

# **ENFERMEDADES INFECCIOSAS, LA HISTORIA DE LA HUMANIDAD Y LOS ACTUALES CAMBIOS CLIMATICO Y GLOBAL**

**SANTIAGO MAS-COMA**

**Director**

**Unitat de Parasitologia Sanitaria**

**Centro Colaborador de la OMS SPA-37 sobre Fascioliasis y sus Vectores**

**Centro de Referencia de FAO/Naciones Unidas para Parasitología**

**Departament de "Farmàcia, Tecnologia Farmaceùtica i Parasitologia"**

**Facultat de Farmàcia, Universitat de València**

**Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot, Espanya**

## **INTRODUCCION**

Los agentes causales de las enfermedades infecciosas se agrupan tradicionalmente en, por un lado, organismos procariotas microscópicos como los virus, bacterias y rickettsias, y, por otro lado, organismos eucariotas que incluyen los protozoos unicelulares microscópicos y los helmintos y artrópodos metazoos en su inmensa mayoría macroscópicos. Hay ciertos hongos parásitos que también causan enfermedades en humanos y animales, pero se diferencian pronunciadamente por ser organismos de características vegetales.

Todos los agentes infecciosos antes enumerados se caracterizan además por ser organismos de índole claramente "r" dentro del continuo "r/K" que analiza y permite comparar las estrategias eto-ecológicas de los diferentes organismos. Propuesto por Cole en 1954 (1) y recogido por MacArthur y Wilson en 1967 (2), el modelo de selección r y K marcó en su día una innovación trascendental para la comprensión de las estrategias adaptativas y de los mecanismos de regulación de las poblaciones, entendiéndose por estrategia el conjunto de acciones llevadas a cabo por una población como respuesta a las características del hábitat, esto es, a un conjunto de factores de un medio más o menos estable o variable. El modelo r-K ha pasado por un sinfín de vicisitudes, desde su ensalzamiento y hasta su rechazo, tal y como aluden Mas-Coma et al. (1987) (3) en su revisión del concepto de selección r y K, los

parámetros  $r$  y  $K$ , el modelo teórico, la dicotomía  $r/K$ , el continuo  $r-K$ , y sus aplicaciones al parasitismo. De un modo general cabe concluir que hoy en día el modelo  $r-K$  parece admitirse si bien únicamente con connotaciones meramente demográficas (4).

De acuerdo con dicha dicotomía, cabe resumir los aspectos extremos en el continuo  $r-K$  del siguiente modo (3,5,6):

- Selección  $r$ : Medio: variable y/o impredecible, incierto, heterogéneo, contrastado, apremiante. Fecundidad instantánea: elevada. Desarrollo: rápido. Esperanza de vida a la edad de la primera reproducción: baja, a menudo un año o menos. Número de reproducciones: generalmente una sola (semelparidad), siendo la reproducción precoz. Mortalidad en el estado adulto: grave. Duración de vida: baja. Talla: generalmente pequeña. Competencia: baja. Renovación de las poblaciones: rápida. Densidad: variable, inferior a  $K$ , recolonización necesaria. Fluctuaciones de las poblaciones: fuertes. Regulación de las poblaciones: independiente de la densidad, de tipo catastrófico. Tipo de selección: normalizante, barreras poco eficaces (bajo politipismo). Modo de dispersión: variable, especies móviles, vagabundas. Utilización de la energía: productividad pero despilfarro de energía.
- Selección  $K$ : Medio: estable o estacionario, más bien constante, más seguro, previsible. Fecundidad instantánea: baja, pero con desarrollo del sentido parental (en vertebrados superiores). Desarrollo: lento. Esperanza de vida a la edad de la primera reproducción: elevada, hasta varios decenios. Número de reproducciones: varias (iteroparidad), reproducción diferida. Mortalidad en estado adulto: baja. Duración de vida: larga a muy larga. Talla: habitualmente grande. Competencia: potencialmente fuerte pero codificada. Renovación de las poblaciones: lenta. Densidad: constante, próxima a  $K$ . Fluctuaciones de las poblaciones: bajas. Regulación de las poblaciones: dependiente de la densidad. Tipo de selección: diversificante, barreras eficaces (fuerte politipismo). Modo de dispersión: estabilidad en el espacio, especies sedentarias. Utilización de la energía: eficacia y estabilidad.

Consideradas estas características como definitorias de los extremos de un continuo  $r-K$ , ello permite catalogar toda especie o grupo de especies comparativamente a otra especie o grupo de especies sencillamente como más o menos  $r$  o más o menos  $K$ . Así considerado, este modelo se ha mostrado muy útil para catalogar comparativamente tanto animales unos con otros, como vegetales unos con otros, disponiéndose de una muy amplia literatura sobre el tema. En este sentido, el análisis  $r/K$  también es aplicable a los organismos infecciosos, tanto los procariontes microscópicos (7) como los parásitos protozoos y helmintos (3,8).

Al analizar las estrategias etoecológicas de los organismos infecciosos desde el punto de vista de  $r/K$ , sobresale inmediatamente su tendencia hacia  $r$ , ubicándose los microorganismos

procariotas de manera muy próxima a r y los protozoos acercándose a ellos. Así, virus y bacterias son buenos representantes del extremo r, de modo semejante a como elefantes y humanos lo son típicamente del extremo K. Por lo que respecta a los helmintos, éstos manifiestan su clara tendencia r si bien a cierta distancia de los microscópicos antes citados, evidenciando así que son bastante menos r. A su vez, dentro de los helmintos, los trematodos son los que se muestran más r, seguidos por los nematodos y finalmente por los cestodos.

