

Miguel Ángel Jiménez-Clavero

**Virosis animales y cambio climático: La lengua azul y la fiebre de
Nilo Occidental como paradigmas**

Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia

Monografía XXIV : *Cambio climático*

A.R. Martínez Fernández (Ed.).

Editorial: Real Academia Nacional de Farmacia-Instituto de España.

(En prensa)

(Disponible próximamente en: (<http://www.ranf.com/publi/mono/mono.html>))

TÍTULO:

Virosis animales y cambio climático: La lengua azul y la fiebre de Nilo Occidental como paradigmas.

TITLE:

Animal viral diseases and climate change: Bluetongue and West Nile fever as paradigms

AUTOR/AUTHOR:

Miguel Ángel Jiménez Clavero

DIRECCIÓN / ADDRESS

Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA)

Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA)

Ctra Algete-El Casar, s/n, 28130, Valdeolmos (Madrid)

Tel: 916202300; Fax: 916202247

e-mail: majimenez@inia.es

RESUMEN: Las variaciones ambientales, y muy especialmente el clima, poseen una influencia indudable en la aparición, distribución y evolución de las enfermedades infecciosas, y destacadamente en aquéllas transmitidas por vectores. En este capítulo se discuten los cambios que se han observado en tiempos recientes en relación con ciertas arbovirosis (enfermedades víricas transmitidas por picaduras de artrópodos), y el posible papel que haya podido jugar el cambio climático en estas variaciones. Se han seleccionado como modelo dos de las arbovirosis de mayor importancia en el mundo animal: la lengua azul y la fiebre/encefalitis por virus de Nilo Occidental. En ambos casos se trata de infecciones que han dado un salto cualitativo importante en los últimos 10 años, considerándose enfermedades emergentes en diversas partes del mundo. La lengua azul, que afecta a rumiantes domésticos, asola actualmente la cabaña ganadera europea en una epizootia sin precedentes, que está produciendo enormes pérdidas económicas. La fiebre/encefalitis por virus de Nilo Occidental afecta a animales silvestres (aves), especies domésticas (equinos) y al hombre, por lo que, además de sus repercusiones económicas, su carácter zoonótico le confiere gran relevancia desde el punto de vista de la salud pública. El virus de Nilo Occidental se ha expandido en los últimos 10 años sobre amplias zonas del mundo, particularmente en América, donde apareció por primera vez en 1999 extendiéndose desde entonces por el continente americano de forma incesante, produciendo una severa epidemia de consecuencias desastrosas para la salud pública, la fauna silvestre y la ganadería. En Europa este virus es conocido desde hace años, pero es a partir de finales de los años 90 del siglo pasado cuando su incidencia ha aumentado sensiblemente. Se plantea la siguiente cuestión: ¿Qué relación hay entre los fenómenos de cambio climático y el auge actual que tienen estas enfermedades en el mundo?

Palabras clave: Cambio climático. – Enfermedades emergentes. – Lengua azul. – Virus de Nilo Occidental.

ABSTRACT: Environmental changes, and, singularly, climate, have an undoubted influence on the appearance, distribution and evolution of infectious diseases, and notably on those transmitted by vectors. This paper discusses the changes observed in recent times with regard to some important arboviral (arthropod-borne viral) diseases of animals, as well as the possible role that climate change could have played in these variations. Two of the most important arboviral diseases of animals, have been selected as models: bluetongue and West Nile fever/encephalitis. In both cases, in the last 10 years an important leap forward has been observed, which has led to considering them emerging diseases in different parts of the world. Bluetongue, affecting domestic ruminants, is currently afflicting livestock in Europe in an unprecedented epizootic, that is causing enormous economic losses. West Nile fever/encephalitis affects wildlife (birds), domestic animals (equines) and man, thus, beyond the economic consequences of its occurrence, as a zoonotic disease, it poses an important public health threat. West Nile virus has expanded in the last 10 years worldwide, and particularly in the Americas, where it first occurred in 1999, extending throughout the Americas relentlessly since then, causing a severe epidemic of disastrous consequences for public health, wildlife and livestock. In Europe, West Nile virus is known long time ago, but it is in the last years of the XXth century that its incidence has risen substantially. The following question is raised: Is there any relationship between climate change and the current increase of these diseases in the world?

Keywords: Climate change. – Emerging diseases. – Bluetongue. – West Nile virus.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas son el resultado de un proceso biológico en el que intervienen al menos dos actores: el patógeno y el huésped. Si bien ambos papeles pueden ser representados por una enorme diversidad de intérpretes, la palma en variedad y complejidad se la llevan los patógenos. Este capítulo se circunscribe a las virosis animales, es decir, las enfermedades infecciosas causadas por virus y que afectan a los animales. En él se pretende, en primer lugar dar una idea de la enorme complejidad y diversidad de estos agentes infecciosos, subrayando su extraordinaria capacidad de cambio y adaptación, lo que conlleva la aparición de nuevas enfermedades infecciosas. Se discutirá la influencia del medio ambiente, y cómo los cambios ambientales producidos por la actividad humana en tiempos recientes, como el cambio climático, poseen efectos precisos en el surgimiento y evolución de las enfermedades infecciosas emergentes, algunos de los cuales se argumentarán con ejemplos concretos. Finalmente se describirá la reciente y espectacular expansión de dos de las virosis animales emergentes más relevantes en la actualidad, la lengua azul y la fiebre/encefalitis por virus de Nilo Occidental (West Nile), su relación con el cambio climático, y cual es el futuro que cabe esperar teniendo en cuenta las predicciones disponibles sobre la evolución del clima en las próximas décadas.

2. LAS VIROSIS ANIMALES EMERGENTES

2.1. Complejidad y diversidad de los virus animales.

Para ilustrar la enorme complejidad de los virus animales, valga el siguiente ejemplo: tomemos una especie animal cualquiera, por ejemplo, la bovina. Se conocen cinco especies diferentes de herpesvirus que infectan al ganado bovino de forma específica. Se han descrito por ahora nueve herpesvirus equinos, ocho herpesvirus humanos, etc, por lo que podemos decir que aproximadamente otros tantos infectan a cada una de las demás especies de mamíferos. Como hay descritas unas 5400 especies de mamíferos, y nada hace pensar que los herpesvirus prefieran determinados mamíferos como huéspedes, podemos estimar en torno a algunas decenas de miles el número de especies distintas de herpesvirus de mamíferos. Pero también existen herpesvirus de aves, de reptiles, de anfibios, etc, por lo que el número anterior debe incrementarse aún al menos tantas veces como órdenes de vertebrados existen (por el momento no consideraremos a los virus de invertebrados, un mundo en gran parte por descubrir). Tengamos así mismo en cuenta que hay otras familias taxonómicas de virus además de la familia de los herpesvirus, como la de los poxvirus (viruelas, mixomatosis, etc), flavivirus (fiebre amarilla, dengue, etc), myxovirus (gripes), picornavirus (fiebre aftosa, polio, hepatitis A), orbivirus (lengua azul, peste equina africana), etc, y que con cada una de ellas podemos razonar aproximadamente del mismo modo. Una primera conclusión, a la luz de este ejemplo, es que conocemos una ínfima parte de los patógenos víricos que realmente existen. A ellos hay que añadir los virus no patógenos, que circulan silenciosamente, a los que, obviamente, conocemos menos, y los cuales probablemente existen en un número y variedad muy superiores a sus homólogos patógenos. La complejidad de los virus de plantas y de otros reinos no es inferior, como tampoco lo es la de otros microorganismos como las bacterias, los hongos y los parásitos. Ello da una somera idea de la complejidad real de mundo microbiano, de la que conocemos una ínfima parte. Una imagen clásica para ilustrar esta idea es la de un iceberg: desde la superficie del agua sólo percibimos una fracción de su masa, mientras que bajo la superficie queda oculta la inmensa mayoría. Los microorganismos que actualmente conocemos son sólo la punta del iceberg del mundo microbiano realmente existente.

2.2. La génesis de las enfermedades infecciosas.

Existe en el ser humano un miedo atávico a la “peste”, que probablemente surja como mecanismo de defensa frente a las enfermedades infecciosas con las que hemos tenido que convivir (y a las que hemos sobrevivido) durante nuestra propia evolución. A finales de 2005 y durante buena parte del año siguiente, se desencadenó una “crisis” informativa que rozó el pánico colectivo en buena parte del mundo desarrollado, a raíz de la supuesta amenaza de pandemia inminente por parte de una nueva variante altamente patógena del virus de la gripe aviar, del subtipo H5N1. Esta nueva peste iba a causar decenas de millones de muertos, según expertos “*ad hoc*”. La “crisis” pasó, pero el riesgo de pandemia no ha variado, de hecho sigue siendo el mismo que antes de la crisis. Sin embargo, los recursos y esfuerzos dedicados actualmente a prevenirla no tienen precedentes. Desde su debut en el Sudeste Asiático en 1996 hasta hoy este virus ha producido 387 casos de enfermedad en humanos, causando la muerte a 245 personas (1).

A pesar del desasosiego y la alarma que produce la aparición de una nueva enfermedad infecciosa, el hecho es que los microorganismos cambian a lo largo del tiempo en procesos de adaptación que determinan su evolución, y ello conlleva la aparición de nuevas enfermedades infecciosas, así como la desaparición o variación de otras existentes. Estos fenómenos son por tanto normales y ocurren con cierta frecuencia, puesto que el ritmo de generación, y por tanto la capacidad de mutación y adaptación de los microorganismos en general, y de los virus en particular, es enorme. Se conocen como *enfermedades infecciosas emergentes* (EIE) aquellas en las que concurren alguna de las siguientes situaciones: 1) una infección conocida que se disemina a una nueva área geográfica o población; 2) una nueva infección que tiene lugar como resultado de la evolución o cambio de un agente patogénico ya existente; y 3) una enfermedad o agente patogénico previamente desconocido que se diagnostica por primera vez (2, 3). Los factores que determinan el surgimiento de una EIE son en gran parte desconocidos, pero se sabe que guardan relación con la adaptación de los agentes infecciosos a nuevas especies (4) y/o con la aparición concomitante de cambios en el medio ambiente que ofrecen nuevas oportunidades a los patógenos para prosperar. En cuanto a la adaptación a nuevas especies, conviene explicar antes lo que se conoce como “rango de especie” de un virus, que es el conjunto de especies susceptibles a la infección por éste. Cada virus posee un “rango de especie” característico. Un virus de rango de especie amplio es, por ejemplo, el virus de Nilo Occidental, capaz de infectar a cientos de especies distintas de aves, además de diversas especies de mamíferos, reptiles y anfibios. Virus de rango de especie más estrecho son, por ejemplo, el virus de la peste porcina clásica, que infecta únicamente a cerdos y jabalíes, ó los ya mencionados herpesvirus, en general específicos de una o unas pocas especies relacionadas. Dentro de los fenómenos de adaptación a nuevos huéspedes conviene distinguir dos casos: en el primero, el patógeno completa su ciclo y sobrevive normalmente en una especie huésped, pero ocasionalmente infecta a otra(s) especie(s) causando enfermedad en estos “huéspedes ocasionales”. Este es el caso de las zoonosis, y un buen ejemplo lo ofrece el ya mencionado virus de la gripe aviar altamente patógena del subtipo H5N1 de origen asiático, actualmente presente en tres continentes, y que además de a aves silvestres, sus hospedadores naturales, y a aves domésticas, en las que produce enormes estragos, afecta a algunas especies de mamíferos, entre ellas el hombre, los felinos, y algunas especies de mustélidos (hurones, martas), en los cuales es extremadamente patogénico, si bien su transmisión entre individuos de estas especies no es eficaz en absoluto. Este hecho afortunado previene de momento una posible pandemia de desastrosas consecuencias. Un segundo caso es el de los virus que, efectivamente, han traspasado la “barrera de especie”, es decir, han establecido un ciclo completo de transmisión en una nueva especie. Podemos suponer que todos los virus que conocemos actualmente pasaron por un proceso de este tipo en su día hasta adaptarse a las especies que son sus huéspedes naturales actuales. Los propios virus de la influenza se adaptaron en tiempos remotos a sus huéspedes naturales, las aves. Algunos de ellos dieron lugar, mediante procesos de adaptación análogos, a los actuales virus de la gripe porcina, equina y humana, los cuales pueden completar un ciclo infeccioso

