

---

## Editorial

# Epidemias y pandemias virales emergentes: ¿Cuál será la próxima?

El extraordinario progreso en el desarrollo de antibióticos y vacunas durante la primera mitad del siglo XX llevó a pensar que “ya había llegado el momento de cerrar el capítulo de las enfermedades infecciosas y declarar como ganada la guerra contra esas pestilencias”. Esta frase triunfalista, atribuida a William H. Stewart, Cirujano General de los Estados Unidos en el periodo 1965-1969, solo fue una ilusión del momento. Hace unos veinte años, cuando trabajaba en la Organización Mundial de la Salud en Ginebra, le oí mencionar al Premio Nobel de Medicina Joshua Lederberg que “la guerra entre los seres humanos y los microbios continúa día a día y no está claro quién será el ganador”. Cuando en 1962 yo estudiaba primer año de medicina en la Universidad del Zulia, tuve mi primera experiencia con una virosis emergente, cuando el virus de la encefalitis equina Venezolana (EEV) causó una epidemia en la Guajira (1). Quienes fueron mis primeros maestros en virología, Armando Soto Escalona y Slavia Ryder, me permitieron acompañarlos en las investigaciones que realizaban en el Instituto de Investigación Clínica para esclarecer los detalles de la epidemia (2). Eso inició mi interés profesional en la virología, que me ha ocupado por más de cincuenta años.

La comunidad médica internacional sufrió un duro despertar cuando en 1981 el síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA) fue descrito como una nueva enfermedad y en 1983-1984 un virus nuevo, el de la inmunodeficiencia adquirida tipo 1 (VIH-1) fue identificado como

su causa. Ahora nos estamos acostumbrando a oír sobre la nueva epidemia viral del año. Entonces se activan medidas de emergencia contra esa epidemia, que luego son olvidadas cuando la epidemia disminuye en intensidad o cuando se pierde el interés del público. No obstante, las epidemias y pandemias virales continúan en aumento debido a factores tales como sobrepoblación, urbanización, cambios climáticos y aumento de los viajes internacionales.

Actualmente el mundo se está movilizando para responder a la epidemia del virus Zika que asola la América Latina y el Caribe y que amenaza a los Estados Unidos (3). Crea alarma y preocupación el hecho que la infección por el virus Zika está fuertemente implicada en casos de microcefalia de niños nacidos a madres infectadas durante la gestación y en casos del síndrome de Guillaim-Barré subsiguientes a la infección. Ello ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a declarar dicha epidemia como una “emergencia de salud pública de interés internacional.” Sin embargo, la América Latina y el Caribe continúan sufriendo epidemias severas de dengue y de chikungunya que están causando un enorme costo médico, humano y económico, por lo cual estas no deben ser ignoradas u olvidadas.

Aunque las respuestas a las más recientes epidemias y pandemias virales han sido básicamente reactivas, hoy en día tenemos conocimientos y medios científicos para adoptar estrategias proactivas que nos permitan prevenir o contener los brotes epidémicos en sus inicios,

antes de que los mismos adquieran proporciones mayores.

Algunas lecciones que hemos aprendido sobre enfermedades infecciosas emergentes son las siguientes:

- a. En su mayoría, las enfermedades infecciosas emergentes son causadas por virus.
- b. Los virus involucrados pertenecen a diferentes familias virales.
- c. Con mucha frecuencia los virus circulan entre humanos de una manera silente antes de causar epidemias de importancia.
- d. Muchos de los nuevos patógenos virales de humanos se originan de virus animales y en áreas tropicales del mundo.
- e. Una vez que un nuevo virus emerge causando epidemias o pandemias, con frecuencia permanece en la población sin desaparecer.

En los últimos 14 años han ocurrido 11 epidemias o pandemias de importancia y con excepción de dos epidemias de cólera en Zimbabue y en Haití, todas las demás han sido causadas por virus. Estas incluyen epidemias de SRAG (síndrome respiratorio agudo grave; SRAG por sus siglas en inglés, “severe acute respiratory syndrome”), chikungunya, influenza porcina A-H1N1 (similar al virus que en 1918-1919 causó la “gripe española”), sarampión (en la República Popular del Congo), MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio; en inglés, “middle east respiratory syndrome”), Ébola y Zika (4). Dos de esos virus (SARG y MERS) pertenecen a la familia de los Coronavirus, que también incluye a otros virus que causan enfermedades respiratorias y que son transmitidos por las secreciones respiratorias. Mientras que el virus Zika, así como también los virus del dengue y de la fiebre amarilla, pertenecen a la familia de los Flavivirus, que son transmitidos por mosquitos, especialmente el *Aedes aegypti*. También transmitidos por mosquitos son los Alfavirus chikungunya y EEV. El virus del Ébola

pertenece a la familia de los Filovirus y se transmite entre humanos por contacto con sangre y otras secreciones contaminadas. Hay muchos otros virus con el potencial de iniciar epidemias y pandemias, todos ellos con mecanismos de transmisión propios, diferentes formas de inducir patologías, y diferente biología y epidemiología. Esa diversidad impone respuestas específicas basadas en conocimiento científico, que deben adecuarse para cada agente viral.

