favor these jumps and you have to make a special mention of xenotransplantation and other infections acquired through bioproducts (such as contamination SV40 certain batches of vaccines for polio that had place in the 50s) that could be introduced into an immunocompromised individual pathogens that have escaped the conventional methods associated with the detection of infectious agents. It is well proven that zoonoses are generally transmitted through vectors. Given its mode of transmission the highest number of zoonosis corresponds to viriasis by arthropods (mainly generalist vectors), followed by those requiring indirect contact (through food or water) and finally transmitted direct contact.

There are therefore several common to most emerging and re-emerging virus features, allowing establish a profile of emerging virus model obey an RNA virus genome, zoonosis, transmitted by vectors, able to use conserved receptors in many species potentially transmissible between humans and whose ecosystem is in areas that are suffering from ecological, demographic and social changes.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

La denominación “viriasis emergentes” hace referencia tanto a las infecciones víricas de nueva aparición en la población, como a aquellas previamente conocidas cuya incidencia o distribución geográfica sufre un rápido aumento. Los mecanismos que facilitan la aparición de las infecciones víricas emergentes son tres. En primer término mediante identificación de una enfermedad cuyo agente infeccioso no se conocía hasta el momento. En segundo lugar a través del traspaso de la barrera de especie, lo que condiciona la introducción en un huésped de un virus existente en otra especie. Y en tercera instancia por la diseminación de un determinado virus a partir de una pequeña muestra poblacional (humana o animal), que actúa como nicho ecológico, en la que aquel surgió o fue originariamente introducido¹. Aunque este fenómeno no es nuevo, existe una creciente preocupación internacional por su notable incremento, detectado

fundamentalmente en las dos últimas décadas. Como breve recuerdo histórico cabe señalar cómo la entrada de la viruela, primero en Europa y luego en América, representa sólo uno de los ejemplos que podrían ilustrar de forma retrospectiva el gran impacto entre las poblaciones afectadas producido por la aparición súbita de enfermedades infecciosas. En épocas más recientes hay que mencionar la aparición de los virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 (VIH) y los graves efectos sociales, económicos y sanitarios asociados a los mismos^{3, 4}. Durante las últimas décadas se han descrito un número importante de nuevos virus cuya consideración como causantes de enfermedades emergentes no necesita ser enfatizada tal y como se recoge en la Tabla I. Además, un número elevado de virus ya conocidos han resurgido, siendo especialmente destacables algunos arbovirus como dengue, “West Nile”, fiebre amarilla, encefalitis japonesa y fiebre del valle del Rift. Sin embargo,

Tabla I
Algunos de los virus considerados emergentes aparecidos en las tres últimas décadas

Virus	Año	Cuadro clínico
Virus Zika	1952	Fiebre no muy elevada, exantema, conjuntivitis, dolores musculares y articulares, malestar o cefaleas
Rotavirus	1973	Gastroenteritis
Ébola y Hantaan	1977	Fiebres hemorrágicas
HTLV-I	1980	Leucemia de células T, paraparesia espástica tropical
HTLV-II	1981	Leucemia de células peludas
VIH-1	1983	Sida
VIH-2	1986	Sida
Hepatitis E	1988	Hepatitis no A no B de transmisión entérica
Herpesvirus humano-6	—	Exantema súbito
Guanarito	1990	Fiebre hemorrágica venezolana
Sin nombre	1993	Síndrome pulmonar por hantavirus (SPH)
Sabia	1994	Fiebre hemorrágica boliviana
Hendra	—	Encefalitis
Hepatitis G	1995	Hepatitis no A no B de transmisión parenteral
Herpesvirus humano-8	—	Asociado a sarcoma de Kaposi en pacientes con sida
Lissavirus australiano de murciélago	1996	Encefalitis
Influenza aviaria tipo A H5N1	1997	Gripe
Nipah	1999	Encefalitis
Coronavirus causante del SRAG	2002	Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)

Tabla II
Características comunes al perfil de un virus emergente “modelo”

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

cabe distinguir las infecciones emergentes o reemergentes de aquellas derivadas de descubrimientos producidos gracias a los recientes avances tecnológicos que han conseguido identificar patógenos que circulan desde hace mucho y cuyos efectos son ampliamente conocidos.

La enorme diversidad de patógenos emergentes y reemergentes se correlaciona con una gran variabilidad de ciclos biológicos, rutas de transmisión, patogenicidad y epidemiología. Se ha determinado que la capacidad de emerger se asocia con algunos taxones de patógenos más que con otros, con ciertas rutas de transmisión y con un amplio espectro de huéspedes⁵. La mayoría de los virus emergentes son zoonóticos, siendo los que infectan animales domésticos y silvestres los que requieren mayor atención. Entre los animales implicados se incluyen fundamentalmente los vertebrados tales como roedores, primates y murciélagos, así como las aves. El peligro de estos virus viene dado por su capacidad de salto interespecífico pudiendo así afectar a una nueva población que no ha desarrollado ningún tipo de inmunidad ni respuesta protectora frente al nuevo agente⁶. Ciertas condiciones de la vida actual favorecen estos saltos y hay que hacer una mención especial a los xenotrasplantes y a las infecciones adquiridas a través de bioproductos (tal como la contaminación con SV40 de ciertos lotes de las vacunas para la polio que tuvo lugar en la década de los 1950) que podrían introducir en personas con inmunodeficiencias patógenos que hayan escapado a los métodos convencionales asociados a la detección de agentes infecciosos⁷. Las zoonosis se transmiten generalmente a través de vectores. Teniendo en cuenta su modo de transmisión el mayor número de zoonosis corresponde a las viriasis transmitidas por artrópodos (fundamentalmente los de vectores generalistas), seguidos de los que requieren contacto indirecto (a través de alimentos o agua) y finalmente los de contacto directo.