en estas especies, independientemente de las aves. Entre los virus que han sufrido un proceso de adaptación a una nueva especie recientemente podemos citar el caso del virus de la enfermedad vesicular porcina, causante de una enfermedad económicamente importante en el cerdo. Este virus está estrechamente relacionado a nivel genético con el virus de Coxsackie B5, un enterovirus humano, del cual ha derivado por adaptación a la especie porcina en tiempos relativamente recientes. Otros virus que han podido sufrir este proceso recientemente son algunas variantes del género *Henipavirus*, que infectan a murciélagos en el Sureste Asiático (virus Nipah) y Oceanía (virus Hendra). En los últimos años se ha detectado un incremento de casos de infección mortal por estos virus en el hombre y el ganado (cerdos y caballos), pero sin transmisión eficaz entre individuos de estas especies. Sin embargo, recientemente en Bangladesh se investigó un brote de virus Nipah que parece haberse transmitido eficazmente entre humanos (5). Por otro lado, cabe destacar que probablemente hay un cambio de especie tras cada uno de los virus causantes de EIE que se diagnostican por primera vez, aunque el reservorio natural de estos virus sea aún desconocido. Este posiblemente es el caso del virus del síndrome respiratorio agudo y severo (más conocido como virus SARS), causante en 2003-04 de brotes mortales en humanos y una gran alarma social a nivel mundial, y que a todos los efectos causa una enfermedad nueva, emergente en humanos (6), sin conocerse aún su huésped natural.

2.3. Influencia del medio ambiente en las enfermedades infecciosas.

El medio de los virus es la célula, a la que deben parasitar obligatoriamente para multiplicarse. Fuera de la célula los virus carecen de actividad propia, aunque es importante su supervivencia en el medio ambiente hasta lograr la transmisión a otro individuo. El modo en que los virus sobreviven en el medio ambiente es el resultado de una adaptación que determina en gran parte su forma de transmisión. Los virus pueden transmitirse mediante el contacto directo entre individuos, pero también existen otras vías: a través del aire, el agua, las heces, los fluidos corporales, los alimentos, ó los objetos contaminados. En determinados casos, la transmisión ocurre mediante la intervención de otros organismos que llamamos vectores, en los que los virus se pueden propagar igualmente. Estos vectores suelen ser insectos hematófagos que al picar inoculan el patógeno infeccioso, diseminando la infección en una población. Un virus puede utilizar preferentemente una sola de estas vías, pero es frecuente el caso de virus que emplean más de una vía de transmisión.

El progreso de la infección en una población es multifactorial, dependiendo su desarrollo de un gran número de variables, que responden tanto a factores bióticos, es decir, aquéllos relacionados con el patógeno, el huésped, y, en su caso, el vector, como abióticos. Este conjunto de factores y su influencia sobre el desarrollo de la infección a nivel poblacional es lo que se conoce como eco-epidemiología de una enfermedad infecciosa. Existe una importante relación entre las vías de transmisión de las enfermedades infecciosas y su eco-epidemiología. Por ejemplo, para las infecciones que se transmiten por contacto directo el factor determinante de la transmisión es la densidad de la población, de la que depende la distancia entre individuos infectados y susceptibles. Para las infecciones transmitidas por la vía aerógena, la temperatura y la humedad ambiental, así como el viento, pueden tener una influencia notable en el progreso de la epidemia. Los virus que son transmitidos por aguas, alimentos u objetos contaminados suelen caracterizarse por presentar una elevada resistencia a las condiciones ambientales adversas. Un caso particular de este tipo de transmisión es el que utiliza la vía fecal-oral (a menudo las aguas, los alimentos o los objetos contaminados lo son por residuos fecales). Los virus que se transmiten mediante esta vía presentan una característica resistencia a pH ácido, lo que les permite atravesar el tracto digestivo del animal, superando la barrera natural que representa la secreción de ácido clorhídrico de las células parietales gástricas. Es frecuente que estos virus produzcan diarreas, y este proceso devuelve al medio ambiente grandes cantidades de virus que pueden resistir en estado infectivo durante un período variable, en ocasiones muy largo (meses), y cuya

duración depende sobre todo de la temperatura ambiental (es mayor cuanto más frío), aunque la presencia de sales, de materia orgánica, la humedad, la irradiación solar, etc, pueden influir.

En el caso de las enfermedades transmitidas por vectores la infección requiere, además del patógeno y del huésped, un actor más: el vector, y ello hace más compleja su eco-epidemiología. Los vectores son extraordinariamente dependientes de unas condiciones ambientales específicas, que incluyen un rango de temperatura, humedad, agua disponible, etc. Las enfermedades víricas transmitidas por vectores artrópodos (lo que conocemos como “arbovirosis”) se distribuyen por territorios que necesariamente poseen poblaciones de vectores competentes con potencial infeccioso, capaces de diseminar la enfermedad a nuevos hospedadores. Cada especie de vector artrópodo ocupa un nicho ecológico determinado por unas condiciones ambientales muy concretas, por lo que su distribución puede verse muy afectada por alteraciones en la temperatura, régimen de lluvias, humedad, etc.

Como conclusión, podemos decir que si bien las variaciones climáticas determinan de un modo muy importante la ocurrencia de las enfermedades infecciosas en general, su influencia es determinante tanto sobre el rango de distribución geográfica como sobre el riesgo de introducción de las enfermedades transmitidas por artrópodos. Entre éstas, las arbovirosis, son consideradas como enfermedades extremadamente sensibles al cambio climático.

2.4. Enfermedades infecciosas emergentes y cambio global.

Por cambio global entendemos el impacto de la actividad humana sobre los mecanismos fundamentales de funcionamiento de la biosfera. Cambio global incluye no solo los impactos sobre el clima, sino también sobre los ciclos del agua, la transformación del territorio, la pérdida de biodiversidad, la incursión de especies exóticas en nuevos territorios, la introducción de nuevas sustancias químicas en la naturaleza, etc. La influencia del cambio global sobre las enfermedades infecciosas emergentes es indudable. Como se señaló anteriormente, el clima y sus variaciones determinan en buena medida la evolución de muchas EIE, muy en especial aquéllas en las que interviene un vector artrópodo en su transmisión. Por ello el cambio climático antropogénico incidirá necesariamente sobre estas enfermedades. Sin embargo, debemos decir que, además del efecto del cambio climático, existen otros muchos factores derivados de la actividad humana que tienen ó han tenido una poderosa influencia sobre la aparición o cambio de muchas enfermedades infecciosas. En la Tabla 1 se recogen algunos de estos factores, identificados como relevantes en la emergencia y reemergencia de enfermedades infecciosas en un estudio reciente (7). No es el objetivo de este capítulo hacer una revisión exhaustiva de estos factores, pero si de exponer brevemente algunos ejemplos para subrayar su importancia relativa y situar en el contexto apropiado el fenómeno del cambio climático con respecto a las EIE.

En relación con el fenómeno de la globalización, es evidente que el aumento del comercio internacional, del transporte de mercancías, de los desplazamientos de personas, del turismo, etc, que ha tenido lugar en los últimos años, ha influido notablemente en las EIE. El transporte intercontinental por vía aérea en el plazo de unas pocas horas hace posible que una persona infectada en origen pueda llegar a destino aún en período de incubación, es decir, sin manifestar síntomas, pudiendo desarrollar la enfermedad (y contagiarla) en el país de destino, dando lugar a una “enfermedad importada”. Esto no sólo ocurre para las personas, sino que se produce análogamente como consecuencia del comercio de animales vivos y sus productos, una actividad económica de primer orden a nivel mundial, que está sujeta a estrictas regulaciones (2), que deben ser aplicadas por todos los países por igual, precisamente para evitar la difusión de enfermedades infecciosas dañinas para la ganadería, que en este contexto se denominan “exóticas” ó “transfronterizas”. Sin embargo, estas normas han sido insuficientes para detener el avance de muchas enfermedades infecciosas animales de

enorme impacto económico, en parte debido a que los sistemas de control y vigilancia de enfermedades animales no siempre actúan con eficacia. Como ejemplo de lo que puede conseguir un control eficaz podemos mencionar lo que fue el primer caso detectado en Europa de virus de la gripe aviar H5N1 de origen asiático, que se efectuó en 2004 en un control fronterizo en el aeropuerto de Bruselas (Bélgica), en el que se detectaron en la maleta de un viajero procedente de Tailandia dos águilas-azor montañas (*Spizaetus nipalensis*) vivas que al parecer traía como regalo (8). Las dos aves resultaron estar infectadas con el virus. Este caso además nos recuerda que a lo anterior debemos sumar el tráfico ilegal de animales, en particular de especies exóticas, implicado en la importación de enfermedades transfronterizas. Un buen ejemplo de ello fue la aparición, en 2003, de brotes de viruela de los monos (monkeypox) en humanos en Estados Unidos, consecuencia al parecer de una importación ilegal de roedores exóticos infectados desde Ghana (9). La enfermedad ha alcanzado poblaciones de roedores locales (perritos de las praderas, *Cynomys* spp.).

En cuanto a las arbovirosis, no es menos importante el impacto que en la distribución de vectores tiene el aumento del comercio y el transporte, como demuestra el fenómeno de la expansión global del mosquito tigre (*Aedes albopictus*), asociada al comercio de neumáticos usados (10). La lluvia produce pequeñas acumulaciones de agua en el interior de los neumáticos almacenados al aire libre, que son un magnífico hábitat de cría para este mosquito, pues imitan a los huecos de los troncos de árboles de la selva húmeda que constituyen su hábitat natural. Por medio del transporte de neumáticos conteniendo los huevos, el mosquito ha alcanzado una distribución mundial. Este mosquito es un eficaz vector de un gran número de patógenos, entre ellos el dengue, la malaria, la encefalitis japonesa o la fiebre de Nilo Occidental. Recientemente, en 2004, ha sido detectado en España, en zonas de la costa mediterránea (11).