Esta catalogación de los organismos infecciosos según r/K explica perfectamente los motivos por los cuales las enfermedades causadas por virus, bacterias y protozoos fueron rápidamente destacadas como susceptibles de mostrar modificaciones en prevalencias, intensidades y distribución geográfica, y dar lugar a emergencias, re-emergencias o epidemias, como consecuencia de los impactos del cambio climático. Se explica así también el que las enfermedades causadas por helmintos se excluyeran inicialmente de tener esta capacidad de respuesta a las modificaciones de los factores climáticos (7). No iba a ser sino hasta algo más tarde cuando se iba a evidenciar (9) que también las helmintiasis eran capaces de responder al cambio climático, demostrándose que la anterior falta de respuesta por parte de estas enfermedades no era sino debida a la mayor tardanza de las mismas en evidenciar sus modificaciones después de un cambio climático, fruto ello de sus ciclos biológicos más largos que los de virus, bacterias y protozoos. Simplemente, se había pasado por alto que modificaciones en las helmintiasis podían haber sido consecuencias de eventos climáticos acaecidos bastante tiempo antes, meses o varios años antes. Hoy en día se cuenta ya con varios casos demostrados de impactos del cambio climático sobre trematodiasis, cestodiasis y nematodiasis varias.

La finalidad de este escrito es no solamente aludir a los impactos de las modificaciones del medio, incluidos los actuales cambios climático y global, sobre las enfermedades infecciosas, sino también analizar como modificaciones acaecidas en el pasado a lo largo de la historia de la humanidad han venido a marcar las características de estas enfermedades en el presente, tanto en lo referente a distribución geográfica como en su epidemiología. Las modernas técnicas de caracterización molecular nos están permitiendo hoy en día desentrañar pieza a pieza el rompecabezas mundial resultante de las modificaciones introducidas a lo largo de la historia humana y su subsiguiente enmarañamiento a raíz de la evolución acelerada del ser humano en las últimas décadas y de la superposición del cambio climático con el cambio global en los últimos años. En la dilucidación de los muy numerosos entresijos está destacando una enfermedad concreta, la Fascioliasis, muy susceptible a los cambios climático y global, hasta el punto que el seguimiento del helminto trematodo parásito causal de la misma y de sus caracoles vectores específicos se ha convertido en un marcador inesperado pero

increiblemente eficiente para dicha labor. Y lo es hasta tal punto que bien podríamos definir este escrito como "La historia de la humanidad a través de un parásito".

Antes de adentrarse en tema procede llevar a cabo una breve síntesis de algunos conceptos, para establecer y definir el marco en que esta temática se desenvuelve.

## **EL CAMBIO CLIMATICO Y SUS EFECTOS**

Dentro de la diversidad de efectos del cambio climático, sus consecuencias sobre la salud son uno de los mayores problemas<sup>1</sup>, incluyendo modificaciones de distribución y rango de las enfermedades infecciosas, y magnitud y frecuencia de brotes epidémicos. Los efectos del cambio climático sobre los organismos se dan sobre: (i) fisiología, metabolismo y tasas de desarrollo; (ii) distribución; (iii) temporalidad del ciclo biológico o sus fases; y (iv) adaptación, especialmente en organismos "estrategas r" (10).

### **VARIABLES CLIMÁTICAS QUE AFECTAN LA TRANSMISIÓN Y DISEMINACIÓN DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

No se pueden hacer generalizaciones sobre efectos del cambio climático en las enfermedades infecciosas. La heterogeneidad de ciclos en los agentes patógenos incluye estrategias completamente antagonistas. Determinados cambios climáticas pueden originar modificaciones en enfermedades infecciosas con direcciones opuestas incluso en una misma área, aumentando la transmisión y distribución geográfica de un agente infeccioso pero reduciendo las de otro. Además, la modificación de un factor climático puede inducir un incremento de transmisión a determinado nivel pero lo opuesto a otro nivel del ciclo del patógeno, de modo que efectos contrapuestos pueden dar lugar a ningún o casi ningún cambio en la transmisión (9,11,12).

Los cambios climáticos no se muestran uniformes espacialmente. Así, el cambio climático puede influenciar una misma enfermedad en diferentes direcciones o grados dependiendo del área geográfica. Cabe destacar que las áreas más afectables son aquellas próximas a los extremos de la distribución geográfica de una enfermedad (zonas de borde, áreas de altitud) (9,11,12).

La temperatura incrementa la tasa de desarrollo de los parásitos. Niveles de infección y dinámicas de los sistemas parasitarios están sujetos a incrementos de temperatura. Desde la perspectiva del hospedador, si florecen antes y por más tiempo debido a temperaturas

mayores a largo plazo, ello resultará en la producción de más individuos jóvenes susceptibles y conducirá a un aumento de la transmisión. Desde la perspectiva del patógeno, un incremento en duración y media de temperatura llevará a la ampliación de la ventana de transmisión y tasa de desarrollo de los estadios infectantes, aumentando la transmisión. Como consecuencia, el calentamiento global originará mayores niveles de enfermedad (12).

Modificaciones de precipitación y pluviometría pueden dar lugar a condiciones locales más húmedas o secas, influenciando el rango de supervivencia, estacionalidad y viabilidad de muchos estadios de vida libre de los patógenos, pero también de aquellos dentro de caracoles e insectos vectores e incluso pequeños vertebrados, tanto exotermos como endotermos. La nubosidad y la polución aérea interactúan con la radiación solar, más o menos dañina para los estadios exógenos de los agentes infecciosos, pero que puede jugar un papel opuesto en vectores como sucede en el caso de caracoles vectores como Planorbidos y Lymnaeidos, que se alimentan preferentemente de algas dulceacuícolas (11).

Además, las influencias de cada una de estas variables climáticas en las enfermedades infecciosas no puede ser analizada independientemente, debido a efectos de interacción. Las interacciones entre temperatura y variables climáticas relacionadas con el agua dará lugar a cambios en los ciclos de glaciación-deshielo, modificaciones de las colecciones de agua, o cambios de la velocidad del agua, de manera que las sequías e inundaciones aumentarán en frecuencia. Cada vez se detectan más efectos climáticos en cascada.