Existen por tanto varias características comunes a la mayoría de los virus emergentes y reemergentes, lo que permite establecer un perfil de “virus emergente modelo”. Tal y como se refleja en la Tabla II, éste obedecería

a un virus con genoma ARN, zoonótico, transmitido por vectores, capaz de utilizar receptores conservados en muchas especies, potencialmente transmisible entre humanos y cuyo ecosistema se encuentra en áreas que están sufriendo cambios ecológicos, demográficos o sociales⁶.

Factores de emergencia y reemergencia

El fenómeno de la aparición de nuevos virus o el resurgimiento de los ya conocidos no resulta explicable con modelos matemáticos simples⁸. La mayoría de los autores coincide en señalar que se trata más bien de una interacción de factores que abarcan tres aspectos fundamentales: la población susceptible, el propio virus y el entorno de ambos. De acuerdo con lo señalado por Morse⁹, cabe considerar al respecto los aspectos que se recogen en la Tabla III.

a) Modificaciones en la demografía y comportamiento humanos

La inmigración desde áreas rurales a las ciudades implica grandes cambios demográficos. La OMS considera que en el año 2050 el 75% de la población mundial vivirá en ciudades¹⁰. Los viajes y la inmigración tras conflictos armados también suponen grandes movimientos de poblaciones. Así a finales de la década de los 1990 unos 70 millones de inmigrantes trabajaban legal o ilegalmente en otro país y se cuantificó en 20 millones el número de refugiados y en 30 millones el de desplazados.

Una situación que ilustra cómo el comportamiento humano afecta a la aparición y diseminación de nuevas infecciones fue la aparición del VIH¹¹.

b) Actividades en relación con la tecnología e industria

Tanto en la industria alimentaria como en otras se tiende hacia la obtención de mayores volúmenes de producto por unidad de tiempo. Esto favorece una rápida expansión de los agentes infecciosos presentes en productos contaminados que escapan a los controles pertinentes.

Tabla III
Algunos de los factores que contribuyen a facilitar la emergencia de infecciones víricas

Demográficas	- Inmigración rural-urbana - Conflictos bélicos
Tecnológicas e industriales	- Producción alimentaria - Preparación de bioderivados - Desarrollo agrícola
Climáticos	- Condiciones de temperatura y humedad
Desigualdades sociales	- Pobreza
Comercio y viajes internacionales	
Infraestructura y Medidas de Salud Pública	
Evolución viral	

Tanto los VIH como los virus de las hepatitis B y C se transmitieron a través de productos utilizados en donaciones de sangre cuando todavía no se hacía un control rutinario de estos patógenos.

El área sanitaria ha sufrido también en los últimos tiempos importantes infecciones nosocomiales entre las que cabe destacar las infecciones por Ébola virus, virus de Lassa, o el Coronavirus productor del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) entre otros¹².

Resultan asimismo importantes los cambios asociados al desarrollo de la agricultura ya que se han dedicado al cultivo agrícola terrenos tradicionalmente silvestres. Estos cambios han producido brotes de infecciones por ciertos agentes, en su mayoría zoonóticos, con altas tasas de letalidad. Algunos de ellos son: virus Hanta transmitido por el roedor *Apodemus agrarius* que vive en campos de arroz e infecta a la población durante la recogida del cereal, virus Junín (fiebre hemorrágica argentina) que se vio afectado por la conversión de campos de hierba en maizales lo cual favoreció la expansión del roedor reservorio aumentando así los casos de infección en humanos o la gripe pandémica que parece tener origen en las granjas chinas de pollos y otras aves de corral que pueden actuar como reservorios, y cerdos, que favorecen la mezcla y generación de nuevas cepas gripales con capacidad de infectar al ser humano¹³.

Otro factor importante es el agua puesto que los mosquitos y otros artrópodos se crían y alimentan en aguas estancadas siendo por lo tanto la construcción de pantanos, cambios de curso de ríos o almacenamiento de la misma en recipientes factores que favorecen la expansión de vectores y virus transmitidos por los mismos como el del Dengue, la encefalitis japonesa o la fiebre del valle del Rift.

c) Cambio climático global

Estos cambios pueden afectar de manera muy notoria al grado de dispersión de los virus cuyo huésped es un animal y en especial de los transmitidos por vectores. Además de las temperaturas y el calentamiento global

asociado, que favorece la expansión y asentamiento de vectores desde áreas tropicales a zonas templadas, la disponibilidad de agua, tal como se ha mencionado previamente, es un factor clave¹⁴. Parece que en la aparición de hantavirus causantes del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) en EE. UU., que coincidió con un incremento de hantavirus en Europa, el clima jugó un papel importante pues se produjeron un invierno y una primavera extremadamente suaves y húmedos que favorecieron el aumento de la población de roedores y por tanto su contacto con la población humana.