Otros factores estrechamente relacionados con las EIE tienen que ver con los usos del territorio: la creciente población humana esta promoviendo cambios de uso del territorio, en buena parte orientados a obtener más alimentos, pero también para obtener otros recursos (energéticos, materias primas, agua, suelo urbano) necesarios para el abastecimiento y bienestar de la población. Nuevas plantaciones agrícolas y parcelas dedicadas a la ganadería en terrenos arrancados a la selva favorecen la aparición o expansión de enfermedades infecciosas hasta entonces confinadas en el hábitat selvático. La deforestación y la pérdida de biodiversidad, se citan como causas del aumento de la incidencia de EIE en determinadas regiones, por ejemplo, en la emergencia del virus Junin en Argentina (12). Los cambios en los usos del agua son, sin embargo, uno de los factores más claramente relacionados con la modificación de patrones eco-epidemiológicos que acompañan a las EIE. El establecimiento de nuevos regadíos, la construcción de embalses, etc tienen un efecto directo sobre la abundancia de vectores competentes para la transmisión de diversas arbovirosis. Los nuevos regadíos del noroeste de Australia parecen ser la principal causa de la expansión reciente de la fiebre del Valle de Murray, una arbovirosis zoonótica emergente en aquél país (13). La construcción de embalses puede haber hecho aumentar drásticamente las poblaciones de mosquitos transmisores de la fiebre del Valle de Rift, que ha resurgido recientemente en África Oriental causando brotes muy virulentos tanto para el hombre como para el ganado (14).

Otro de los ámbitos de la actividad humana que van ligados al surgimiento de EIE es, paradójicamente, la sanidad. La transmisión iatrogénica de enfermedades infecciosas por medio de transfusiones, trasplantes y otras intervenciones médicas ha tenido un efecto indudable en la expansión de algunos patógenos. Afortunadamente la práctica médica actual ha reducido este riesgo muy notablemente. La administración de biológicos derivados de animales o cultivos de células animales, como vacunas y productos terapéuticos, puede asimismo actuar como vehículo para la transmisión de patógenos. A pesar de los estrictos controles sobre cada lote de vacunas para descartar la presencia de determinados patógenos, ha habido casos de contagio de virus adventicios en

vacunas contaminadas. Uno de los más conocidos es el caso del virus de la diarrea vírica bovina (BVDV), un pestivirus que afecta al ganado vacuno. En el proceso de manufactura de muchas vacunas se emplea suero de ternera fetal como aditivo en cultivos celulares. El BVDV es muy prevalente en ganado bovino y ciertas variantes del virus pasan desapercibidas en cultivos celulares. En algunos casos se emplearon inadvertidamente lotes de suero de ternera fetal procedentes de animales infectados, lo que produjo la contaminación en una serie de vacunas. Algunas de ellas (aquéllas dirigidas a la especie bovina, por ejemplo la vacuna frente al herpesvirus bovino tipo 1) llegaron a causar brotes de diarrea vírica, lo que reveló la contaminación (15). Hoy las agencias reguladoras, como la Agencia del Medicamento Europea, han modificado sus requerimientos de inocuidad para controlar específicamente el riesgo de contaminación por pestivirus animales en los medicamentos y vacunas.

2.5. El cambio climático y las enfermedades infecciosas emergentes.

El calentamiento global (+0.6 °C en el último medio siglo) es una realidad que hasta los más escépticos reconocen. Este fenómeno va en aumento, de forma que en el siglo XXI se espera un incremento medio de la temperatura de entre +1.6 y +6 °C, y parece asimismo que existe un consenso en la comunidad científica sobre la causa principal del mismo, que es antropogénica, es decir, radica en la actividad humana, y muy especialmente en las emisiones de gases de efecto invernadero, fruto de la actividad industrial, el consumo de combustibles fósiles para el transporte, la producción de energía, etc (16). Las consecuencias de este calentamiento global para el medio ambiente son desde hace unos años objeto de numerosos estudios que se basan en la elaboración de modelos predictivos que plantean diferentes escenarios según el nivel de emisiones (17). No es el objetivo de este capítulo describir estos modelos, ya que otros capítulos de esta monografía se ocupan de ello, sino poner de relieve algunas tendencias del clima futuro, principalmente en Europa, para lo cual nos basaremos en los datos del proyecto Europeo PRUDENCE (Prediction of Regional scenarios and Uncertainties for Defining European Climate change risks and Effects)(18). En la tabla 2 se resumen las tendencias más marcadas para Europa en los próximos 100 años según este estudio. Además del aumento de la temperatura media anual del aire de entre 1.4 y 4.5 °C (la variación más alta corresponde a la Península Ibérica), el estudio sugiere que habrá más sequías, más incendios forestales, y olas de calor extremo más frecuentes, y ello será especialmente notable en el Sur de Europa. Los inviernos se tornarán más suaves, y esto ocurrirá más rápidamente en el Norte. Como consecuencia, disminuirán las heladas, y las temperaturas mínimas se elevarán, lo que influirá en ciertos vectores, que en estas condiciones serán capaces de sobrevivir al invierno con más facilidad. El aumento de las temperaturas máximas y de los veranos particularmente calurosos será notable, pero también se observará una mayor variabilidad interanual, en particular en Europa Central, que hará que la adaptación sea más difícil. Las olas tanto de frío como de calor extremos serán más frecuentes. En cuanto a las precipitaciones, la tendencia es a aumentar en el Norte de Europa y a disminuir en el Sur, lo cual provocará sequías cada vez más severas en el Sur de Europa, con un impacto considerable en la agricultura y los recursos de agua. Sin embargo, los fenómenos de lluvias torrenciales, especialmente en verano, serán más frecuentes en toda Europa, lo que provocará más riadas. La nieve será cada vez más infrecuente. Los caudales fluviales disminuirán en el Sur, y aumentarán en el Norte de Europa. Los fenómenos de viento extremo (huracanes, ciclones) serán también más frecuentes.

¿Cómo influirá el cambio climático en las EIE? Las consecuencias derivadas del calentamiento global son, como se ha señalado, muy diversas y pueden diferir mucho geográficamente. Por ejemplo, los efectos del cambio climático en Europa parece que van a ser muy distintos Norte que en el Sur, y estas diferencias pueden ser aún mayores

a nivel más local. Las consecuencias no solo afectarán directamente a las poblaciones naturales de vectores, reservorios, huéspedes, etc, sino que debemos tener en cuenta los efectos indirectos sobre las EIE, a través de los cambios en las actividades humanas. Por ejemplo, en un escenario como el dibujado en los modelos descritos anteriormente, la menor precipitación, el aumento de temperatura y la menor disponibilidad de agua en el Sur de Europa, tendrán un impacto muy importante no solo sobre las actividades agrícolas, que como ya se ha señalado, tienen una incidencia importante sobre las enfermedades infecciosas, sino por ejemplo, sobre el turismo, que es la principal fuente de riqueza de estas regiones. Una disminución importante de la actividad económica podría conllevar una disminución de la población, de la demanda de alimentos, y por tanto de la ganadería. En este contexto ¿aumentarán o disminuirán las EIE? Es probable que surjan nuevas enfermedades infecciosas, otras existentes se extiendan, y otras desaparezcan, pero no es fácil predecir un escenario global. Incluso en casos concretos puede que transitoriamente se exacerben enfermedades que desaparezcan después. Por ejemplo, el abandono de los regadíos, probable en un escenario de sequía extrema, podría suponer a la larga la extinción local de enfermedades transmitidas por mosquitos cuyo hábitat de cría sean las infraestructuras dedicadas a esta actividad agrícola. Sin embargo, la falta de uso y el abandono podría convertir a estas infraestructuras en hábitats óptimos para la cría de vectores, al permitir la acumulación de materia orgánica en determinados puntos, algo que el mantenimiento normal de la red normalmente evita. Ello conllevaría previsiblemente un incremento en la incidencia de determinadas enfermedades, si bien la sequía prolongada podría conducir finalmente a la desaparición de estos vectores.

La elevada incertidumbre no debe suponer que abandonemos toda esperanza de conocer los efectos que el cambio climático pueda tener sobre las enfermedades infecciosas emergentes. Dado que los efectos del cambio climático ya empiezan a percibirse, es posible examinar la situación epidemiológica de las enfermedades infecciosas que hayan sufrido cambios notables en los últimos años y comparar la el patrón epidemiológico “clásico” con la situación actual. Este ejercicio puede ayudar a comprender mejor la relación entre el cambio climático y las enfermedades infecciosas emergentes. En este capítulo hemos seleccionado dos de las arbovirosis animales emergentes que más radicalmente han cambiado sus patrones epidemiológicos en los últimos años: la lengua azul y la fiebre/encefalitis por virus de Nilo Occidental. Se examinará la hipótesis de que esta variación sea consecuencia del cambio climático.

3. LA LENGUA AZUL

3.1. *El virus.*

El virus de la lengua azul (VLA, ó BTV, por sus iniciales en inglés), perteneciente a la familia *Reoviridae*, género *Orbivirus*, posee un genoma de RNA segmentado de doble cadena, encerrado en una cápsida que carece de envoltura (revisión en (19)). Su principal vía de transmisión es a través de la picadura de insectos dípteros del género *Culicoides*. El genoma del BTV se divide en 10 segmentos de RNA que codifican para siete proteínas estructurales (VP1 a VP7) y cuatro no estructurales (NS1, NS2, NS3 y NS3a). Otros virus del mismo género incluyen: el virus de la peste equina y el virus de la enfermedad hemorrágica del ciervo, que comparten características físico-químicas y eco-epidemiología, así como el tipo de vectores, pero que difieren del virus de la lengua azul en su rango de huésped (equinos el primero, ciervos y otros rumiantes silvestres el segundo). Se han descrito 24 serotipos del BTV, que no presentan protección cruzada entre sí. Dentro de cada serotipo existe asimismo una gran variabilidad, facilitada en gran parte por el tipo de genoma del virus, que al ser segmentado permite fenómenos de “redistribución” genética (“*reassortment*”), generando múltiples variantes que pueden diferir en patogénesis, rango de huésped, competencia de vectores, transmisibilidad, etc.

3.2 *La enfermedad.*

La lengua azul, también conocida como “fiebre catarral ovina”, es una enfermedad infecciosa no contagiosa de los rumiantes. Afecta principalmente a ovinos, actuando el ganado bovino y caprino como reservorio del virus, que infecta a estos animales de forma asintomática, aunque ocasionalmente pueden sufrir enfermedad, en general más leve que en ovino. Se trata de una enfermedad importante para el ganado, que se incluye en la lista de enfermedades de declaración obligatoria de la OIE (Organización Internacional de la Sanidad Animal), y es por tanto objeto de estrictas regulaciones en lo relativo al comercio de animales y sus productos (2), lo que produce severas pérdidas económicas en aquellos países que son afectados.

Las manifestaciones clínicas pueden variar desde una infección subclínica a una enfermedad aguda, que puede llegar a ser mortal. La morbilidad y mortalidad pueden ser muy variables entre serotipos y subtipos del virus, pero también existe una componente genética en el huésped, con razas de ovino más susceptibles que otras. La enfermedad puede así mismo afectar severamente a algunas especies de rumiantes silvestres. La viremia es detectable a los 3-5 días de la infección en ovino, algo más tardía en otros rumiantes. La fase virémica es transitoria, alcanzando un máximo aproximadamente a los 7-10 días, declinando lentamente después. La duración de la viremia es variable, y según la especie afectada puede durar entre 5-6 semanas en ovino, hasta 9 semanas o incluso más, en bovino. Entre los signos clínicos en ovino, se observa pirexia, taquipnea, descarga nasal y letargia. La patología de la enfermedad se caracteriza por edema generalizado, hemorragias sobre todo en ganglios linfáticos, pulmones corazón y músculo esquelético, así como necrosis en la superficie de las mucosas oro-nasales y del tracto gastro-intestinal. La detección de virus en muestras de sangre (viremia) es una prueba diagnóstica habitual para determinar si un animal está infectado, y se realiza comúnmente mediante transcripción inversa-reacción de la polimerasa en cadena (RT-PCR) específica. El sistema inmune del huésped responde a la infección generando anticuerpos neutralizantes, específicos de serotipo, a los que se atribuye en gran medida la protección frente a la infección a largo plazo. La seroconversión ocurre entre 1 y 2 semanas después de la infección. Los anticuerpos específicos de serogrupo van dirigidos fundamentalmente a la proteína VP7 de la cápsida del virus, y son detectados comúnmente por ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) que emplean VP7 recombinante como antígeno, mientras que los específicos de serotipo van frente a la proteína VP2, y se detectan por ensayos específicos de seroneutralización. La presencia de anticuerpos específicos en muestras de suero es otra prueba diagnóstica habitual, que indica que la infección ha tenido lugar, o bien que el animal ha sido vacunado. Existen vacunas vivas atenuadas y vacunas inactivadas, que son específicas para cada serotipo, pues no se ha demostrado la existencia de protección cruzada entre serotipos. Por el momento no existen ensayos diagnósticos que permitan distinguir serológicamente animales vacunados e infectados.