## **Temperatura y Calentamiento Global**

El hecho de que las anomalías en la temperatura global media se hayan incrementado en los últimos 80 años con un aumento consistente y más rápido a lo largo de los últimos 25 años es ya una evidencia irrefutable (13). La superficie de la tierra es un lugar más cálido con temperaturas máximas de verano más altas, estaciones estivales más largas y un menor número de días fríos. Un patrón observado comúnmente en los records de temperatura a largo plazo (14) lo constituye el gradual incremento de las temperaturas medias a lo largo de los últimos 40 años, si bien con un más marcado aumento en primavera desde 1989 y en invierno desde 1988 (15).

Los modelos climáticos actualmente disponibles predicen que las temperaturas de la atmosfera y de la superficie del mar van a subir unos pocos grados a lo largo de las próximas décadas, a un nivel global desde el Artico hasta el Antártico (16,17). Una característica importante del calentamiento global es su ostensible heterogeneidad tanto en el espacio como en el tiempo. Como una regla general, las temperaturas son mayores, en promedio, y menos

variables temporalmente, tanto diariamente como estacionalmente, en latitudes bajas que en latitudes altas. La magnitud del incremento de temperatura variará de una región geográfica a la otra, y en determinadas áreas no habrá ningún cambio o incluso podrá darse un descenso. Por ejemplo, los incrementos de temperatura en regiones continentales de elevada latitud son mayores que los que se dan en regiones costeras y tropicales. Algunas áreas muestran que fueron más frías durante partes del último siglo, mientras que otras se hicieron más calurosas a velocidades mayores que las medias, en latitudes tan diferentes como en África (18) y la Antártida (19). Mientras tanto, la temperatura invernal mundial se predice que va a aumentar más pronunciadamente que la del verano (20,21).

Los cambios climáticos estacionales afectan a un amplio abanico de sistemas biológicos, incrementando la duración de la reproducción estacional, de manera que muchos organismos se reproducen antes y durante más tiempo que lo que lo hacían antes en un mismo lugar (22). Las estaciones veraniegas más calurosas son equivalentes a un desplazamiento de las condiciones climáticas medias a latitudes superiores y a altitudes mayores. Así, cabe esperar que observemos como los organismos expanden su distribución quizás con un retroceso en latitudes y altitudes menores. Algunos meta-análisis de los datos disponibles confirman un desplazamiento en el rango distribucional de especies relacionado con la temperatura (23).

El calentamiento global puede afectar a los biota mundiales y al funcionamiento de los ecosistemas en varios modos indirectos. Evidencias recientes indican que unas condiciones más calurosas pueden alterar la distribución geográfica de las enfermedades infecciosas y de sus vectores e incluir la emergencia de patógenos previamente considerados sin importancia (24-28), con consecuencias drásticas para sus hospedadores. A escala local, unas temperaturas más elevadas pueden también impactar sobre las tasas de desarrollo y el éxito de transmisión de los agentes patógenos, conduciendo a mayores abundancias locales de los mismos (29,30). En lo que se refiere a la relación entre los parásitos y el clima, por ejemplo, la temperatura se ha mostrado siempre como un factor crucial y así ha sido tradicionalmente el foco de un gran número de estudios.

En el caso de los helmintos, por ejemplo, la tasa de desarrollo aumenta con la temperatura y si bien los estudios de laboratorio indican que esto es lineal, algunos estudios recientes sugieren que puede no serlo y tener un importante impacto sobre la tasa de reproducción básica del parásito  $R_0$ . Los niveles de parasitismo y la dinámica de los sistemas helmintianos están sujetos al impacto de las condiciones ambientales de manera que incrementos de temperatura a largo plazo aumentarán la fuerza de la infección y la  $R_0$ . ¿Cómo afectará un aumento de la estacionalidad a los sistemas helminto-hospedador? En general, si los hospedadores se reproducen antes y durante más tiempo ello dará lugar a la producción de un mayor número de jóvenes individuos y ello conducirá a un incremento de la transmisión.

Desde el punto de vista del helminto, el aumento de la duración y temperatura media de la estación estival llevará a una ampliación de la ventana de transmisión y de la tasa de desarrollo de los estadios infectantes resultando en un aumento de la transmisión y de la  $R_0$  del helminto (31). Estos argumentos llevaron a predecir que el calentamiento global conducirá a niveles aumentados de parasitismo por helmintos. No obstante, el nivel observable de parasitismo en la población hospedadora será una consecuencia de cómo el parasitismo es regulado, esto es, con diferencias según se trate de sistemas helminto-hospedador con escasa inmunidad adquirida o de sistemas regulados por inmunidad adquirida. El mejor tipo de sistema helminto-hospedador para la investigación de cómo el cambio climático puede afectar la intensidad del helminto debe ser uno a elevadas latitudes o a través de altitudes variables donde cabe esperar que los efectos del cambio climático sobre la estacionalidad sean mayores y donde podamos examinar cómo los patrones de infección varían (32).