d) Desigualdades sociales

Algunos de los factores que afectan a la población son el incremento en la media de edad, mayores niveles de inmunosupresión, mayor exposición a radiaciones UVA, estrés, etc., pero sobre todo hay que tener en cuenta las desigualdades sociales. La pobreza favorece la aparición y asentamiento de nuevos agentes infecciosos. Así por ejemplo en la epidemia, ocurrida en Zaire en 1976, provocada por el virus Ébola, las personas afectadas fueron aquellas que no contaban con los medios necesarios para mantener adecuadas condiciones sanitarias mientras que las personas con mayor estatus económico no se infectaron. Además, muchas de las enfermedades re-emergentes reaparecen tras mantenerse en una bolsa de población, caracterizada en muchas ocasiones por niveles altos de pobreza, desde donde el agente infeccioso se expande al resto de la sociedad².

e) Comercio y viajes internacionales

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

En la actualidad debido a los grandes avances en comunicaciones y al mayor acceso de la población general a este tipo de viajes este factor cobra una mayor importancia ya que infecciones que aparecen en cualquier parte del mundo pueden atravesar continentes enteros en horas, días o semanas. Así, el mosquito *Aedes albopictus*, vector potencial para un elevado número de arbovirus y de gran agresividad, ha sido diseminado por todo el mundo al haber sido transportado en cargamentos de neumáticos provenientes en principio de Asia y después de cualquier lugar con presencia del vector. Sin embargo, la alerta mundial creada por el Coronavirus causante del SRAG es tal vez el ejemplo que mejor ilustra este aspecto, pues a los pocos meses de ser descubierto se había propagado a más de dos docenas de países¹⁵.

Los virus pueden viajar en su vector o también ser portados por un enfermo extendiéndose las consecuencias más allá del viajero a la población y al ecosistema¹⁶. Existen numerosos motivos para viajar: ocio, negocios, inmigración, refugiados, peregrinos, misioneros, cooperantes, marinos mercantes, estudiantes, trabajadores temporales, ejércitos, fuerzas de paz, etc. En el comienzo de la década de los 1990 casi la décima parte de la población mundial, unos 500 millones de personas, atravesaban anualmente fronteras internacionales en avión.

f) Medidas de salud pública e infraestructuras insuficientes

Además de unas medidas sanitarias y de higiene adecuadas los sistemas de salud pública deben ser capaces de dar una respuesta adecuada tanto a nivel de prevención como de diagnóstico y tratamiento. El pasado brote causado por el virus Ébola es un buen ejemplo¹⁷. En nuestro país, las autoridades sanitarias locales adolecieron de falta de rapidez al dar una respuesta, lo que implicó que las medidas se tomaran cuando ya la infección estaba demasiado extendida. Este problema afecta fundamentalmente a países en vías de desarrollo pero no únicamente como demuestra la entrada y circulación del coronavirus en Canadá.

g) Adaptación del virus

Los agentes infecciosos son organismos vivos y dinámicos con capacidad de adaptación al medio. Esto es especialmente importante en los virus cuyo genoma es ARN ya que sus polimerasas presentan una tasa de error muy elevada facilitando el cambio rápido en estos agentes. Una situación típica la constituyen las reinfecciones anuales por diferentes cepas de virus gripales producidas por pequeños cambios genómicos (*shift* antigénico) que hacen que los sitios antigénicos se modifiquen y escapen a la respuesta inmune generada en la población frente a otras cepas¹⁸.

En el análisis de los factores que favorecen la emergencia y la reemergencia de las infecciones víricas, se deben considerar los factores que influyen tanto en la introducción de un nuevo patógeno en la población como los que intervienen en su establecimiento y posterior diseminación.

Una vez que el nuevo patógeno se establece en la población humana, su diseminación geográfica y la magnitud de los brotes dependen esencialmente de la vía de transmisión y de la rapidez de su distribución a nuevos grupos poblacionales así como del periodo de viremia, de la letalidad asociada y del número inicial de infectados. Sin embargo, la capacidad de los servicios de salud para controlar la infección en la población es el factor principal que determina el impacto de la misma.

Agentes virales emergentes y reemergentes

Coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)

En el otoño de 2002 apareció en China una neumonía atípica grave en humanos que se denominó síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y que se convirtió rápidamente en un problema global, al alcanzar en muy poco tiempo puntos muy distantes, haciendo que la OMS promulgara una alerta global, hecho que no se había producido en más de una década. Los casos se produjeron en 32 países aunque los más afectados fueron China, Taiwán, Canadá, Singapur, Vietnam, Estados Unidos y Filipinas. Al final del brote en julio de 2003 se habían informado 8.098 casos de los cuales 774 fueron fatales.

La identificación del agente causal se produjo mediante una intensa y eficiente cooperación por parte de una red de laboratorios de la OMS integrando una amplia diversidad de disciplinas y empleando un gran abanico de tecnologías. Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación se consiguió en muy poco tiempo conocer la secuencia completa del genoma del virus productor del SRAG. Los análisis filogenéticos mostraron que pertenecía a un nuevo grupo de coronavirus¹⁹.

Parece que el SRAG se trata de una zoonosis siendo su reservorio una o más especies de animales salvajes. Concretamente se ha encontrado un coronavirus similar genéticamente en civetas del Himalaya (*Paguma larvata*) y perros mapaches (*Nyctereutes procyonoides*) en un mercado chino donde se vendían para consumo humano. El consumo de animales infectados habría facilitado el salto interespecífico.

En el hombre la transmisión se produce por contacto indirecto y directo y parece que a través de aerosoles.