3.3 Eco-epidemiología de la lengua azul.

Los vectores *Culicoides* son críticos para la supervivencia y la transmisión de la lengua azul. Se conocen unas 1.400 especies de *Culicoides*, de las que aproximadamente 20 son competentes para la transmisión de este virus. No existe transmisión transovárica del virus. En cada zona del mundo que es endémica para esta enfermedad existe una especie involucrada principalmente en la transmisión. Por ejemplo, en Norteamérica esta especie es *Culicoides sonorensis*, mientras que en el Sur de Europa y Norte de África el vector principal es *Culicoides imicola*. Es probable que los virus que circulan de forma endémica en cada región hayan evolucionado por adaptación a las especies de vectores locales. La distribución y abundancia de las especies de *Culicoides* principalmente involucradas en la transmisión dibujan casi a la perfección la distribución de la enfermedad en las zonas endémicas, así como los mapas de riesgo en las zonas expuestas a su introducción. De igual modo, la variación de las poblaciones de vectores a lo largo del año condiciona los períodos en los que se observan casos de enfermedad. Por ejemplo, en las zonas templadas del hemisferio Norte la mayor parte de

los casos de enfermedad ocurren entre agosto y noviembre, coincidiendo con el período de mayor abundancia de vector. La temperatura tiene una influencia crucial en la supervivencia de los vectores, lo que incide directamente sobre la enfermedad. Por ejemplo, el tiempo de supervivencia de los *Culicoides*, que es de unas 2-4 semanas, es inversamente proporcional a la temperatura, es decir, sobreviven más tiempo a temperaturas más bajas. Por el contrario, temperaturas más altas promueven la reproducción y la alimentación de los vectores, lo cual potencia la virogénesis y la transmisión del BTV. Las óptimas están entre 13 y 35 °C. Sin embargo, temperaturas demasiado altas (por encima de 40 °C) o demasiado bajas (< 0 °C) son letales en poco tiempo. Entre 0 y 13 °C los *Culicoides* permanecen en un estado de letargo que les permite sobrevivir hasta que llegan temperaturas más favorables y reanudan su actividad. Todo ello es válido teniendo en cuenta un mínimo de humedad relativa del aire, ya que en ambientes demasiado secos la viabilidad de los *Culicoides* se ve muy comprometida. La supervivencia al invierno (“overwintering”) es crucial para la permanencia y consolidación de la presencia del virus en una región. Inviernos suaves en ausencia de heladas favorecen esta supervivencia. Otro aspecto importante es la facilidad con que el viento puede arrastrar enjambres de *Culicoides*, lo que les confiere la capacidad de salvar distancias de hasta 700 kilómetros en condiciones favorables. Esta forma de dispersión es la que el virus ha utilizado para llegar hasta las costas del sur de Europa desde África.

Los huéspedes son el otro factor importante implicado en el ciclo de transmisión de la lengua azul. Los *Culicoides* infectados inoculan en cada picadura el virus presente en su saliva, donde ha sido producido por sus glándulas salivales infectadas. El BTV es capaz de infectar a una variedad de rumiantes, tanto domésticos como silvestres. Sin embargo, es patogénico sobre todo en ovino, y en particular en algunas razas de ovejas seleccionadas, como la merina. Esto hace que la enfermedad pase fácilmente inadvertida en una buena parte del mundo, aunque como veremos, esto ha cambiado en los últimos 10 años en Europa. Para que haya transmisión el virus debe replicarse en el huésped hasta alcanzar un nivel mínimo de viremia que le permita ser ingerido en cantidad suficiente por un vector *Culicoides* como para ser capaz de replicar en éste. Viremias suficientes para transmitir el virus a los vectores las alcanzan los ovinos ($10^{4.4}$ U inf./ml) los bovinos ($10^{4.5}$ U. inf./ml) y los caprinos ($10^{4.5}$ U. inf./ml). Los camellos parecen también actuar como reservorios, ejerciendo posiblemente un papel en la difusión de la enfermedad al facilitar al virus atravesar la “barrera de arena” que supone el desierto del Sahara, y que se interpone entre las zonas tropicales y subtropicales, donde existe de forma endémica, y el Norte de África y Europa donde causa periódicamente brotes epizooticos. El papel de los rumiantes silvestres es desconocido, si bien se sabe que algunos de ellos son susceptibles a la enfermedad (20).

3.4 Historia clásica e historia reciente de la enfermedad.

La lengua azul se describió por primera vez en Sudáfrica, a finales del siglo XIX, en ovejas merinas importadas. La primera vez que se detectó fuera de África fue en Chipre en 1943. Poco tiempo después se reveló en Norteamérica, Oriente Medio, Australia y Asia, como una enfermedad endémica que afecta zonas tropicales y subtropicales, con incursiones epizooticas en zonas templadas donde la existencia de vectores competentes permite su transmisión, considerándose su área natural de distribución la que se encuentra entre los paralelos 35°S y 40°N. En Europa, estas condiciones se reúnen en el Sur de la Península Ibérica, y algunas islas del Egeo, donde el clima y la presencia de vectores competentes muy eficaces para la transmisión del virus, junto con la cercanía con zonas endémicas (Oriente medio y África) favorecen el riesgo de entrada de la enfermedad. En 1956 la lengua azul irrumpió en la Península Ibérica desde África, produciendo pérdidas importantes en el ganado ovino (21, 22). Sin embargo, salvo este episodio y algunas incursiones posteriores en Chipre, e islas griegas de Lesbos y Rodas, Europa había permanecido libre de esta enfermedad, que era considerada “exótica” en este continente. La situación empezó a cambiar a partir de 1998, con brotes cada vez más frecuentes tanto en las islas del Mediterráneo como en el

Sur de Europa continental. Un recrudecimiento paralelo se producía en Oriente Medio y en el Norte de África. Entre 1998 y 2001 se registraron brotes de lengua azul en los territorios de Grecia, Bulgaria, Turquía, Macedonia, Serbia, Croacia, Montenegro, Bosnia-Herzegovina, Albania, Italia, Francia y España. Los virus involucrados pertenecían a al menos cuatro serotipos distintos (BTV-2, -4, -9 y -16). A menos dos (BTV-9 y -16) procedían del Este (Oriente Medio), y los otros dos (BTV-2 y -4) del Sur (África) (23). Ya en este período la enfermedad mostraba una cierta expansión hacia el Norte, rompiendo el “techo” del paralelo 40°N y situándose algunos brotes cercanos al paralelo 45°N en los Balcanes. Desde entonces la lengua azul es considerada una enfermedad emergente en Europa. Pero el gran salto cualitativo se iba a producir en Agosto de 2006, cuando se declara un brote de lengua azul en Holanda, en la región de Maastrich. El virus que se aisló en ese brote pertenecía al serotipo 8, y era la primera vez que aparecía este serotipo en Europa. La enfermedad se ha extendido desde entonces con una rapidez y virulencia sin precedentes, afectando primero a Holanda, Bélgica, Luxemburgo, Francia y Alemania, y extendiéndose después al Reino Unido, República Checa, Suiza, Dinamarca, Italia y España (24). En el momento de redactar este capítulo se ha declarado también en Hungría y Suecia. El virus ha sobrevivido ya dos inviernos (2006 y 2007) en latitudes donde era muy difícil que esto ocurriera según la epidemiología “clásica” de la enfermedad. El número de brotes producidos desde mayo de 2007 hasta septiembre de 2008 es de 46.939 (25). La epizootia es inusual no solo por la latitud en la que aparece, lo que inmediatamente sugiere que el o los vectores involucrados en su transmisión deben ser distintos de los que emplea más al sur, sino por su especial virulencia y porque es abiertamente patogénico en el ganado bovino. Así mismo este nuevo virus parece capaz de transmitirse al feto a través de la placenta, algo que solamente había sido observado en infecciones por virus vacunales atenuados, y nunca en cepas salvajes del virus. Actualmente se está empleando la vacunación de forma masiva con vacunas inactivadas para prevenir la aparición de la enfermedad, y se espera que esta y otras medidas de control ayuden a su erradicación de Europa en los próximos años.

En España, a diferencia de la mayor parte de Europa, la lengua azul es una enfermedad reemergente, pues ya hubo una grave epizootia de lengua azul (serotipo 10) en nuestro país a finales de los años 50 del siglo XX. En las décadas siguientes no se registró ningún caso de la enfermedad, hasta el año 2000, en que el serotipo 2 del virus irrumpió en Baleares, en una epizootia que afectó a otras islas del Mediterráneo Occidental como Córcega y Sicilia. Esta fue la primera de las cinco incursiones de esta enfermedad en territorio español desde entonces hasta hoy; la segunda fue también en Baleares, en 2003, esta vez causada por el serotipo 4; la tercera, también por el serotipo 4, penetró por el Estrecho de Gibraltar y afectó al suroeste peninsular en 2004 alcanzando también a Portugal; la cuarta fue en 2007, también por el Estrecho de Gibraltar (serotipo 1) causó en seguida una gran mortalidad en ovino del Sur Peninsular - habiéndose detectado casos recientemente también en la cornisa cantábrica y en Francia- y la quinta (serotipo 8) ha penetrado desde el Norte de Europa, afectando al norte de la Península en 2007. En la actualidad, aunque siguen produciéndose brotes de lengua azul en la cornisa cantábrica debidos al serotipo 1, se sigue la misma estrategia que en resto de Europa de empleo masivo de la vacunación con vacunas inactivadas (más seguras que las vacunas vivas atenuadas), empleada con éxito en las anteriores epizootias de esta enfermedad, con lo cual se espera conseguir la erradicación de la misma de nuestro país, si bien la historia reciente nos indica que debemos seguir alerta ante nuevas incursiones de virus de la lengua azul para los que aún no existe inmunidad en nuestra cabaña ganadera (recordemos que hay 24 serotipos, y no existe protección cruzada entre ellos).

3.5 La lengua azul en siglo XXI.

En los últimos 10 años ha habido cambios cualitativos muy relevantes en relación con la epidemiología de la lengua azul, que ha alcanzado una gravedad sin precedentes en Europa. Se ha observado: 1) un aumento muy importante en la frecuencia de los

eventos de incursión de virus de la lengua azul en Europa (al menos 8 cepas de 6 serotipos distintos han sido identificadas en este período); 2) una expansión geográfica de la enfermedad, alcanzando latitudes cercanas al paralelo 55°N, es decir, 15° más al norte de su límite de distribución “tradicional” en Europa; 3) una capacidad de supervivencia al invierno en lugares *a priori* inhóspitos para los vectores; 4) cambios en algunas cepas en cuanto a su patogenicidad (la cepa BTV-1 es muy patogénica en ovino) y su rango de huésped (la cepa de BTV-8 europea es patogénica en la especie bovina); 5) nuevas vías de transmisión: el virus BTV-8 europeo posee capacidad para transmitirse transplacentariamente al feto, y los neonatos pueden nacer infectados.