### **Variables climáticas relacionadas con el agua**

Además de la temperatura, las variables climáticas relacionadas con el agua se encuentran entre aquellas que más afectan la transmisión y la distribución de los agentes patógenos. Modificaciones en las proporciones de precipitación y cambios de pluviometría pueden alterar la humedad dando lugar a condiciones más húmedas o más secas en áreas concretas. Situaciones de desecación o incrementos de incendios en ecosistemas secos especialmente propicios, como por ejemplo en Australia, países mediterráneos del Sur de Europa, o California, son fenómenos que afectan negativamente a la transmisión de ciertos agentes infecciosos en dichos medios. Estos factores climáticos influyen muy pronunciadamente sobre la tasa de supervivencia, estacionalidad de los estadios evolutivos de los agentes patógenos que se desarrollan en el medio externo, pero también los que se desarrollan dentro de los invertebrados vectores, tanto artrópodos insectos y garrapatas como moluscos caracoles, sin descontar tampoco a pequeños vertebrados muy susceptibles a sequías, y por tanto, homeotermos o endotermos (organismos capaces de regular su temperatura corporal) como a poiquilotermos o exotermos (organismos que no regulan su temperatura y el interior de su cuerpo donde se desarrolla el agente patógeno está a la misma temperatura que el medio externo en el que viven). En determinadas enfermedades en zonas concretas, como sucede con la malaria en África, los cambios en la transmisión de la enfermedad tienen más que ver con modificaciones en el patrón de precipitaciones que no con cambios de temperaturas (33).

Adicionalmente, las interacciones entre temperatura y las antes citadas variables relacionadas con el agua habrán de ser muy importantes en la modificación de determinados medioambientes, como por ejemplo debido a consecuencias de ambos en los ciclos de heladas y deshielos. modificaciones de los cuerpos de agua, o cambios en la velocidad del agua. Hay un acuerdo internacional en aceptar las predicciones generadas por ordenador que indican que paralelamente a un aumento de 1,4-5,8 °C en la temperatura global media, las sequías, inundaciones y aguas de escorrentía incrementarán en frecuencia y el nivel del mar puede llegar a subir en unos 11-77 cm en el año 2100 (14,34). Estos son los dos componentes de alteración del clima: primero un incremento de las temperaturas medias y segundo un aumento de los fenómenos ambientales extremos, incluyendo mayor frecuencia de tormentas y situaciones de temperatura y precipitación extremas y consiguientemente inundaciones (35). El clima puede jugar un importante papel en la sincronización de epidemias de enfermedades a lo ancho de amplias zonas. La extensión de esta sincronización entre poblaciones dependerá de la correlación de estos eventos climáticos entre localidades y esta correlación pasar a aumentar con incrementada frecuencia de eventos extremos a gran escala (36).

Otro efecto de gran impacto sobre las enfermedades infecciosas habrá de ser la fragmentación de hábitat, por ejemplo como consecuencia de incrementos de sequía causados por precipitación decreciente en áreas concretas. El agua dulce pasará a estar disponible en un número reducido de lugares donde humanos y animales van a tener que ineludiblemente concentrarse. La transmisión de la Schistosomiasis en oasis del Sahara cuyas aguas derivan de pozas profundas y resurgencias vauculianas, como en Tunisia (37), y los focos de transmisión de Fascioliasis humana aislados en localidades concretas relacionadas con la existencia de cuerpos de agua resultantes de eflorescencias superficiales en el Altiplano Norte Boliviano (38), son buenos ejemplos.

La altitud es un aspecto muy importante a considerar, ya que es evidente que estos cambios van a ser muy diferentes en las planicies a baja altitud que en las tierras altas montañosas. Los cambios climáticos en altitud pueden impactar sobre las enfermedades infecciosas que han seguido los movimientos tradicionales de humanos y animales durante siglos, como en el caso de la trashumancia, esto es, la migración estacional del ganado, así como los pueblos que tienden a la misma, entre las tierras bajas y las montañas adyacentes, de una manera parecida a como la fragmentación de hábitat lo ha hecho en la Schistosomiasis modificando las transmigraciones nomádicas tradicionales.

Otro ejemplo lo constituye la evapotranspiración, que es mayor en áreas de altitud y lleva a la reducción de tanto (i) la existencia de cuerpos de agua temporales originados a partir de las lluvias como (ii) la humedad a nivel de la superficie del suelo (38). Los cuerpos de agua temporales son necesarios para las poblaciones de insectos vectores que presentan estadios



larvarios acuáticos en sus ciclos, como los mosquitos, pero evidentemente también para las especies de caracoles dulceaquícolas, estableciendo dinámicas estacionales que a su vez se reflejan en la estacionalidad que demuestra la epidemiología de las enfermedades infecciosas de transmisión vectorial. La humedad a nivel de superficie del suelo tiene que ser la apropiada para mantener la viabilidad de las fases de vida libre de los agentes patógenos.

### **Otras variables climáticas, su interacción y efectos**

Entre las restantes variables climáticas, cabe resaltar aquellas relacionadas con la iluminación solar. La radiación, tanto de fuentes naturales (luz solar directa) como artificial (radiación Gamma y ultravioleta), es más o menos dañina para los estadios de vida libre de los agentes patógenos. Sin embargo, la luz solar directa puede también llegar a ser crucial para determinados vectores de enfermedades infecciosas tales como caracoles dulceaquícolas de las familias Planorbidae y Lymnaeidae que se alimentan preferentemente de algas cianofíceas que crecen en el agua dulce.

Los cambios en la nubosidad y de la polución atmosférica están relacionadas con la radiación natural, modificando los rangos diarios e intensidades de la iluminación solar. Determinados estudios han demostrado que este factor es incluso capaz de modificar la dinámica poblacional de pequeños mamíferos (39), tal y como sucede con los roedores arvicolininos que actúan de transmisores, hospedadores intermediarios o reservorios de agentes infecciosos de interés zoonótico (algunas virosis, alveococcosis, etc.).