A pesar de que durante el pasado cuatrienio se han producido muy pocos casos confirmados de SRAG el virus podría reemerger mediante varios mecanismos como un nuevo salto antigénico entre especies o la circulación subclínica del virus pudiendo reaparecer cuando las condiciones sean las adecuadas²⁰. La aparición del virus y alguno de los casos confirmados desde que se declaró el final del brote parecen deberse al salto interespecífico, además se han confirmado infecciones producidas en el laboratorio y, recientemente, se ha demostrado la existencia de portadores asintomáticos del virus aunque se desconoce si la carga viral es suficiente para producir infecciones.

Virus de la gripe A

La aparición de una cepa de gripe pandémica es una

amenaza con la que debemos convivir preparándonos por si ese momento llega. Las pandemias de 1957 y 1968 se debieron a cepas híbridas humanas-aviarias. Parece que las aves acuáticas son el reservorio para los diferentes subtipos de *Influenza A* que dependen de las combinaciones entre la hemaglutinina (H1 a H15) y la neuraminidasa (N1 a N9). Los cerdos domésticos serían el huésped intermediario donde se podrían producir los intercambios genéticos que darían lugar a una nueva cepa de alta patogenicidad para el hombre al poder ser infectados tanto por cepas humanas como aviarias²¹.

Las aves domésticas o en explotación pueden actuar como huéspedes intermediarios entre las aves migratorias y el ser humano. La transmisión desde pollos tuvo lugar en 1997 en Hong Kong en un brote en el que se produjeron 18 casos humanos de los que 6 murieron. Se trataba de una cepa tipo H5N1. Después, en 1999, una cepa H9N2 fue aislada en dos niños con infección del tracto respiratorio superior. En 2003, en Holanda se encontró el subtipo H7N7 en 83 personas. También en este año se produjeron dos casos de los que uno murió de H5N1 tras un viaje a China. La última pandemia de gripe porcina en 2009, producida por la cepa H1N1, dejó alrededor de 201.200 pacientes fallecidos por causa respiratoria debida a esta cepa, y 83.300 fallecidos por enfermedad cardiovascular asociada a la misma²².

De manera constante estamos asistiendo a casos en países del sudeste asiático y africanos en los que se ha detecta el subtipo H5N1 en los aislados humanos con evidente similitud a los de las aves²³. Esta situación ha provocado una situación de alerta sanitaria además de graves perjuicios para la economía de las zonas afectadas por haberse efectuado el exterminio de gran cantidad de aves.

Virus Nipah y Hendra

Los virus Nipah y Hendra pertenecen al género *Henipavirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Ambos pueden infectar murciélagos frugívoros del género *Pteropus* y se piensa que podrían ser sus reservorios.

El virus Hendra produjo en 1994 un brote en Australia que afectó a tres personas de las que 2 murieron. Parece que el contagio se produjo por contacto con caballos infectados por el virus. La enfermedad cursa con sintomatología respiratoria similar a una gripe aunque en uno de los casos evolucionó hacia encefalitis.

El virus Nipah produjo un brote de encefalitis en Malasia en 1998. Se confirmaron 276 infecciones con 105 muertes. Parece que el salto se podría haber producido desde cerdos infectados en los que cursaba con síntomas respiratorios. Las condiciones de las granjas de cerdos favorecieron la transmisión entre cerdos y desde el cerdo al hombre. En 2001 y 2003 parece que se han producido en Bangladesh brotes pequeños producidos por un virus similar a Nipah aunque no tendrían relación con cerdos y se postula la transmisión persona-persona. En 2004 se produjo de nuevo en Bangladesh un brote con al menos 42 casos confirmados y 14 muertes²⁴.

Virus "West Nile"

Se trata de un flavivirus transmitido por mosquitos cuyo reservorio son ciertas aves. La infección accidental del humano o de otros vertebrados como el caballo puede transcurrir asintóticamente, producir cuadros febriles o evolucionar a encefalitis que en los casos más graves resultan fatales²⁵. Se descubrió en 1937 en Uganda y ha afectado fundamentalmente a los países del entorno mediterráneo y ciertas zonas asiáticas desde entonces. Sin embargo se consideraba un virus de escaso impacto sanitario hasta la década de los 1990 en la que se producen importantes brotes en Argelia, Túnez, Rumanía, República Checa, Congo, Rusia e Israel. En 1999 aparece por primera vez en el continente americano en la ciudad de Nueva York. Desde ese momento la expansión por este continente ha sido continua afectando a la práctica totalidad de los estados de EE. UU., Canadá, México, Jamaica y otros países del entorno causando sólo en EE. UU. más de 8.000 casos humanos con más de 370 muertes²⁶.

Aunque se manejó la idea de un ataque bioterrorista, parece que la entrada en América se pudo producir a través de aves migratorias infectadas, por comercio ilegal de animales exóticos o mediante el viaje de mosquitos portadores o de pacientes virémicos. El análisis filogenético de la secuencia del virus demostró que provenía de Israel. El virus se asentó y expandió al existir los vectores (se ha encontrado en 29 especies de mosquitos pertenecientes a 7 géneros) y reservorios adecuados (111 especies de aves se han visto afectadas y se ha aislado el virus de murciélagos, mofetas, ardillas, conejos y gatos).