¿Cuál es la explicación a todos estos cambios? ¿El cambio climático? Indudablemente, el aumento de las temperaturas en Europa en los últimos años es un factor que ha podido influir de forma importante en esta situación. Los inviernos inusualmente suaves que han tenido lugar en 2006-2007 y 2007-2008 en las zonas afectadas han favorecido el hábitat de ciertos *Culicoides* que podrían actuar como vectores en estas regiones, promoviendo su expansión. Se sabe que la distribución de *C. imicola* el principal vector de la lengua azul en el Sur de Europa, ha sufrido una expansión geográfica, alcanzando regiones donde nunca había sido observado, por ejemplo en el Norte de España (26). Sin embargo, en el Norte y Centro de Europa parece que las especies de vectores competentes son distintas, pues *C. imicola* no está presente en esas zonas. Otros vectores competentes para la lengua azul presentes en Europa son los del complejo *C. obsoletus*, *C. pulicaris*, y más recientemente se ha postulado un papel para *C. scoticus* y *C. dewulfii*, sobre todo en los brotes de lengua azul del Norte de Europa. Para algunas de estas especies de vectores, su capacidad vectorial para la lengua azul era considerada secundaria o incluso irrelevante, comparada con *C. imicola*. Sin embargo, cambios en los virus circulantes en el sentido de una adaptación a algunos de estos vectores pueden haber mejorado esta capacidad. Por otra parte, se sabe que la temperatura ambiental puede afectar a la competencia de los vectores, aumentándola de hecho por encima de cierto umbral.

Pero el cambio climático por sí solo es insuficiente para explicar algunos fenómenos relacionados con el actual auge de la lengua azul en Europa. En primer lugar, ya hemos visto cómo el viento puede arrastrar enjambres de *Culicoides* infectados, dispersando la enfermedad a distancias notables, y probablemente esta es la vía habitual de entrada de la lengua azul en el Sur de Europa. También hemos visto cómo los camellos pueden actuar acarreando estos virus desde el África subsahariana hasta el Norte de África, donde suelen ser detectados con cierta antelación a su paso a nuestro continente. Pero ¿cómo llegó el BTV-8 a Holanda? Los datos moleculares indican que a lo que más se parece este virus es a una cepa subsahariana (Nigeria) aislada en 1982 (27). A diferencia de las otras cepas que han invadido Europa en los últimos años, la cepa BTV-8 no ha sido detectada previamente en el Norte de África ni en Oriente Medio, es decir, hay un “salto” tanto espacial como temporal que no podemos explicar en relación con el origen de esta cepa. Como hemos visto en el apartado anterior, el tráfico, tanto legal como ilegal de animales, ya sean domésticos o salvajes, puede estar detrás de muchas introducciones accidentales de enfermedades infecciosas, y esta es una hipótesis que debe ser tomada en cuenta en este caso, aunque por el momento no se ha dado a conocer evidencia alguna ni a favor ni en contra. Otros interrogantes que el cambio climático no explica totalmente son la capacidad de la enfermedad para sobrevivir el invierno europeo, que aunque más suave, no deja de ser riguroso en muchos casos, o el papel que pueda tener la transmisión transplacentaria en esta supervivencia, o los cambios fenotípicos advertidos en algunas variantes recientes del virus, que son más patogénicas y/o afectan a otras especies como la bovina. Se requiere más investigación para encontrar respuestas a estos interrogantes.

La lengua azul ha dejado de ser una enfermedad tropical, exótica, propia de países calurosos, para asentarse en el corazón de la vieja Europa. Este cambio tan radical es imposible de entender sin tener en cuenta el cambio climático que está

teniendo lugar en el mundo. El futuro no augura sino que este cambio va a ser cada vez más intenso, y ello parece favorecer la expansión de la lengua azul. Europa (y probablemente otras partes del mundo), va a tener que acostumbrarse a convivir con esta enfermedad.

4. LA FIEBRE/ENCEFALITIS POR VIRUS DE NILO OCCIDENTAL

4.1. *El virus.*

El virus de Nilo Occidental (VNO, *West Nile virus* o WNV en inglés), es el agente etiológico de una zoonosis emergente cuyo impacto en la sanidad animal y en la salud pública es considerable, siendo el arbovirus más ampliamente extendido en el mundo en la actualidad (revisiones: (28, 29)). Un porcentaje de las infecciones por VNO son encefalitis graves, y constituye una enfermedad de declaración obligatoria en sanidad animal, incluida en la lista de la OIE. Taxonómicamente el VNO pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *flavivirus*. Los viriones tienen forma esférica, de unos 50 nm de diámetro, y consisten en una bicapa lipídica que envuelve una nucleocápside que a su vez encierra el genoma. Éste consiste en una única cadena sencilla de RNA, que codifica para una poliproteína que se procesa para dar las 10 proteínas virales. De ellas tres (C, E y M) forman parte de la estructura del virión, y el resto (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5) son no estructurales, e intervienen en los procesos intracelulares de replicación, morfogénesis y ensamblaje del virus. Insertados en la bicapa lipídica se encuentran dos proteínas, E (de “envoltura”) y M (de “matriz”), que son responsables de importantes propiedades biológicas del virus, entre otras, el rango de huésped, el tropismo tisular, la replicación, el ensamblaje y la estimulación de las respuestas inmunológicas celular y humoral. La proteína E contiene los principales determinantes antigénicos del virus.

No se conocen serotipos del VNO, pero existen dos variantes genéticas o linajes principales, conocidas como linajes 1 y 2. Mientras que el primero está ampliamente distribuido en Europa, África, América, Asia y Oceanía, el segundo se encuentra prácticamente restringido al continente africano y Madagascar, aunque recientemente se ha aislado un VNO de linaje 2 en Hungría (30), y se ha detectado también en el sur de Rusia (31). Además, se han descrito otras variantes próximas filogenéticamente al VNO, aunque distintas de los linajes 1 y 2. En 1997, tras un brote por VNO en humanos producido en la República Checa, se aisló un virus a partir de mosquitos (virus “Rabensburg”), que una vez conocida su secuencia nucleotídica completa parece representar un nuevo linaje de VNO (32). Su patogenicidad es moderada, por lo que se piensa que puede circular de forma silenciosa en las poblaciones de aves y mosquitos de aquella zona. De igual modo, se han descrito al menos dos variantes o linajes más: uno presente en la India (33) y otro en Rusia (34).

4.2. *La enfermedad.*

La fiebre/encefalitis por virus de Nilo Occidental es una enfermedad transmitida principalmente por mosquitos cuyo reservorio natural son las aves silvestres. Capaz de infectar a una gran variedad de especies de aves, estas eran consideradas poco susceptibles a la enfermedad, pero la reciente epidemia de VNO en Norteamérica ha hecho revisar este concepto, puesto que allí muchas especies de aves silvestres padecen una forma letal de la enfermedad (35). Ocasionalmente puede afectar a especies de aves de granja, principalmente gansos y avestruces. Otras aves domésticas como las gallinas y las palomas, son susceptibles a la infección pero no enferman, y se utilizan a menudo como centinelas para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad. El VNO además de las aves puede afectar a un amplio rango de especies de vertebrados, incluyendo anfibios, reptiles y mamíferos, resultando especialmente patogénico en humanos y equinos, que son susceptibles a la infección pero no transmiten el virus.

El primer caso descrito de enfermedad por VNO fue en Uganda (distrito de “Nilo Occidental”, de ahí el nombre del virus) en una mujer febril, de cuya sangre se obtuvo el primer aislado del virus, en 1937. Era considerada una enfermedad benigna, de poca importancia, endémica en algunas partes de África (“fiebres africanas”). Sin embargo, a partir de mediados de los años 50 del s. XX, la incidencia de brotes de enfermedad con afección neurológica, letal en algunos casos, causada por el VNO, principalmente en Oriente Medio y Norte de África, hizo revisar este concepto. En el hombre, la mayor parte de las infecciones por VNO son asintomáticas, alrededor de un 20% puede desarrollar algún síntoma leve, como dolor de cabeza, fiebre y dolores musculares, y menos de un 1% desarrollará una enfermedad más grave, caracterizada por encefalitis, meningitis, ocasionalmente parálisis flácida o debilidad muscular severa (36). La edad avanzada se considera un factor de riesgo de padecer una infección por VNO grave o mortal. La tasa de mortalidad calculada para la reciente epidemia de esta enfermedad en los EE.UU. es de 1 de cada 24 casos humanos diagnosticados (29).

En caballos (revisión en: (37)) la enfermedad neurológica se manifiesta aproximadamente en un 10% de las infecciones, y se caracteriza principalmente por debilidad muscular, ataxia, paresia y parálisis de los miembros, como resultado de daño nervioso en la espina dorsal. También pueden presentarse fiebre y anorexia, temblor y rigidez muscular, parálisis de los nervios faciales, paresia de la lengua y disfagia, como resultado de la afección de los nervios craneales. Una proporción de los caballos infectados por VNO mueren espontáneamente o son sacrificados para evitar sufrimiento. La tasa de mortalidad puede variar entre brotes. Por ejemplo, el brote ocurrido en 2000 en la Camarga francesa afectó a 76 caballos, de los que murieron 21, y el brote ocurrido en 1996 en Marruecos, afectó a 94 caballos, de los que murieron 24. Los casos más graves no parecen ocurrir en caballos de mayor edad, como ocurre en humanos. Otros mamíferos pueden también padecer la enfermedad. Los roedores tales como ratones y hamsters de laboratorio son altamente susceptibles, pudiendo ser empleados como modelo experimental de encefalitis por VNO. Los lemures parecen ser los únicos mamíferos capaces de mantener el virus en circulación local. El VNO puede asimismo afectar a otros mamíferos, como ovejas, en las que produce abortos, y rara vez encefalitis. Se han descrito aislamientos de VNO en focos enzoóticos a partir de camellos, vacas y perros. También se ha comprobado que el virus infecta a ranas (*R. ridibunda*), que a su vez son picadas por mosquitos vectores, por lo que se postula la existencia de un ciclo enzoótico en estos anfibios, al menos para algunas variantes del virus (31). Se han descrito focos de enfermedad por VNO en caimanes y cocodrilos con una alta mortalidad, presumiblemente transmitidos a través de la alimentación con carne contaminada. Experimentalmente se ha comprobado que el VNO infecta a cerdos y perros, si bien de forma asintomática. Sin embargo, cobayas, conejos y ratas adultas son resistentes a la infección por VNO. Entre los primates, los monos rhesus y bonnet (pero no los macacos *cynomolgus* ni los chimpancés), inoculados experimentalmente con VNO, desarrollan fiebre, ataxia, postración con encefalitis ocasional y temblor en las extremidades, paresia, o parálisis. La infección puede llegar a ser fatal en estos animales.