Los virus que causan epidemias o pandemias en la actualidad no son estrictamente virus nuevos. Los mismos han existido por muchos años en animales o incluso circulado de manera silente en poblaciones humanas (5). Aunque la epidemia de SIDA solo se identificó a principios de la década de los 80, hoy sabemos que el VIH-1 se originó por una recombinación de dos virus diferentes de la inmunodeficiencia simia que infectaron chimpancés y de estos saltaron a humanos en algún lugar del África del Oeste en la década de 1920 (6). El VIH-1 circuló entre humanos por 60 años y solo se detectó cuando se identificaron casos de SIDA en los Estados Unidos y en Europa. Tanto el virus Zika como el de la encefalitis del Oeste del Nilo fueron aislados en Uganda, en 1947 y 1937 respectivamente, en el curso de un esfuerzo sistemático global llevado a cabo por la Fundación Rockefeller para identificar virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) con potencial para causar patología en humanos (7). Asimismo, el virus chikungunya fue aislado por primera vez en 1953 durante una epidemia en Tanzania. Esos virus circularon en África por muchos años antes de que las condiciones epidemiológicas se hicieran propicias para su diseminación fuera del continente y eventual producción de pandemias. Otro ejemplo de la circulación limitada de un virus antes de causar una epidemia mayor nos lo da el virus Ébola, identificado por primera vez en 1976 en el Zaire, hoy República Democrática

del Congo, y responsable por una treintena de epidemias menores que en forma intermitente afectaron diferentes áreas remotas en el África Sub-Sahariana tropical. Sin embargo, el patrón epidemiológico del Ébola cambio cuando a finales del 2013 y hasta el 2016 la epidemia afectó zonas urbanas en el África occidental, causando casi 30.000 casos y más de 11.000 muertes, con varios casos exportados a Europa y a los Estados Unidos, dando base al temor de que la epidemia pudiese extenderse a otros países dentro y fuera de África (8). Afortunadamente, dicha epidemia parece estar bajo control, pero existen razones para pensar que volverá, quizás en algún otro lugar de África.

La mayoría de las enfermedades virales emergentes tienen como origen, o como reservorio, alguna especie animal (9). Los virus de la influenza con capacidad de producir pandemias tienen como reservorios aves, como son el caso de la influenza A-H5N1 y A-H7N9, o mamíferos, especialmente el cerdo, como es el caso de la influenza porcina A-H1N1. Los arbovirus, tales como la fiebre amarilla, el dengue, el chikungunya, el virus del Oeste del Nilo y el Zika, tienen epidemiologías muy complejas que incluyen diferentes reservorios animales y mosquitos vectores. Los ciclos enzoóticos de los arbovirus pueden contribuir a mantener la endemicidad de los mismos, como ha sido el caso del virus de la encefalitis del Oeste del Nilo, introducida por primera vez en los Estados Unidos en 1999, y que ha establecido un ciclo enzoótico en aves, causando cerca de 100 muertes al año en dicho país. Son bien conocidos los ciclos urbanos y selváticos de la fiebre amarilla, este último dificultando la eventual erradicación de la enfermedad. Por otro lado, la epidemia del dengue en la América Latina se ha mantenido e incrementado por transmisión interhumana sin la participación de un reservorio animal. Hasta ahora la epidemia de Zika en las Américas

se ha mantenido tan solo por transmisión entre humanos, pero si el virus logra establecer un reservorio animal selvático, quizás un primate, el futuro de dicha epidemia podría complicarse significativamente.

Debido a los factores que hemos discutido, no es fácil predecir cuáles serán las próximas epidemias o pandemias de origen viral, por lo que se hace necesario que nos preparemos con anticipación para cualquier eventualidad. Algo que parece más predecible es que, tarde o temprano, ocurrirá una nueva pandemia de influenza. En el siglo XX ocurrieron al menos tres pandemias: en 1918-1919 (la gripe española, que ocasionó la muerte de entre 50 y 100 millones de personas), en 1957-1959 (la influenza Asiática), y en 1968-1969 (la influenza de Hong Kong), a las cuales debemos añadir la ya mencionada pandemia de influenza porcina A-H1N1 en el 2009. Esas pandemias de influenza se superponen a los casos de influenza estacional, que de por sí causan en todo el mundo entre 250.000 y 500.000 muertes cada año. Debido a la gran variabilidad genética e inmunológica del virus de la influenza, las vacunas preventivas se preparan cada año "à la carte" dependiendo de los virus circulantes, lo cual resulta en vacunas con efectividad poco predecible. Para confrontar pandemias futuras de influenza debemos desarrollar vacunas universales que puedan proteger contra virus de influenza con diferentes perfiles inmunológicos. Esas vacunas se almacenarían para su rápida distribución en caso de una pandemia emergente de influenza.