Virus Ébola

Durante el año 2014, cobró protagonismo la infección por virus del Ébola debido a un brote originado en zonas de África centroccidental. Desde hace cuatro décadas se han venido detectando casos aislados y brotes en diversos países que revelan la actividad de este agente. Se trata de un Filovirus envuelto, con ARN monocatenario en su genoma, del que se han descrito hasta el presente cinco especies diferenciadas: Zaire (implicado en el brote del año 2015), Sudán, Reston, Tai Forest y Bundibugyo, siendo las dos primeras las causantes de los brotes con mayor letalidad²⁷. A pesar del impacto mediático que alcanzó, actúa como un patógeno zoonótico con circulación infrecuente en el ser humano, lo que explica su naturaleza impredecible y su intermitencia en causar brotes. Se ha señalado como reservorio aparente el murciélago de la fruta, pero es concebible la existencia de un ciclo en el que participen otros animales infectados. El virus podría persistir como una infección asintomática o subclínica en las especies reservorio, con poca o ninguna transmisión, pudiendo ser activado de forma esporádica a través de un estímulo apropiado, como podría ser el estrés, la coinfección, cambio en las fuentes de alimentos, y el embarazo. Esta hipótesis podría explicar la naturaleza esporádica y la periodicidad de los brotes de fiebre hemorrágica del Ébola en África².

Hasta donde conocemos el virus Ébola parece entrar

en el hospedador a través de superficies mucosas, roturas y abrasiones en la piel, o por introducción parenteral. La mayoría de las infecciones humanas en los brotes parecen ocurrir por contacto directo con pacientes infectados o cadáveres. Se han detectado partículas virales infecciosas o ARN viral en fluidos corporales (sangre, heces, saliva, lágrimas, leche materna y semen), secreciones genitales y en la piel de los pacientes infectados. Tras un período de incubación de hasta tres semanas, los pacientes presentan un cuadro febril con malestar general y mialgias. Los signos posteriores indican afectación multisistémica. Las manifestaciones hemorrágicas se documentan hasta en la mitad de los casos graves, principalmente durante el pico de la enfermedad, y abarcan desde gingivorragias y hematemesis a melenas o hemoptisis²⁸.

Se sigue sin tener demasiados conocimientos acerca de los factores de virulencia y la respuesta en el huésped. Esta carencia ha dificultado mucho el desarrollo de métodos adecuados de tratamiento y vacunas, aunque en estos momentos algunas de ellas estén en desarrollos experimentales avanzados.

Existen numerosos estudios para conseguir una vacuna, actualmente las dos vacunas candidatas más importantes utilizan como vector el Adenovirus 3 de chimpancé que presenta una replicación incompetente (cAd3) o el virus de la estomatitis vesicular con replicación competente, para presentar la glicoproteína del virus Ébola. Ambas vacunas, presentaron una protección del 100% en primates no humanos después de 4 o 5 semanas de la administración de una dosis única y se encuentran en Fase I de ensayo clínico²⁹.

Hantavirus

Los miembros del género *Hantavirus* tienen como reservorio diversas especies de roedores que sufren una infección persistente sin síntomas. La transmisión al ser humano se produce a través de la orina o las heces de animales infectados aunque se ha descrito algún caso de transmisión persona a persona. Producen dos patologías importantes y diferentes: la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHRs), con una mortalidad menor del 10%, asociada a los hantavirus presentes en el viejo mundo y el síndrome pulmonar por hantavirus (SPH), con una tasa de letalidad que alcanza el 40%, en el continente americano. Una patología más leve producida por algunas especies presentes en el viejo mundo es la nefrología epidémica. Se estima que podrían ocurrir más de 100.000 casos de FHRs en todo el mundo cada año, informándose cerca de 1000 casos de SPH a nivel mundial³⁰.

El virus Hantaan, productor de FHRs, fue descubierto en 1970 mientras que el Virus Sin Nombre, productor de SPH, se descubrió en 1990. Desde entonces se han descrito numerosas especies causantes de dichas patologías. En 2008, fueron descritos 3 casos dentro de una misma familia de FHRs por hantavirus, de los cuales uno falleció³¹.

Virus Dengue

Los virus Dengue son flavivirus transmitidos por mos-

quitos que no necesitan un reservorio animal existiendo el llamado ciclo urbano que se mantiene entre hombre y mosquito. La enfermedad del Dengue se expandió a través de las rutas comerciales en los siglos XVIII y XIX siendo a principios del XX un problema importante en los países tropicales que se llegó a controlar con las campañas de prevención de la fiebre amarilla y la malaria.

La enfermedad del Dengue presenta un cuadro febril que puede ser leve o grave con fiebre hemorrágica, cuyo agente causal es uno de los cuatro serotipos (DENV1-4) que componen el complejo de virus Dengue (*DENV complex*). La infección primaria por virus Dengue genera una respuesta inmunitaria en el huésped que libera anticuerpos contra el serotipo que lo causó pero no contra otros serotipos. Los anticuerpos específicos reconocen las estructuras terciaria y cuaternaria de la proteína E de la envuelta viral, característica de cada serotipo. Sin embargo, la reinfección por un segundo serotipo en el mismo huésped genera, además de anticuerpos específicos de serotipo, anticuerpos capaces de neutralizar otros serotipos³².

Debido a algunos de los factores mencionados previamente el virus Dengue está en plena expansión, existen estimaciones que cifran en más de 100 millones las infecciones anuales por este virus, en varios cientos de miles los cuadros de dengue hemorrágico y en miles las muertes.