El virus se propaga en sus huéspedes dando lugar a una fase virémica que en general no dura más de 5-7 días. La duración y nivel de la viremia depende de la especie infectada. La detección del virus o de material genético de éste en suero ó líquido cefalorraquídeo es una prueba diagnóstica. La presencia del virus se pone de manifiesto mediante técnicas virológicas (aislamiento del virus) o moleculares (RT-PCR -convencional y en tiempo real-, NASBA). En la vigilancia epidemiológica también resulta de utilidad analizar la presencia de VNO en mosquitos, para lo cual éstos se homogenizan y se analizan por los mismos métodos mencionados anteriormente. Los anticuerpos frente al virus son detectables en sangre alrededor de una semana después de la infección. La detección de anticuerpos se realiza por técnicas serológicas, de barrido (enzimoinmunoensayo ó ELISA, inhibición de la hemaglutinación ó HIT) y de confirmación, más específicas que las de barrido (virus-neutralización ó VNT). El diagnóstico serológico de la infección aguda debe hacerse mediante detección de

anticuerpos IgM en suero y/o líquido cefalorraquídeo utilizando un ELISA de inmunocaptura y un incremento en el título de anticuerpos en sueros pareados tomados uno en la fase aguda y el otro, al menos, dos semanas después.

La lucha contra esta enfermedad no es sencilla, puesto que no existen vacunas autorizadas para su uso en humanos, y aunque si las hay para uso veterinario (29), éstas no previenen la expansión de la enfermedad, debida fundamentalmente a la retroalimentación de un ciclo endémico entre aves silvestres y mosquitos. Los métodos de lucha son fundamentalmente preventivos y se basan en la detección temprana de la dispersión del virus mediante vigilancia epidemiológica, el control del movimiento de animales infectados y la aplicación controlada de insecticidas y larvicidas (29).

4.3. Eco-epidemiología de la fiebre/encefalitis por virus West Nile

El virus de Nilo Occidental se mantiene en la naturaleza en un ciclo enzoótico ó rural entre sus reservorios naturales, las aves silvestres, y los mosquitos ornitofílicos que son sus principales vectores. Las aves pueden dispersar al virus en sus migraciones (Malkinson). El VNO es un patógeno generalista, como muestra el hecho de que solo en Norteamérica se han hallado 284 especies de aves y 59 especies de mosquitos distintas infectadas por el virus, aunque de éstas no más de 10 tienen un papel relevante como vectores (36). Este amplio rango de huésped y de vector probablemente facilita al virus la colonización de vastos territorios (29). El vector enzoótico primario es el mosquito, en particular del género *Culex sp*, pero el VNO puede transmitirse por mosquitos de otros géneros (por ejemplo, *Aedes sp*). Existe transmisión transovárica del virus en al menos algunas especies del género *Culex*, y se especula que ello puede ofrecer un mecanismo de supervivencia al invierno en climas rigurosos. Se postula asimismo un papel para las garrapatas en esta supervivencia, puesto que el virus ha sido repetidamente aislado a partir de estos insectos. El VNO se puede también transmitir en ausencia de vector, utilizando para ello distintas vías. Existe evidencia experimental de la transmisión directa entre aves de granja (gansos)(38). La aparición de aves carroñeras infectadas en períodos de ausencia de vector podría sugerir la transmisión oral en aves silvestres (39). Otras vías de transmisión de la infección por VNO en humanos bien documentadas son la intrauterina y la iatrogénica por transfusiones y transplantes. La exposición ocupacional del personal de laboratorio que maneja muestras contaminadas también ha dado lugar a algunos casos de enfermedad, principalmente a través de cortes o pinchazos con material contaminado (36).

Las aves son los reservorios naturales del VNO. Éstas, una vez infectadas, son capaces de replicar el virus en cantidad suficiente como para poder transmitirlo a un mosquito hematófago, no siendo este el caso de los mamíferos, escasamente eficaces como transmisores del virus (con la excepción de los lemures), pero que sin embargo si pueden ser susceptibles a la enfermedad en diversa medida. Las aves mantienen al virus en un ciclo rural, que en determinados casos se “desborda” y establece un “ciclo urbano”, produciendo brotes, a menudo de carácter epidémico, en el ganado, especialmente el ganado equino, y en el hombre.

El VNO es endémico en amplias zonas de África, Australia, India y más recientemente en Norteamérica. En Europa, Norte de África y Oriente Medio viene produciendo brotes ocasionales en zonas próximas a grandes humedales donde la presencia de vectores (mosquitos) y reservorios (aves) procuran las condiciones óptimas para el mantenimiento del ciclo viral. El que las aves migratorias portan el virus pudiendo actuar de vehículo para su dispersión geográfica es una hipótesis fundamentada sobre todo por evidencia circunstancial como el hallazgo de una bandada de cigüeñas infectadas en su paso estival por Israel (entre Europa Central y África) en 1998 (40). Así mismo, la evidencia molecular relaciona los brotes recientes en Europa con aislados virales procedentes del centro de África, lo que sugiere que las aves que migran entre ambos continentes pueden actuar transportando el virus (41). Determinadas especies de aves de migración transcontinental pueden servir de “puerta de entrada” de nuevas

variantes del VNO, y nuevas “siembras” o reintroducciones de estos virus pueden estar ocurriendo con cierta frecuencia (42). En España, debido al riesgo que supone la dispersión de este virus no solo para la sanidad animal, sino también para la salud pública, existe un plan de vigilancia epidemiológica de esta enfermedad en animales, dirigido principalmente a sus reservorios, las aves silvestres.

4.4. Historia clásica e historia reciente de la enfermedad.

Como ya se ha señalado, en la primera mitad del siglo XX el virus de Nilo Occidental se consideraba de poca importancia por la forma benigna en que se manifestaba la enfermedad en sus zonas endémicas en África Ecuatorial. Pero a partir de 1951 este concepto empezó a cambiar a raíz de que se observaran casos graves de encefalitis, algunos letales, en los primeros brotes epidémicos por VNO fuera de África, detectados en Israel (1951 y 1957)(43). El virus circuló en Egipto por esa misma época, y fue allí donde se hicieron los primeros estudios eco-epidemiológicos que caracterizaron el ciclo enzoótico del VNO entre aves y mosquitos, identificando al hombre y a los equinos como susceptibles a la enfermedad pero no transmisores de la infección. Entre 1962 y 1965 se produjeron diversos brotes de enfermedad grave por VNO en La Camarga, Francia, que afectaron tanto a caballos como a humanos. En 1971 fue aislado el VNO a partir de mosquito, en el sur de Portugal, en el transcurso de un estudio epidemiológico iniciado tras un brote de enfermedad encefalomielítica en caballos, mostrando seropositividad frente a VNO un 29% de los caballos supervivientes. Estos brotes esporádicos no solo ocurrían en países del área Mediterránea, sino que también fueron observados en Sudáfrica, Rusia, Rumania e India. El VNO permaneció silente en Europa durante casi tres décadas. Su reaparición tuvo lugar casi simultáneamente en el Mediterráneo Occidental (Argelia, 1994; Marruecos, 1996; Túnez, 1997, Italia, 1998, Francia, 2000, y Portugal, 2004), en el Este de Europa (Rumania, 1996; República Checa, 1997, Rusia, 1998, Hungría, 2004) y en Oriente Medio (Israel, 1998) (revisiones en: (44, 45)).

Esta nueva oleada de VNO en el Mediterráneo y Europa Oriental es distinta de la anterior en varios aspectos. Por un lado, se ha prolongado más en el tiempo, y podemos decir que aún perdura, puesto que se siguen detectando esporádicamente brotes en algunas zonas desde finales de los años 90 del siglo XX. Por ejemplo, en La Camarga, Francia, tras el primer brote de 2000, se produjeron nuevos brotes en 2003, 2004 y 2006, y los virus aislados parecen pertenecer a un mismo tipo genético, que posiblemente siguió circulando en la zona desde 2000 o antes. En Marruecos se produjo un brote en 2003 en caballos, semejante al producido en 1996, y por un virus genéticamente similar. Por otro lado, el territorio afectado es más extenso que en la oleada anterior. Además, el número de casos de enfermedad es mayor. Excepcionalmente graves, con mortalidades inusualmente altas en humanos, fueron las epidemias con carácter de “ciclo urbano” ocurridas en Bucarest en 1996 (alrededor de 1000 casos humanos, 396 graves, 17 muertes), en Volgogrado, 1999 (unos 1000 casos humanos, 40 muertes) y en Israel 1998-99 (unos 400 casos humanos, 35 muertes).

Sin embargo, la mayor epidemia por VNO de la historia se ha producido en Norteamérica, donde el virus apareció en Nueva York de una forma inesperada y aún no bien explicada, en 1999, y desde entonces no ha parado de extenderse por todo el nuevo continente (Revisiones: (29, 36)) . En Estados Unidos ha producido hasta hoy alrededor de 28.000 casos de enfermedad en humanos, de ellos más de 1000 mortales. El VNO ya es considerado endémico en Norteamérica, tras su continuada circulación durante ocho temporadas seguidas, y en su avance hacia el sur ha producido casos esporádicos de enfermedad en Centroamérica y el Caribe. En América del Sur el virus ha pasado esencialmente desapercibido, salvo un brote en caballos en Argentina en 2006 (46). La razón por la cual el VNO circula con tan gran intensidad en Norteamérica, comparado con otras regiones del planeta, no tiene de momento explicación.

¿Cuál es la incidencia de VNO en España? Nuestro país se encuentra en situación de riesgo de padecer brotes de VNO, tanto por ser un importante paso natural de aves migratorias entre Europa y África, como por su proximidad con zonas de Francia, Portugal y Marruecos, donde se han producido casos de enfermedad por VNO recientemente. Sin embargo, hasta hace muy poco tiempo, los únicos estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad en España consistían básicamente en dos encuestas seroepidemiológicas en poblaciones humanas realizadas en los años 70 y 80, que evidenciaban altas seroprevalencias frente a flavivirus, posiblemente VNO (no es posible afirmarlo por la falta de especificidad de las técnicas empleadas), en algunas poblaciones del Noroeste de la Península y del Delta del Ebro (47, 48). Los siguientes estudios se han hecho ya en la década actual, utilizando técnicas más específicas. En 2001, dos encuestas seroepidemiológicas en el Delta del Ebro y Sevilla revelaron resultados muy similares: la seroprevalencia de anticuerpos frente a VNO en las poblaciones estudiadas era del 0.2% y del 0.6% respectivamente (49, 50). Estos bajos valores de seroprevalencia probaban sin embargo que la población había sido expuesta en cierta medida a la infección, y el primer caso –y hasta el momento el único- de enfermedad causada por VNO en humanos en España no tardó en ser diagnosticado, en 2004 (51). Por otro lado, se han emprendido estudios en aves silvestres para conocer mejor la eco-epidemiología de este virus en España. Tras una vigilancia piloto realizada en el Parque Nacional de Doñana y su entorno, analizando muestras de más de 4000 aves de 72 especies distintas, se ha estimado una prevalencia significativamente alta de anticuerpos específicos frente a VNO en algunas especies (52), singularmente en focha común (*Fulica atra*) en las que se han podido detectar seroconversiones, lo que indica circulación local del virus (53). No se ha descrito ningún caso de enfermedad por VNO en caballos, aunque la seroprevalencia frente al VNO en una población de esta especie del entorno de Doñana, examinada en 2005, se ha estimado en un 8% (54). Por otro lado, se ha logrado detectar VNO en aves silvestres del centro de la Península Ibérica, concretamente en águilas imperiales examinadas entre 2001 y 2005 (55), y la serología encontrada en estas aves corroboró este hallazgo. Más recientemente (2007) se analizaron muestras de águilas reales enfermas de la misma zona. Los resultados positivos han conducido al aislamiento por primera vez de VNO en nuestro país (56). Este nuevo aislado de VNO es genéticamente muy similar a los virus circulantes en el mediterráneo occidental (Francia, Marruecos, Italia, Portugal) identificados desde 1996.