Hay otros tres virus con potencial epidémico que me causan preocupación especial. Uno es el de la fiebre amarilla, una enfermedad del pasado que continúa causando enfermedad y muerte, especialmente en África, aunque se dispone de una vacuna altamente eficaz desarrollada en 1937. En diciembre del 2015 se detectó una epidemia de fiebre amarilla en Angola, que hasta

finales de junio del 2016 ha causado 3.137 casos probables y 345 muertes, habiéndose ya extendido la epidemia a países vecinos, especialmente a la República Democrática del Congo. El virus también ha sido exportado a la República Popular de China, siendo importante notar que la fiebre amarilla no ha causado hasta ahora epidemias importantes en Asia. Otro virus que podría darnos una sorpresa es el Coronavirus causante del MERS. Esta enfermedad, identificada por primera vez en el 2012 en la Arabia Saudita y que tiene como reservorio animal a los camellos jóvenes, ha causado más de 1700 casos humanos confirmados y más de 620 muertes. Aunque el virus del MERS es más frecuente en la Arabia Saudita, ya ha sido exportado a 27 países, incluyendo a Corea del Sur donde en mayo-julio del 2015 ocasionó una epidemia nosocomial en 15 hospitales, causando 180 casos confirmados y 36 muertes. Existe el riesgo de una diseminación global del MERS asociada a una futura peregrinación musulmana a La Meca. Finalmente, la epidemia actual de fiebre Lassa en Nigeria, causada por un Arenavirus, ha mostrado una letalidad muy alta, del 54 por ciento, habiéndose ya extendido a países vecinos. Algunos de esos

virus podrían ocasionar epidemias mayores en “suelo virgen” atacando a poblaciones que no poseen inmunidad preexistente para esos virus, como ha sido el caso del chikungunya y Zika en las Américas.

La Organización Mundial de la Salud y otras agencias nacionales e internacionales están discutiendo estrategias para desarrollar medidas preventivas, incluyendo nuevos métodos diagnósticos, drogas antivirales, y especialmente nuevas vacunas, identificándose como prioridades las siguientes enfermedades virales: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, enfermedades por Filovirus (Ébola y Marburg), Coronavirus emergentes altamente patógenos (MERS y SARG), Fiebre de Lassa, Nipah, y fiebre del valle del Rift (10). Otras virosis, tales como el Zika o el síndrome de fiebre severa con trombocitopenia, serán incorporadas a medida que aprendamos más sobre ellas. El desarrollo e implementación de esas nuevas estrategias necesitará de una intensa colaboración internacional.

*José Esparza*

## Emerging viral epidemics and pandemics: What will be the next?

The current Zika epidemic in the Americas has brought renewed attention to the constant danger of the emergence or reemergence of viruses with the potential of causing epidemics and pandemics. In the past 14 years there has been 11 major epidemics, the majority caused by viruses belonging to different families: SARS, Zika, chikungunya, H1N1 influenza, measles, Ebola and MERS. The current response to those epidemics has been essentially reactive. There is a need to harness modern science to mount proactive responses aimed at preventing or containing emerging viral epidemics where and when they start. Preventive vaccines would be critical in that proactive strategy. Intense international collaboration will be essential to respond to future viral threats.

1. **Avilán Rovira J.** El brote de encefalitis equina Venezolana al norte del Estado Zulia a fines de 1962. *Rev Venez Sanid Asist Soc* 1964; 29(3): 231-321.
2. **Ryder S.** Encefalitis equina venezolana. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad entre 1962 y 1971, en la Guajira Venezolana. *Invest Clin* 1972; 13(3): 91-141.
3. **Valero N.** Virus Zika: ¿Otro arbovirus emergente en Venezuela? *Invest Clín* 2015; 56(3): 241-242.
4. **Sands P, Mundaca-Shah C, Dzau VJ.** The neglected dimension of global security - A framework for counteracting infectious-diseases crisis. *N Eng J Med* 2016; 374(13): 1281-1287.
5. **Marston HD, Folkers GK, Morens DM, Fauci AS.** Emerging viral diseases; confronting threats with new technologies. *Sci Transl Med* 2014; 6(253):253ps10.
6. **Sharp PM, Hahn B.** The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365(1552): 2487-249.
7. **Theiler M, Downs WG.** The arthropod-borne viruses of vertebrates: An account of The Rockefeller Foundation Virus Program, 1951-1970. New Haven and London: Yale University Press. 1973.
8. **Heymann DL, Chen L, Tkemi K, Fidler DP, Tapero JW, Thomas MJ, Kenyon TA, Frenden TR, Yeh D, Nishtar S, Klache A, Olliro PL, Horby P, Torrele E, Gostin LO, Ndomondo-Siganda M, Carperter D, Rushton S, Lillywhite L, Devkota B, Koser K, Yates R, Dhillon RS, Rannan-Eliya RP.** Global health security: the wider lessons from the West African Ebola virus disease epidemic. *Lancet* 2015; 385(9980): 1884-1901.
9. **Murray KA, Preston N, Alen T, Zambrana-Torrel C, Hosseini PR, Daszak P.** Global biogeography of human infectious diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(41): 12746-12751.
10. **World Health Organization.** Blueprint for R&D preparedness and response to public health emergencies due to highly infectious pathogens. Workshop on prioritization of pathogens. Geneva, 6-8 December 2015. Disponible en: URL: <http://www.who.int/csr/research-and-development/meeting-report-prioritization.pdf>.