Virus de la encefalitis japonesa

El virus de la encefalitis japonesa es un flavivirus muy relacionado con el virus "West Nile". También es un virus transmitido por mosquitos (diferentes especies de *Culex*) cuyo reservorio son aves acuáticas y que es amplificado muy eficientemente por los cerdos domésticos. Se encuentra distribuido en zonas de cultivo de arroz en Asia donde se producen las condiciones adecuadas para la existencia del mosquito. Se aisló y caracterizó en primates no humanos en 1933 y produce anualmente unos 70.000 casos, con un porcentaje de letalidad del 10 al 35% y en los que un 30% de los supervivientes tiene secuelas neurológicas³³.

En los últimos 50 años se han caracterizado cuatro serotipos circulantes y recientemente se han aislado varios virus que parecen representar el quinto serotipo, del que únicamente se conocía un paciente infectado en Malasia en 1952³⁴. La epidemiología y patrones de transmisión han cambiado en los últimos 20 años y el virus se ha convertido en un patógeno emergente en la India y en el área del Pacífico apareciendo en Nepal en 1978 e incrementando su incidencia siendo en la actualidad la principal causa de encefalitis viral. También en Australia hay una actividad continua de este virus y se cree que se pueda asentar por existir diversas especies de mosquitos capaces de actuar como vectores. Existen una vacuna inactivada y otra atenuada que ya se utilizan en algunas zonas para su control.

Virus de la fiebre amarilla

El virus de la fiebre amarilla es un flavivirus de origen africano que se mantiene en un ciclo entre monos y mos-

quitos (diferentes especies de *Aedes*) infectando al hombre cuando se introduce en áreas urbanas. Tanto el virus como el principal transmisor al hombre, el mosquito *Aedes aegypti*, fueron introducidos en el continente americano por el tráfico de esclavos en el siglo XVII. En la región del Amazonas, el virus se asentó manteniendo un ciclo entre monos americanos y especies de mosquitos *Haemagogus*³⁵.

El primer caso descrito de infección por este virus se produjo en Senegal en 1768. La enfermedad cursa como una fiebre hemorrágica con elevadas tasas de mortalidad.

Hasta el descubrimiento de la vacuna y su aplicación en campañas masivas de vacunación y la puesta en marcha de programas para la eliminación del mosquito los casos de fiebre amarilla eran muy numerosos. Sin embargo estas medidas consiguieron resolver sólo parcialmente el problema. Tras un periodo de actividad intensa intentando controlar esta infección las medidas se han relajado y el mosquito ha sufrido una gran expansión. La reciente epidemia que ha afectado en el pasado año 2016 a Angola y a la República Democrática del Congo, fue limitada gracias a las cerca de 18 millones de dosis vacunales contra el virus de la fiebre amarilla³³.

Virus de la fiebre del valle del Rift

El virus causante de la fiebre del valle del Rift es un flebovirus que fue aislado en 1930 en Kenia aunque se encuentra distribuido por toda la zona subsahariana. No se conoce su reservorio natural pero se sabe que infecta ganado que sirve como amplificador para el salto desde éste al ser humano. En el ganado produce serios daños y presenta una tasa de mortalidad muy alta. En clínica puede producir un síndrome febril que puede complicarse ocasionando encefalitis, daños oculares o fiebre hemorrágica con una tasa de mortalidad de menos del 1%. En 2015 la Organización Mundial de la Salud, publicó una lista de los ocho patógenos emergentes que podrían causar los brotes más graves en un futuro cercano, entre esos ocho se encuentra el virus de la fiebre del valle del Rift³⁶.

Las epizootias producidas por este virus no suelen comenzar en una zona y expandirse a otras áreas sino que irrumpen casi simultáneamente en diferentes zonas asociadas a un aumento de las lluvias. Esto ha hecho que se postule que sean los propios mosquitos los reservorios del virus que se mantendría mediante transmisión transovárica.

Además de la zona subsahariana, el virus se ha expandido por otras zonas de África y en el año 2000 causó dos importantes brotes en la península arábiga en Yemen y Arabia Saudita. La posibilidad de expansión y asentamiento de este virus en nuevas áreas es elevada, ya que infecta animales domésticos produciendo una alta viremia y tiene un amplio rango de posibles vectores.

Existe una vacuna aplicable a los animales que puede ayudar a prevenir la expansión de este virus aunque, como en todos los arbovirus, la medida más eficaz sería un adecuado control de mosquitos.

Virus Chikungunya

El virus Chikungunya es un alphavirus que se transmite al hombre por picadura de mosquitos infectados, generalmente de *Aedes aegypti*, aunque pueden existir otros vectores como *Aedes albopictus*, presente en el territorio español. El nombre *chikungunya* deriva del swahili y significa «caminar encorvado», debido al aspecto físico de los pacientes. La enfermedad se ha descrito también en África, Asia Sudoriental, India meridional y Pakistán, y aparece sobre todo durante la estación lluviosa. La fiebre chikungunya raramente produce la muerte del paciente. Los síntomas aparecen entre 4 y 7 días después de la picadura del mosquito infectado. Los síntomas más frecuentes son fiebre elevada, cefalea y grandes dolores articulares (tobillos, muñecas), pudiendo durar este cuadro varias semanas. La principal medida preventiva consiste en detener la proliferación de los mosquitos, eliminando sus criaderos.

En España, desde el año 2008 al 2014, se identificaron 1.371 casos con sospecha de infección por virus Chikungunya, de los que el 19% (264 casos) fueron confirmados por técnicas de laboratorio en el Instituto de Salud Carlos III. Todos los casos fueron importados por viajeros provenientes de América, Asia y África³⁷. Entre los años 2014 y 2016, se detectaron en Barcelona 114 casos confirmados de pacientes infectados por el virus Chikungunya, todos ellos importados. Se observó una disminución de casos desde el 2014 al 2016, que puede ser explicada según González y cols, el hecho de que el brote iniciado en Latinoamérica en 2013 fue estabilizado gracias a las medidas de vigilancia y control adoptadas³⁸.