La heterogeneidad de los cambios climáticos en el espacio y en el tiempo, la interacción entre diferentes variables climáticas, y los efectos de estas interacciones resultan bien visibles en áreas extremas. Mientras la Península Antártica se muestra como la región con un más rápido incremento de temperatura del mundo, en áreas de la costa antártica libres de hielo ha tenido lugar un descenso de 0,7° C en la temperatura aérea superficial media estacional por década desde 1986 hasta 1999. Esta tendencia de enfriamiento demostró estar significativamente correlacionado con un descenso de los vientos (velocidad media del viento estacional) y con un aumento de condiciones de cielo despejado, a su vez asociado con un descenso de la nubosidad y un aumento de la radiación solar estacional media. Como consecuencia cambiaron pronunciadamente las características hidrológicas locales, incluyendo un descenso de los índices de humedad del suelo (humedad relativa y precipitación) y de las aguas de escorrentía al suelo, torrentes y lagos del deshielo de glaciares debido a los cambios en la temperatura del verano y la radiación solar. Esta combinación de cambio climático impactó significativamente en las propiedades del

ecosistema y en la diversidad y abundancia de las comunidades de invertebrados habitantes en la zona (19).

## **EL CAMBIO GLOBAL Y SUS EFECTOS**

El amplio término de "cambio global" incluye todo tipo de modificaciones del medio ambiente (40-42), si bien en los tiempos recientes se dá la tendencia de diferenciar entre cambio climático y cambio global. Este último ha pasado a referirse a las modificaciones antropogénicas de los factores bióticos y abióticos del medio. A su vez este término de "cambio global" tampoco debe confundirse con el cada vez más vulgarizado término de globalización (43,44), que tiene más que ver con el hecho de que el mundo cada vez lo vislumbremos progresivamente como más pequeño como consecuencia de las facilidades de transporte e incremento de viajes de grandes distancias intercontinentales, además de la rapidez de las interconexiones vía internet y lo que ello implica de movimientos de seres vivos y productos de todo tipo, desde por ejemplo alimentos y bebidas hasta productos financieros pasando por una amplísima y heterogénea variedad de intercambios comerciales o de algún otro tipo.

Hoy disponemos ya de una amplia bibliografía incluyendo análisis varios sobre factores del cambio global y su papel como conductores de modificaciones en las enfermedades infecciosas (45-60).

Dentro del término de "cambio global" y con finalidad simplificadora, podemos distinguir entre factores relacionados con modificaciones introducidas por el hombre en un medio concreto, por un lado, y los factores relacionados con los movimientos de personas, animales y productos, por el otro. Formando parte de las modificaciones antropogénicas del medio cabe enumerar una larga lista de situaciones que han venido a demostrar su capacidad de influenciar sobre las enfermedades infecciosas: modificaciones en el uso del terreno, construcción de presas y embalses, construcción de zonas de irrigación, canalizaciones y redes acuíferas, agricultura y plantaciones de vegetales, deforestación, urbanización (60), construcción de viales y carreteras. Entre las relacionadas con los movimientos de personas, animales y productos, cabe citar los más impactantes sobre las enfermedades infecciosas: el transporte de personas vía aérea (61,62), marítima y por carretera (63), relacionado a su vez con fenómenos como los diferentes tipos de viajeros como los profesionales de trabajo, los turistas (y estrategias de turismo en general), los migrantes esencialmente emigrantes desde países endémicos e inmigrantes en países no endémicos (64), los trabajadores expatriados, el personal militar y de organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, el personal

sanitario de ayuda, los misioneros religiosos, los refugiados de castástrofes y conflictos de varios tipos, etc. (65,66); pero además también la importación y exportación de ganado (67), aves y mascotas desde animales de compañía hasta transporte ilegal de especies más o menos exóticas (68,69), y asimismo el transporte de productos alimenticios como carne y cueros (70), pescado (71) o vegetales (72,73) y de vegetales ornamentales vivos, amén de cualquier tipo de envíos que puedan representar posibilidad de transporte pasivo de agentes patógenos o de sus invertebrados vectores (74). A todo ello cabe añadir otros fenómenos que influyen más o menos indirectamente en los antes citados, como la inestabilidad en el mundo en vías de desarrollo que desemboca en emigraciones masivas y a situaciones de refugiados, las crisis económicas profundas que pueden llegar a devastar un sistema insuficientemente anclado de higiene pública, así como también cambios socio-demográficos que entrañen situaciones favorables para la transmisión de algunas enfermedades como sucede en zonas hacinadas en las periferias de las grandes urbes.

## **EL PROBLEMA DE LA SUPERPOSICION DE LOS CAMBIOS CLIMATICO Y GLOBAL**

Desgraciadamente, el impacto del cambio climático se suele superponer al impacto del cambio global sobre una enfermedad infecciosa en un lugar determinado en mayor o menor grado, hasta tal punto que resulta en general muy difícil y a veces incluso imposible dilucidar que proporción de la modificación detectada en la enfermedad es debida al cambio climático y cual al cambio global.

En ciertos casos, los efectos de cambio climático y de cambio global pueden jugar en un mismo sentido y así sinergizarse e incrementar la influencia modificante. Pero en otras ocasiones, los efectos de ambos cambios pueden resultar contrarios y uno minimizar o incluso contrarrestar totalmente al otro. En algunas situaciones, ambos impactos influyen en el mismo sentido, como por ejemplo en el de facilitar la transmisión de la enfermedad y por tanto incrementar el riesgo de infección humana y animal, pero los respectivos efectos se detectan separadamente, como sucede en el caso de enfermedades de transmisión estacional, esto es, un cambio afectando en una estación y el otro afectando en otra estación del año (75).

En el pasado, cuando el cambio climático aún no se dejaba sentir, fueron muchas las descripciones de situaciones de emergencia, re-emergencia o epidemias de enfermedades infecciosas en las que los factores responsables resultaban ser modificaciones del medio que entrañaron la facilitación, introducción, instalación, adaptación, eclosión, multiplicación o rápida expansión de los agentes patógenos y/o de sus especies vectoras (52).