En resumen, en los últimos 7 años ha cambiado completamente el panorama relativo al conocimiento de la epidemiología del virus de Nilo Occidental en nuestro país: de los escasos conocimientos iniciales hemos pasado a la demostración de la circulación de este virus en España, identificando ciertos hábitats donde parece estar produciéndose un ciclo rural de circulación del virus, que no obstante parece poco proclive a “desbordarse”, y alcanza con dificultades a la población humana, a juzgar por su baja seroprevalencia. No obstante, existen aún muchos aspectos no bien conocidos acerca de la eco-epidemiología de este virus en nuestro país, que se deben seguir explorando.

4.5. La fiebre-encefalitis por virus de Nilo Occidental en el siglo XXI.

En los últimos 10 años hemos asistido a una expansión sin precedentes de una enfermedad causada por un arbovirus, el VNO, que comparten los animales y el hombre. La expansión ha tenido lugar en paralelo con un aumento de la incidencia de la enfermedad en aves, caballos y humanos. Si bien en el Viejo Mundo se observaron ya signos alarmantes a finales de la última década del siglo XX, la irrupción del VNO en el Nuevo Mundo disparó todas las alarmas. Allí el virus se encontró con un vasto territorio virgen, y desencadenó una de las mayores epidemias por arbovirus conocidas hasta el momento. El VNO llegó a América para quedarse, como demuestra el hecho de que las cifras de casos humanos diagnosticados se han estabilizado desde 2004 en torno a 3.000-4.000 anuales.

Sobre la relación que guardan los fenómenos climáticos con la expansión e incremento de casos de fiebre/encefalitis por VNO, se han identificado algunos patrones climáticos que influyen en la circulación local del VNO. En primer lugar, las altas temperaturas en verano promueven la virogénesis en los vectores, así como su abundancia y competencia vectorial, lo que favorece la ocurrencia de brotes de VNO. Por ello, veranos anormalmente secos y calurosos, acompañados de inviernos suaves favorecen la circulación del VNO, mientras que inviernos extremos rompen el ciclo e interrumpen su circulación. Por ejemplo, en el sur de Rusia (región de Volgogrado) se ha comprobado como varias temporadas seguidas de veranos extremadamente calurosos acompañadas de inviernos suaves potenciaron la circulación del VNO (1997-2002), pero dos inviernos más rigurosos de lo normal interrumpieron esta circulación. El virus que había circulado hasta entonces, que pertenecía al linaje genético 1 del VNO, parece que se extinguió de la zona, dos años después, en presencia de nuevo de clima más favorable, se volvieron a detectar nuevos casos, pero esta vez de VNO perteneciente a otro linaje genético (linaje 2), probablemente como resultado de una nueva introducción del virus en la zona (31). Otros episodios epidémicos de fiebre/encefalitis por VNO han tenido lugar en escenarios con veranos anormalmente calurosos, como en Israel en 1998 (43) o en Nueva York en 1999 (57). En segundo lugar, se sabe que una prolongada sequía tras una temporada de lluvia abundante favorece el hábitat de los culícidos que actúan como vectores en la transmisión de VNO, al promover la acumulación de materia orgánica en suspensión en el agua estancada. Episodios de sequía precediendo unos meses la aparición de brotes de enfermedad por VNO han sido documentados en Estados Unidos (58). En tercer lugar, episodios de lluvias torrenciales, ciclones, riadas y desbordamientos de cauces fluviales han sido implicados en la aparición o el aumento de los brotes de enfermedad por VNO. El brote de la República Checa, en 1997, fue precedido de importantes riadas, incluyendo el desbordamiento del río Moldava, en el centro de Bohemia, mientras que unas semanas después del el paso del huracán Katrina sobre Luisiana y Mississippi se observó un incremento significativo de casos de enfermedad neuroinvasiva por VNO en la zona afectada (59).

Significativamente, todas las circunstancias climáticas favorables a la ocurrencia de brotes de enfermedad por VNO, mencionadas en el párrafo anterior (veranos extremadamente calurosos, inviernos suaves, sequías, riadas, huracanes, lluvias torrenciales) tienden a aumentar en frecuencia e intensidad según las predicciones de cambio climático ya expuestas en el apartado 2.5 de este capítulo, y que se recogen en la tabla 2. Todo ello no hace sino confirmar que la fiebre/encefalitis por VNO continuará su avance en el siglo XXI.

5. CONCLUSIONES

Algunas arbovirosis animales, como la lengua azul y la fiebre/encefalitis por virus de Nilo Occidental, han cobrado una importancia sin precedentes en los 10 últimos años. En este auge ha influido sin duda el cambio climático, aunque su importancia relativa respecto a otros factores ambientales (cambios en la agricultura, en los usos del territorio, etc) es difícil de estimar. Los modelos predictivos con respecto al clima en los próximos

años hacen presagiar una intensificación de las circunstancias que favorecen la actividad de estos patógenos arbovíricos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: Informe sobre gripe aviar altamente patógena H5N1. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/es/index.html Acceso: 23 de septiembre de 2008.
- (2) ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE LA SANIDAD ANIMAL. (2008) Código sanitario para los animales terrestres, 17ª Ed. OIE. Paris.
- (3) BROWN, C. (2004) Emerging zoonoses and pathogens of public health significance--an overview. Rev. Sci. Tech. 23: 435-442.
- (4) LEDERBERG, J. (1997) Infectious disease as an evolutionary paradigm. Emerg. Infect. Dis. 3: 417-423.
- (5) GURLEY, E.S., MONTGOMERY, J.M., HOSSAIN, M.J., BELL, M., AZAD, A.K., ISLAM, M.R., MOLLA M.A., CARROLL, D.S., KSIAZEK, T.G., ROTA, P.A., LOWE, L., COMER, J.A., ROLLIN, P., CZUB, M., GROLLA, A., FELDMANN, H., LUBY, S.P., WOODWARD, J.L. Y BREIMAN, R.F. (2007) Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bangladeshi community. Emerg. Infect. Dis.13: 1031–1037.
- (6) DROSTEN, C., GÜNTHER, S., PREISER, W., VAN DER WERF, S., BRODT, H.R., BECKER, S., RABENAU, H., PANNING, M., KOLESNIKOVA, L., FOUCHIER, R.A., BERGER, A., BURGUIÈRE, A.M., CINATL, J., EICKMANN, M., ESCRIOU, N., GRYWNA, K., KRAMME, S., MANUGUERRA, J.C., MÜLLER, S., RICKERTS, V., STÜRMER, M., VIETH, S., KLENK, H.D., OSTERHAUS, A.D., SCHMITZ, H. Y DOERR, H.W. (2003) Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N. Engl. J. Med. 348: 1967-1976.
- (7) WOOLHOUSE, M.E., Y GOWTAGE-SEQUERIA, S. (2005) Host range and emerging and reemerging pathogens. Emerg. Infect. Dis. 11: 1842-1847.
- (8) VAN BORM, S., THOMAS, I., HANQUET, G., LAMBRECHT, B., BOSCHMANS, M., DUPONT, G., DECAESTECKER, M., SNACKEN, R. Y VAN DEN BERG, T. (2005) Highly pathogenic H5N1 influenza virus in smuggled Thai eagles, Belgium. Emerg. Infect. Dis. 11: 702-705.
- (9) GUARNER, J., JOHNSON, B.J., PADDOCK, C.D., SHIEH, W.J., GOLDSMITH, C.S., REYNOLDS, M.G., DAMON, I.K., REGNERY, R.L., Y ZAKI, S.R.; VETERINARY MONKEYPOX VIRUS WORKING GROUP. (2004) Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs. Emerg. Infect. Dis. 10: 426-431.
- (10) REITER, P., Y SPRENGER, D. (1987) The used tire trade: a mechanism for the worldwide dispersal of container breeding mosquitoes. J. Am. Mosq. Control Assoc. 3: 494-501.
- (11) ARANDA, C., ERITJA, R., Y ROIZ, D. (2006) First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. Med. Vet. Entomol. 20: 150-152.
- (12) CHARREL, R.N., DE LAMBALLERIE, X. (2003) Arenaviruses other than Lassa virus. Antiviral Res. 57: 89-100.
- (13) MACKENZIE, J.S., GUBLER, D.J., Y PETERSEN, L.R. (2004) Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. Nat. Med. 10: S98-109.
- (14) MARTIN, V., CHEVALIER, V., CECCATO, P., ANYAMBA, A., DE SIMONE, L., LUBROTH, J., DE LA ROCQUE, S. Y DOMENECH, J. (2008) The impact of climate change on the epidemiology and control of Rift Valley fever. Rev. Sci. Tech. 27: 413-426.

- (15) MAKOSCHEY, B., VAN GELDER, P.T., KEIJSERS, V., GOOVAERTS, D. (2001) Bovine viral diarrhoea virus antigen in foetal calf serum batches and consequences of such contamination for vaccine production. *Biologicals*. 31: 203-208.
- (16) INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE - IPCC (2001a). Climate change 2001: The scientific basis, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- (17) INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE - IPCC (2001b). Climate change 2001: Impacts, adaptation and vulnerability, IPCC WGII report, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- (18) CHRISTENSEN, JH (2005) Prediction of Regional scenarios and uncertainties for defining European climate change risks and effects. PRUDENCE EVK2-CT2001-00132. Informe final disponible en <http://prudence.dmi.dk/>.
- (19) SCHWARTZ-CORNIL, I., MERTENS, P.P.C., CONTRERAS, V., HEMATI, B., PASCALE, F., BRÉARD, E., MELLOR, P.S., MACLACHLAN N.J. Y ZIENTARA, S. (2008). Bluetongue virus: virology, pathogenesis and immunity. *Vet. Res.* 39: 46 (DOI: 10.1051/vetres:2008023).
- (20) FERNÁNDEZ-PACHECO, P., FERNANDEZ-PINERO, J., AGÜERO, M. Y JIMÉNEZ-CLAVERO, M.A. (2008) Bluetongue virus serotype 1 in wild mouflons, Spain, 2007. *Vet. Rec.* 162: 659-660.
- (21) CAMPANO-LOPEZ, A.C., Y SÁNCHEZ-BOTIJA, C. (1958) Epizootie de fièvre catarrhale ovine en Espagne (blue tongue). *Bull. Off. Int. Epiz.* 50: 65-93.
- (22) MANSO-RIBEIRO, J., Y NORONHA, F.M.O. (1958) Fiebre catarrhale du mouton au Portugal (Blue Tongue). *Bull. Off. Int. Epizoot.* 50: 46-64.
- (23) MELLOR, P.S. Y WITTMANN, E.J. (2002) Bluetongue Virus in the Mediterranean Basin 1998-2001. *Vet. J.* 164: 20-37
- (24) SAEGERMAN, C., BERKVENS, D., Y MELLOR P.S. (2008) Bluetongue Epidemiology in the European Union. *Emerg. Inf. Dis.* 14: 539-544.
- (25) EUBTNET Bluetongue epidemiological situation in EU member states and third countries. Period 1st May 2007 – 30th September 2008. (<http://eubtnet.izs.it/btnet/reports/EpidemiologicalSituation.html>) Acceso: 29 de Septiembre de 2008.
- (26) GOLDARAZENA, A., ROMÓN, P., ADURIZ, G., BALENGHIEN, T., BALDET, T., Y DELÉCOLLE, J.C. (2008) First record of *Culicoides imicola*, the main vector of bluetongue virus in Europe, in the Basque Country (northern Spain). *Vet. Rec.* 162: 820-821.
- (27) MAAN, S., MAAN, N.S., ROSS-SMITH, N., BATTEN, C.A., SHAW, A.E., ANTHONY, S.J., SAMUEL, A.R., DARPEL, K.E., VERONESI, E., OURA, C.A., SINGH, K.P., NOMIKOU, K., POTGIETER, A.C., ATTOUI, H., VAN ROOIJ, E., VAN RIJN, P., DE CLERCQ, K., VANDENBUSSCHE, F., ZIENTARA, S., BRÉARD, E., SAILLEAU, C., BEER, M., HOFFMAN, B., MELLOR, P.S. Y MERTENS, P.P. (2008) Sequence analysis of bluetongue virus serotype 8 from the Netherlands 2006 and comparison to other European strains. *Virology*. 377: 308-318.
- (28) HAYES EB, SEJVAR JJ, ZAKI SR, LANCIOTTI RS, BODE AV, CAMPBELL GL (2005) Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 1174-1179.
- (29) KRAMER, L.D., STYER, L.M. Y EBEL, G.D. (2008) A global perspective on the epidemiology of West Nile virus. *Annu. Rev. Entomol.* 53: 61-81.
- (30) BAKONYI, T., IVANICS, E., ERDÉLYI, K., URSU, K., FERENCZI, E., WEISSENBOCK, H. Y NOWOTNY, N. (2006) Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 12: 618-623.