Virus Zika

El virus Zika es un miembro de la familia *Flaviviridae* transmitido principalmente por diferentes especies de *Aedes*, y existe evidencia de transmisión vertical, sexual y sanguínea. Se identificó en Uganda en 1947 en macacos y en 1952 en humanos. Los pacientes con enfermedad por el virus Zika pueden presentar síntomas tales como: fiebre no muy elevada, exantema, conjuntivitis, dolores musculares y articulares, malestar o cefaleas, según la OMS. Aunque menos comunes, también se han descrito casos de infección por virus Zika con síntomas neurológicos y autoinmunes, particularmente el Síndrome de Guillain-Barré y malformaciones neurológicas. En Brasil y en la Polinesia Francesa se han descrito recién nacidos con microcefalia en mujeres gestantes que fueron infectadas por el virus Zika durante el embarazo. En 2013 se produjo un brote en Polinesia Francesa y a finales del 2014 el virus se extendió rápidamente por Latinoamérica y el Caribe, coincidiendo con un incremento de patologías neurológicas y malformaciones neonatales en esa área.

La enfermedad presenta un potencial pandémico explosivo, con brotes en África, el sudeste asiático, las islas del Pacífico y en América. El Centro de control y prevención de enfermedades (CDC) ha emitido alertas para más de 30 países y/o territorios en América Latina, El Caribe, Polinesia y Cabo Verde en África. Desde el primer

caso informado en Brasil en mayo de 2015, se han diagnosticado infecciones en más de 20 países latinoamericanos³⁹.

En España, más concretamente en Barcelona, según un estudio publicado en 2016, se informaron 50 casos confirmados de infección por virus Zika desde el 2014 al 2016, observándose un aumento gradual de los casos. Hasta el momento, no se ha encontrado ningún caso de infección autóctona por arbovirosis, pero existe un riesgo real puesto que coinciden dentro de la población estudiada, pacientes en fase de viremia activa y el vector *Aedes albopictus*³⁸.

Metapneumovirus humano

El descubrimiento de este virus no se debe a un aumento en su dispersión o a su rango de huéspedes sino a una mejora en los métodos diagnósticos que ha facilitado la detección de este virus de difícil crecimiento en cultivos celulares. Descubierta en el siglo XXI y con una gran incidencia en niños menores de 5 años, fue descrito por primera vez en 2001 por Van den Hoogen et al, clasificado en la familia *Paramixoviridae*, subfamilia *Pneumoviridae*, género *Metapneumovirus*, y es el único dentro de su género con capacidad de infectar al hombre⁴⁰. Parece estar presente desde al menos 1958 y se ha encontrado en Europa, América del Norte, Asia y Australia. Afecta a la mayoría de los niños en sus primeros cinco años de vida causando una patología similar a la del virus respiratorio sincitial.

Conclusiones

Podemos afirmar que la mayoría de estos virus emergentes cumplen la característica de presentar genoma ARN, además de ser transmitidos por vectores y afectar al ser humano. En cuanto a su expansión, la mayoría de procesos que la favorecen presentan influencia antropogénica, que unido al calentamiento global con el aumento de temperaturas benefician la expansión de los vectores de estos virus. Además de la afectación humana, muchos de estos virus infectan al ganado lo que ocasiona pérdidas monetarias importantes, que sumado a las medidas de salud pública a tomar repercuten negativamente en la economía de un país. Por este motivo se debe hacer un esfuerzo por integrar las investigaciones en el ámbito sanitario humano y veterinario. Es importante la pronta detección e identificación precisa del agente infeccioso, ya que en una epidemia el tiempo es un factor clave, por lo que se necesitan pruebas diagnósticas más rápidas y sensibles. En relación a la prevención, debería existir una integración de los datos de vigilancia epidemiológica que ayudaría para una actuación rápida y precisa. Una de las principales acciones preventivas a seguir es el control del vector, por ejemplo mediante animales centinela. Los planes de actuación en caso de aparición de ciertos vectores deberían estar establecidos previamente, con el fin de poder evitar situaciones de alerta.