## LAS ENFERMEDADES DESATENDIDAS

Son muchas las enfermedades infecciosas que en el pasado tuvieron gran relevancia por sus impactos en la humanidad en diferentes momentos. Varias de ellas han dejado ya de ser los azotes que llegaron a ser, como la viruela, la peste, el sarampión, la varicela, el tifus, la difteria o el cólera gracias a la irrupción de medicamentos o vacunas de alta eficacia, si bien alguno como el cólera están volviendo a plantear serios problemas de salud localizados como actualmente en Haití o Yemen, y el sarampión que está mostrando algunos focos de re-emergencia.

En la situación actual, la Organización Mundial de la Salud focaliza sus mayores esfuerzos en dos ejes, por una lado la lucha contra las tres grandes que incluye malaria, tuberculosis y SIDA, y por otro lado la lucha contra las denominadas enfermedades tropicales desatendidas (del inglés "Neglected Tropical Diseases", frecuentemente abreviadas como NTDs). Esta terminología hace referencia a enfermedades a las que tradicionalmente se les confirió poca atención en los países desarrollados durante muchas décadas debido a que se trataba de enfermedades en su mayoría circunscritas a países en vías de desarrollo y en zonas depauperadas en donde la población por lo general no cuenta con una capacidad de adquisición mínima como para dotarse de las medidas de higiene ni de los medicamentos oportunos. Este término de "desatendidas", si bien también se ha utilizado el término de "olvidadas", ha demostrado con el tiempo su utilidad al permitir reunir dentro de un mismo grupo enfermedades infecciosas de muy diferentes características, tanto en etiología como en epidemiología. Ha sido precisamente este agrupamiento el que ha conllevado poder realizar acciones de fuerza mayores por parte de la OMS, que hubieran sido imposibles de haberse considerado cada una de estas enfermedades por separado. Es así como se ha conseguido promocionar con gran eficacia la difusión sobre la problemática planteada por estas enfermedades, que en su conjunto tienen un impacto en el subdesarrollo humano semejante al de las tres grandes antes citadas. Que estas enfermedades sean objeto de numerosas noticias e incluso de reportajes a veces muy extensos en los medios de difusión como lo son hoy en día (véase por ejemplo el amplio reportaje titulado "18 Enfermedades Olvidadas" publicado por el periódico español "El País" en [http://elpais.com/elpais/2017/04/22/planeta\\_futuro/1492875418\\_061214.html](http://elpais.com/elpais/2017/04/22/planeta_futuro/1492875418_061214.html)), era inimaginable hace algunos años. Todo ello ha permitido sensibilizar a la sociedad y también facilitar la consecución de grandes montantes económicos para la lucha contra y el control y prevención de estas enfermedades a nivel mundial, además de pasar a tenerse en cuenta para financiaciones formando parte de convocatorias de proyectos e iniciativas de

investigación tanto por equipos concretos como por redes nacionales e internacionales, amén de conseguir la involucración de políticos, gobiernos, organismos varios, organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, industria farmacéutica y muchos otros actores con un papel en el campo de la salud.

La OMS define a las enfermedades desatendidas u olvidadas como un conjunto de enfermedades infecciosas que afectan principalmente a las poblaciones más pobres y con un limitado acceso a los servicios de salud; especialmente aquellos que viven en áreas rurales remotas y en barrios marginales. La prevención y el control de estas enfermedades relacionadas con la pobreza requiere un abordaje integrado, con acciones multisectoriales, iniciativas combinadas e intervenciones costo efectivas para reducir el impacto negativo sobre la salud y el bienestar social y económico de los pueblos. Los ciclos de transmisión se perpetúan por efecto de la contaminación ambiental, y esta se ve perpetuada a su vez por las malas condiciones de vida y de higiene. Aunque en otro tiempo muy extendidas, estas enfermedades se concentran ahora en los entornos de pobreza extrema, en los tugurios urbanos y en las zonas de conflicto, y se ven favorecidas por el empobrecimiento de la población.

Así definidas, la OMS incluye en la actualidad las siguientes 18 enfermedades o grupos de enfermedades dentro de la categoría de enfermedades infecciosas tropicales desatendidas: A) dos causadas por virus (Dengue y Rabia); B) cuatro por bacterias (Tracoma, Úlcera de Buruli, Treponematosis Endémicas y Lepra); C) tres por parásitos protozoos (Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana, Enfermedad del Sueño o Tripanosomiasis Africana y Leishmaniasis); D) ocho por parásitos helmintos (Taeniasis/Cisticercosis, Dracunculiasis o Enfermedad del Gusano de Guinea, Echinococcosis/Hidatidosis, Trematodiasis de Transmisión Alimentaria, Filariasis Linfáticas, Onchocerciasis o Ceguera de los Ríos, Schistosomiasis y las Helmintiasis Transmitidas por el Suelo); y E) una por hongos incluida muy recientemente (Micetoma).

De estas, en España se encuentran también como autóctonas la Leishmaniasis causada por *Leishmania infantum*, la Echinococcosis/Hidatidosis y la Fascioliasis; la Taeniasis por *Taenia solium* parece que está desapareciendo de nuestro país, pero la Enfermedad de Chagas ha sido introducida por los muy numerosos inmigrantes desde América Latina en las últimas dos décadas y aunque los insectos Triatominos vectores específicos en su transmisión no existen en Europa, la transmisión de su agente causal vía transfusión sanguínea y también vía transplacentaria de madre a feto ya han sido descritas varias veces en España.