- (31) SHOPENSKAYA, T.A., FEDOROVA, M.V., ZHURAVLEV, V.I., LAZORENKO, V.V., FROLOV, A.Y., KARAN, L.S., Y PLATONOV, A.E. (2007) Detection of West Nile virus in biological material by real-time PCR. In: Proceedings of the 5th International Conference on Emerging Zoonoses, Limassol, Cyprus, November 15-18, 2007.
- (32) BAKONYI, T., HUBÁLEK, Z., RUDOLF, I. Y NOWOTNY, N. (2005) Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 225-231.
- (33) BONDRE, V.P., JADI, R.S., MISHRA, A.C., YERGOLKAR, P.N. Y ARANKALLE, V.A (2007) West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage. *J. Gen. Virol.* 88: 875-884.
- (34) LVOV, D.K., BUTENKO, A.M., GROMASHEVSKY, V.L., KOVTUNOV, A.I., PRILIPOV, A.G., KINNEY, R., ARISTOVA, V.A., DZHARKENOV, A.F., SAMOKHVALOV, E.I., SAVAGE, H.M., SHCHELKANOV, M.Y., GALKINA, I.V., DERYABIN, P.G., GUBLER, D.J., KULIKOVA, L.N., ALKHOVSKY, S.K., MOSKVINA, T.M., ZLOBINA, L.V., SADYKOVA, G.K., SHATALOV, A.G., LVOV, D.N., USACHEV, V.E. Y VORONINA, A.G. (2004) West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations. *Arch. Virol. Suppl.* 2004 (18): 85-96.
- (35) KOMAR, N., LANGEVIN, S., HINTEN, S., NEMETH, N., EDWARDS, E., HETTLER, D., DAVIS, B., BOWEN, R., BUNNING, M. (2003) Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg. Infect. Dis.* 9: 311-322.
- (36) HAYES, E.B., KOMAR, N., NASCI, R.S., MONTGOMERY, S.P., O'LEARY, D.R., CAMPBELL, G.L. (2005). Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 1167–1173.
- (37) CASTILLO-OLIVARES, J., Y WOOD, J. (2004) West Nile virus infection of horses. *Vet. Res.* 35: 467-483.
- (38) BANET-NOACH, C., SIMANOV, L. Y MALKINSON, M. (2003) Direct (non-vector) transmission of West Nile virus in geese. *Avian Pathol.* 32: 489-494.
- (39) DAWSON, J.R., STONE, W.B., EBEL, G.D., YOUNG, D.S., GALINSKI, D.S., PENSABENE, J.P., FRANKE, M.A., EIDSON, M. Y KRAMER, L.D. (2007) Crow deaths caused by West Nile virus during winter. *Emerg. Infect. Dis.* 13:1912-1914.
- (40) MALKINSON, M., BANET, C., WEISMAN, Y., POKAMUNSKI, S., KING, R., DROUET, M.T., Y DEUBEL, V. (2002) Introduction of West Nile virus in the Middle East by migrating white storks. *Emerg. Infect. Dis.* 8: 392-397.
- (41) CHARREL, R.N., BRAULT, A.C., GALLIAN, P., LEMASSON, J.J., MURGUE, B., MURRI, S., PASTORINO, B., ZELLER, H., DE CHESSE, R., DE MICCO, P. Y DE LAMBALLERIE, X. (2003) Evolutionary relationship between Old World West Nile virus strains. Evidence for viral gene flow between Africa, the Middle East, and Europe. *Virology.* 315: 381-388.
- (42) JOURDAIN, E., GAUTHIER-CLERC, M., BICOUT, D.J. Y SABATIER, P. (2007). Bird migration routes and risk for pathogen dispersion into western Mediterranean wetlands. *Emerg. Infect. Dis.* 13: 365-372.
- (43) PAZ, S. (2006) The West Nile Virus outbreak in Israel (2000) from a new perspective: the regional impact of climate change. *Int. J. Environ. Health Res.* 16: 1-13.
- (44) MURGUE, B., MURRI, S., TRIKI, H., DEUBEL, V. Y ZELLER, H.G. (2001) West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 951: 117-126.
- (45) HUBÁLEK Z, HALOUZKA J. (1999) West Nile fever--a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 5: 643-650.

- (46) MORALES, M.A., BARRANDEGUY, M., FABBRI, C., GARCIA, J.B., VISSANI, A., TRONO, K., GUTIERREZ, G., PIGRETTI, S., MENCHACA, H., GARRIDO, N., TAYLOR, N., FERNANDEZ, F., LEVIS, S. Y ENRÍA, D. (2006) West Nile virus isolation from equines in Argentina, 2006. *Emerg. Infect. Dis.* 12: 1559–1561.
- (47) GONZÁLEZ, M.T. Y FILIPE, A.R. (1977). Antibodies to Arboviruses in Northwestern Spain. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26: 792-797.
- (48) LOZANO, A., Y FILIPE, A.R. (1998). Antibodies against the West Nile virus and other arthropod-transmitted viruses in the Ebro Delta region. *Rev. Esp. Salud Pública.* 72: 245-250.
- (49) BOFILL, D., DOMINGO, C., CARDEÑOSA, N., ZARAGOZA, J., DE ORY, F., MINGUELL, S., SÁNCHEZ-SECO, M.P., DOMÍNGUEZ, A. Y TENORIO, A. (2006). Human West Nile virus infection, Catalonia, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 12: 1163-1164.
- (50) BERNABEU-WITTEL, M., RUIZ-PÉREZ, M., DEL TORO, M.D., AZNAR, J., MUNIAIN, A., DE ORY, F., DOMINGO, C. Y PACHÓN, J. (2007). West Nile virus past infections in the general population of Southern Spain. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 25: 561-565.
- (51) KAPTOUL, D., VILADRICH, P.F., DOMINGO, C., NIUBÓ, J., MARTÍNEZ-YÉLAMOS, S., DE ORY, F. Y TENORIO, A. (2007). West Nile virus in Spain: report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 39: 70-71.
- (52) FIGUEROLA, J. JIMÉNEZ-CLAVERO, M.A., LÓPEZ, G., RUBIO, C. SORIGUER, R. GOMEZ-TEJEDOR, C. Y TENORIO, A. (2008). Size matters: West Nile virus neutralizing antibodies in resident and migratory birds in Spain. *Vet Microbiol.* 132: 39-46.
- (53) FIGUEROLA, J., SORIGUER, R., ROJO, G., GÓMEZ-TEJEDOR, C. Y JIMENEZ-CLAVERO, M.A. (2007). Seroconversion in wild birds and local circulation of West Nile virus, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 13: 1915-1917.
- (54) JIMÉNEZ-CLAVERO, M.A., TEJEDOR, C.G., ROJO, G., SORIGUER, R., Y FIGUEROLA, J. (2007). Serosurvey of West Nile virus in equids and bovids in Spain. *Vet Rec.* 161: 212.
- (55) HÖFLE, U., BLANCO, J.M., CRESPO, E., NARANJO, V., JIMÉNEZ-CLAVERO, M.A., SANCHEZ, A., DE LA FUENTE, J. Y GORTAZAR, C. (2008). West Nile virus in the endangered Spanish imperial eagle. *Vet Microbiol.* 129: 171-178.
- (56) JIMÉNEZ-CLAVERO, M.A., SOTELO, E., FERNANDEZ-PINERO, J., LLORENTE, F., BLANCO, J.M., RODRIGUEZ-RAMOS, J., PEREZ-RAMIREZ, E. Y HÖFLE, U. (2008) West Nile virus in golden eagles, Spain, 2007. *Emerg. Infect. Dis.* 14: 1489-1491.
- (57) EPSTEIN, P.R. (2001) West Nile virus and the climate. *J. Urban Health.* 78: 367-371.
- (58) SHAMAN, J., DAY, J.F. Y STIEGLITZ, M. (2005) Drought-induced amplification and epidemic transmission of West Nile virus in southern Florida. *J. Med. Entomol.* 42: 134-141.
- (59) CAILLOUËT, K.A., MICHAELS, S.R., XIONGM X., FOPPAM I, Y WESSONM D,M. (2008) Increase in West Nile neuroinvasive disease after Hurricane Katrina. *Emerg Infect Dis.* 14: 804-807.

TABLA 1. Principales categorías de factores asociados con la emergencia y reemergencia de agentes patógenos humanos. El 75 % son zoonosis (tomado de (7))

<i>Importancia*</i>	<i>Factor</i>
1	Cambios en los usos de la tierra ó en las prácticas agrícolas
2	Cambios demográficos y sociales
3	Déficits sanitarios en la población
4	Procedimientos médicos y hospitalarios
5	Evolución de los patógenos (resistencias a antimicrobianos, p.ej.)
6	Contaminación de fuentes de alimentos o de suministros de aguas
7	Viajes internacionales
8	Déficits en los programas de salud pública
9	Comercio internacional
10	Cambio climático

*Ordenados según el número de especies de patógenos asociados a cada factor.

TABLA 2. Tendencias climáticas a largo plazo en Europa según PRUDENCE, Prediction of Regional scenarios and Uncertainties for Defining European Climate change risks and Effects (18).

<i>Parámetro</i>	<i>Tendencia</i>
Temperatura del aire	Aumento en la temperatura del aire
Temperatura invernal	Inviernos más suaves
Variación estacional	Reducción de la variación estacional
Estrés hídrico	Mayor estrés hídrico
Incendios forestales	Más incendios forestales
Temperaturas nocturnas (heladas)	Temperaturas nocturnas más altas (menos heladas).
Rachas de calor	Más días de calor extremo y rachas de calor en verano y mayor variación de año en año
Veranos muy calurosos	Mayor frecuencia en veranos particularmente calurosos
Lluvias	Lluvias: aumento en el norte y declive en el sur
Nieve	Nieve: disminución
Riadas	Riadas: más frecuentes
Vientos fuertes (huracanes/ciclones)	Mayor frecuencia de huracanes/ciclones de fuerza extrema