Bibliografía

1 Guzmán M, Kourí G, Pelegrino J. Enfermedades virales emergentes. *Rev Cubana Med Trop*. 2001;53(1):5-15.

- 2 Eiros Bouza JM, Pérez-Rubio A. Ébola y virus emergentes. *Atención Primaria*. 2015.
- 3 Larrea P FJ. La viruela: ¿ha muerto? *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel*. 2007. p. 34-8.
- 4 Pons-Duran C, González R, Quintó L, Munguambe K, Tallada J, Naniche D, et al. Association between HIV infection and socioeconomic status: evidence from a semi-rural area of Southern Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2016;21(12):1513-21.
- 5 Castro RF. La situación actual de las zoonosis más frecuentes en el mundo. *Gac Med Mex*. 2010;146(6):423-9.
- 6 Eiros Bouza JM, San Miguel Hernandez A. Virus emergentes: vigente actualidad. *Rev Electron Biomed*. 2015;3:6-8.
- 7 Shah, K.; Nathanson N. Human exposure to SV40: review and comment. *Am J Epidemiol*. 1976;103(1):1-12.
- 8 Siettos CI, Russo L. Mathematical modeling of infectious disease dynamics. *Virulence*. 2013;4(4):295-306.
- 9 Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 1995;1(1):7-15.
- 10 Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Available from: www.who.int
- 11 Suarez-Larreinaga C, Berdasquera-Corcho D. Enfermedades emergentes y reemergentes: factores causales y vigilancia. *Rev Cuba Med Gen Integ*. 2000;16:593-7.
- 12 Fu C, Wang S. Nosocomial infection control in healthcare settings: Protection against emerging infectious diseases. *Infect Dis Poverty*. 2016;5(30):4-6.
- 13 Liu S, Ruan S, Zhang X. On avian influenza epidemic models with time delay. *Theory Biosci*. 2015;134(3-4):75-82.
- 14 Wu X, Lu Y, Zhou S, Chen L, Xu B. Impact of climate change on human infectious diseases: Empirical evidence and human adaptation. *Environ Int*. 2016;86:14-23.
- 15 Centre for Disease Prevention and Control (CDC). Revised U.S. Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Update on SARS Cases --- United States and Worldwide, December 2003. 2003;
- 16 Otsuki S, Nishiura H. Reduced risk of importing Ebola virus disease because of travel restrictions in 2014: A retrospective epidemiological modeling study. *PLoS One*. 2016;11(9).
- 17 Sharareh N, S Sabounchi N, Sayama H, MacDonald R. The Ebola Crisis and the Corresponding Public Behavior: A System Dynamics Approach. *PLoS Curr*. 2016 Nov 3;8.
- 18 Dávila J, Chowell G, Borja-Aburto VH, Viboud C, Grajales Muñoz C, Miller M. Substantial Morbidity and Mortality Associated with Pandemic A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2013-2014: Gradual Age Shift and Severity. *PLoS Curr*. 2014;6.
- 19 Hui DS. Epidemic and Emerging Coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East

- Respiratory Syndrome). *Clin Chest Med.* 2017 Mar;38(1):71–86.
- 20 Gao H, Yao H, Yang S, Li L. From SARS to MERS: evidence and speculation. *Front Med.* 2016 Dec 23;10(4):377–82.
- 21 Franco-Paredes C, Rio C del, Carrasco P, Santos-Preciado J. Respuesta en México al actual brote de influenza aH1N1. *Salud Publica Mex.* 2009;51(3).
- 22 Li H, Cao B. Pandemic and Avian Influenza A Viruses in Humans. *Clin Chest Med.* 2017 Mar;38(1):59–70.
- 23 Bui C, Bethmont A, Chughtai AA, Gardner L, Sarkar S, Hassan S, et al. A Systematic Review of the Comparative Epidemiology of Avian and Human Influenza A H5N1 and H7N9 - Lessons and Unanswered Questions. *Transbound Emerg Dis.* 2016 Dec;63(6):602–20.
- 24 Flores Castro R. Current situation of the most frequent zoonosis in the world. *Gac Med Mex.* 2010;146(6):423–9.
- 25 Saxena V, Bolling BG, Wang T. West Nile Virus. *Clin Lab Med.* 2017 Jun;37(2):243–52.
- 26 Stramer SL. Reacting to an emerging safety threat: West Nile virus in North America. *Dev Biol (Basel).* 2007;127:43–58.
- 27 Kaner J, Schaack S. Understanding Ebola: the 2014 epidemic. *Global Health.* 2016;12(1):53.
- 28 Brown CS, Mepham S, Shorten RJ. Ebola Virus Disease. *Clin Lab Med.* 2017;37(2):269–84.
- 29 Bausch DG. One Step Closer to an Ebola Virus Vaccine. *N Engl J Med.* 2017;376(10):984–5.
- 30 Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jun 22;
- 31 Nafeev AA. 3 cases of hemorrhagic fever with renal syndrome morbidity. *Klin Med (Mosk).* 2008;86(4):70–1.
- 32 Patel B, Longo P, Miley MJ, Montoya M, Harris E, de Silva AM. Dissecting the human serum antibody response to secondary dengue virus infections. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(5):e0005554.
- 33 Holbrook M. Historical Perspectives on Flavivirus Research. *Viruses.* 2017;9(5):97.
- 34 Li M-H, Fu S-H, Chen W-X, Wang H-Y, Guo Y-H, Liu Q-Y, et al. Genotype V Japanese Encephalitis Virus Is Emerging. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(7):e1231.
- 35 Kraemer MUG, Faria NR, Reiner RC, Golding N, Nikolay B, Stasse S, et al. Spread of yellow fever virus outbreak in Angola and the Democratic Republic of the Congo 2015–16: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):330–8.
- 36 Sweileh WM. Global research trends of World Health Organization's top eight emerging pathogens. *Global Health.* 2017;13(1):9.
- 37 Fernandez-Garcia MD, Bangert M, de Ory F, Potente A, Hernandez L, Lasala F, et al. Chikungunya virus infections among travellers returning to Spain, 2008 to 2014. *Eurosurveillance.* 2016;21(36):30336.
- 38 González R, Camprubí E, Fernández L, Millet JP, Peracho V, Gorrindo P, et al. Confirmed Dengue, Chikungunya and Zika Cases during the Period 2014 to 2016 in Barcelona, Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2017;91.
- 39 Barreiro P. Evolving RNA Virus Pandemics: HIV, HCV, Ebola, Dengue, Chikungunya, and now Zika! *AIDS Rev.* 2016;18(1):54–5.
- 40 Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7(6):719–24.