La OMS ya ha hecho especial referencia a la preocupación existente sobre los efectos del cambio climático sobre las poblaciones de vectores y sobre la persistencia y transmisión de las enfermedades infecciosas desatendidas en concreto, procediendo a explorar los numerosos y

variables efectos del cambio climático sobre las mismas (76,77). La OMS hace hincapié en el hecho de que este cambio puede afectar a la salud humana de diversas maneras. El cambio climático influye en los determinantes sociales y medioambientales de la salud, a saber, un aire limpio, agua potable, alimentos suficientes y una vivienda segura. Muchas de las enfermedades más mortíferas, como las diarreas, la malnutrición, la malaria y el dengue, son muy sensibles al clima y es de prever que se agravarán con el cambio climático. El Atlas de la OMS (76) transmite tres mensajes fundamentales. En primer lugar, el clima afecta a la distribución geográfica y temporal de los grandes problemas de salud y supone amenazas importantes para la seguridad sanitaria, en escalas temporales que abarcan desde horas hasta siglos. En segundo lugar, la relación entre la salud y el clima se ve afectada por muchos otros tipos de vulnerabilidad, entre ellos la fisiología y el comportamiento de las personas, las condiciones medioambientales y socioeconómicas de la población, y el alcance y la efectividad de los programas de salud. En tercer lugar, la información sobre el clima se está utilizando actualmente para proteger la salud mediante la reducción de riesgos, y la preparación y respuesta a diferentes escalas espaciales y temporales, tanto en los países ricos como en los países en desarrollo.

Así pues, dada su importancia mundial y el hecho de verse afectadas por el actual cambio climático y por el cambio global, resulta de crucial trascendencia resumir, aunque sea mínimamente, las características fundamentales de estas 18 enfermedades desatendidas destacadas por la OMS a continuación.

### **Dengue**

Es una infección vírica transmitida por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. Hay cuatro serotipos de este virus (DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4). El dengue se presenta en los climas tropicales y subtropicales de todo el planeta, sobre todo en zonas urbanas y semiurbanas. Los síntomas aparecen 3–14 días (promedio de 4–7 días) después de la picadura infectiva. Se trata de una enfermedad similar a la gripe que afecta a lactantes, niños pequeños y adultos. Los síntomas son una fiebre elevada (40 °C) acompañada de dolor de cabeza muy intenso, dolor detrás de los globos oculares, dolores musculares y articulares, náuseas, vómitos, agrandamiento de ganglios linfáticos o sarpullido. El dengue grave es una complicación potencialmente mortal porque cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o fallo orgánico. No hay tratamiento específico del dengue ni del dengue grave, pero la detección oportuna y el acceso a la asistencia médica disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%.

### **Rabia**

Se trata de una enfermedad vírica infecciosa que acaba siendo mortal en casi todos los casos una vez aparecidos los síntomas clínicos. En el 99% de los casos humanos, el virus es transmitido por perros domésticos. No obstante, la enfermedad afecta a animales tanto domésticos como salvajes y se propaga a las personas normalmente por la saliva a través de mordeduras o arañazos. Se trata de una enfermedad presente en todos los continentes excepto en la Antártida, pero más del 95% de las muertes humanas se registran en Asia o en África. Afecta principalmente a poblaciones pobres y vulnerables que viven en zonas rurales remotas. Aunque hay inmunoglobulinas y vacunas que son eficaces, las personas que las necesitan no tienen fácil acceso a ellas. En general, las muertes causadas por la rabia raramente se notifican, y los niños de 5 a 14 años son víctimas frecuentes. El coste medio de la profilaxis tras la exposición, que es de alrededor de 40 US \$ en África y 49 US \$ en Asia, regiones donde el ingreso diario medio es de 1-2 US \$ por persona, resulta extremadamente elevado para las poblaciones pobres. Cada año se administran vacunas tras una mordedura a más de 15 millones de personas en todo el mundo, previniendo así cientos de miles de muertes anuales.

### **Tracoma**

Es una enfermedad ocular que resulta de la infección por la bacteria *Chlamydia trachomatis*. Constituye un problema de salud pública en 42 países y es la causa de ceguera o incapacidad visual en 1,9 millones de personas. Hay casi 182 millones de personas que están en riesgo por vivir en zonas donde el tracoma es endémico. La ceguera causada por el tracoma es irreversible. La infección se transmite mediante el contacto personal (a través de manos, ropas o ropa de cama) y a través de moscas que han estado en contacto con secreciones oculares y nasales de personas infectadas. Cuando se producen episodios repetidos de la infección durante varios años, es posible que el borde del párpado haga frotar las pestañas contra el globo ocular, lo que provoca dolores y malestar, así como daños permanentes en la córnea.

### **Úlcera de Buruli**

Es una enfermedad crónica y debilitante causada por *Mycobacterium ulcerans*. Suele afectar a la piel, y a veces al hueso, y puede causar desfiguraciones permanentes y discapacidad a largo plazo. Al menos 33 países de clima tropical, subtropical o templado han notificado casos de úlcera de Buruli en África, América del Sur y las regiones del Pacífico Occidental. En 2015, se notificaron 2037 casos nuevos en 13 países. La mayoría de las personas afectadas son niños menores de 15 años. No hay forma de prevenir la enfermedad. *M. ulcerans* es una bacteria presente en el medio ambiente cuyo modo de transmisión al ser

humano todavía es desconocido. El diagnóstico y el tratamiento tempranos constituyen la principal estrategia para minimizar la morbilidad, los costes y evitar discapacidades de larga duración.

### **Treponematosis endémicas**

Es un grupo de infecciones crónicas causadas por bacterias espirales del género *Treponema*, entre las que se encuentran el pian, la sífilis endémica (bejel) y el mal de pinto, siendo el pian la más frecuente. La enfermedad afecta principalmente a las comunidades pobres de las regiones boscosas cálidas, húmedas y tropicales de Africa, Asia, Latinoamérica y el Pacífico. La mayoría de estas poblaciones, principalmente niños, viven en zonas aisladas, alejadas de los servicios sanitarios. La pobreza, el bajo nivel socioeconómico y la mala higiene personal facilitan la propagación del pian. La enfermedad afecta a la piel, los huesos y los cartílagos. El hombre parece ser el único reservorio, y la transmisión se hace de persona a persona. Aproximadamente un 75-80% de los afectados son menores de 15 años sin distinción de sexo, que constituyen el principal reservorio de la infección. La máxima incidencia se registra en niños de 6 a 10 años. La transmisión es de persona a persona y se produce por contacto directo entre pequeñas lesiones. La mayoría de las lesiones afectan a los miembros y contienen gran cantidad de bacterias. El periodo de incubación es de 9 a 90 días (media de 21). El pian se cura con una dosis oral única de un antibiótico barato, la azitromicina. Si no se trata, la enfermedad puede causar desfiguración y discapacidad permanentes.

### **Lepra**

Es una enfermedad crónica causada por el bacilo *Mycobacterium leprae*, cuya multiplicación es muy lenta, siendo el periodo medio de incubación de cinco años. En algunos casos los síntomas pueden aparecer en 1 año, pero también pueden tardar hasta 20 años. La enfermedad afecta principalmente a la piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias superiores y los ojos. La lepra es curable con un tratamiento multimedicamentoso. Aunque no es muy contagiosa, la lepra se transmite por gotículas nasales y orales cuando hay un contacto estrecho y frecuente con enfermos no tratados. Si no se trata, la lepra puede causar lesiones progresivas y permanentes en la piel, los nervios, las extremidades y los ojos. Según las cifras oficiales, su prevalencia mundial a finales de 2015 era de 176.176 casos, y ese mismo año se notificaron aproximadamente 211.973 nuevos casos.

### **Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana**

Se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por el protozoo



*Trypanosoma cruzi*, el parásito causante de la Enfermedad de Chagas, la mayoría de ellas en América Latina. La transmisión vectorial se produce únicamente en las Américas. Los vectores son insectos de la subfamilia Triatominae (chinchas). Inicialmente, la Enfermedad de Chagas estaba confinada a la Región de las Américas, principalmente en América Latina, pero se ha propagado a otros continentes desde entonces. La infección por *Trypanosoma cruzi* se puede curar si el tratamiento se administra al poco tiempo de producirse la infección. En la fase crónica de la enfermedad, un tratamiento antiparasitario puede solamente frenar o prevenir la progresión de la enfermedad. Hasta un 30% de los enfermos crónicos presentan alteraciones cardíacas y hasta un 10% padecen alteraciones digestivas, neurológicas o combinadas. Todas estas manifestaciones pueden requerir un tratamiento específico. El control vectorial es el método más útil para prevenir la Enfermedad de Chagas en América Latina. El cribado de la sangre es decisivo para prevenir la infección mediante las transfusiones sanguíneas y el trasplante de órganos. El diagnóstico de la infección en las embarazadas, sus recién nacidos y los hermanos es esencial.

### **Enfermedad del Sueño o Tripanosomiasis Africana**

Los parásitos que la causan son dos subespecies de protozoos pertenecientes al género *Trypanosoma*: *Trypanosoma brucei gambiense* y *T. b. rhodesiense*. Se transmiten al ser humano por la picadura de la mosca tsé-tsé (dípteros del género *Glossina*) infectada a partir de otras personas o animales infectados. La Enfermedad del Sueño se presenta en 36 países del África subsahariana donde existen las moscas tsé-tsé. Las personas que están más expuestas al contacto con estas moscas, y por consiguiente a contraer la enfermedad, son los habitantes de zonas rurales que se dedican a la agricultura, la pesca, la ganadería o la caza. Esta enfermedad adopta formas clínicas diferentes dependiendo de la subespecie que la provoca, representando *T. b. gambiense* más del 98% de los casos notificados. Gracias a las iniciativas sostenidas de control, el número de nuevos casos ha disminuido. En 2009, los casos notificados se redujeron a menos de 10.000 por la primera vez en 50 años y en 2015 fueron únicamente 2804 casos. El diagnóstico y tratamiento de la enfermedad son complejos y exigen la intervención de personal especializado.

### **Leishmaniasis**

Las Leishmaniasis son un grupo de enfermedades causadas por diferentes especies de protozoos parásitos del género *Leishmania*, transmitidas por la picadura de dípteros mosquitiformes Phlebotominae infectados. Hay tres formas principales de Leishmaniasis: visceral (la forma más grave, a menudo conocida como Kala-Azar), cutánea (la más común) y mucocutánea. La enfermedad, que afecta a las poblaciones más pobres del planeta, está

asociada a la malnutrición, los desplazamientos de población, las malas condiciones de vivienda, la debilidad del sistema inmunitario y la falta de recursos. Las Leishmaniasis están vinculadas a los cambios ambientales, como la deforestación, la construcción de presas, los sistemas de riego y la urbanización. Se estima que cada año se producen entre 700.000 y un millón de nuevos casos y entre 20.000 y 30.000 defunciones. Solo una pequeña parte de las personas infectadas por especies de *Leishmania* acaban padeciendo la enfermedad.

### **Taeniasis/Cisticercosis**

Hay tres especies del género *Taenia* que afectan al ser humano, *Taenia solium*, *Taenia saginata* y *Taenia asiatica*, si bien solamente *T. solium* causa problemas graves de salud. La Teniasis es una infección intestinal provocada por la tenia adulta. La Teniasis por *T. solium* se transmite al ser humano a través de la ingestión de quistes larvarios (cisticercos) presentes en la carne de cerdo poco cocinada. Los portadores humanos de tenias excretan los huevos por las heces y contaminan el medio ambiente cuando defecan al aire libre. El ser humano también se puede infectar por huevos de *T. solium* al ingerir agua o alimentos contaminados o a consecuencia de una mala higiene. Tras su ingestión, los huevos de *T. solium* se transforman en larvas en varios órganos del organismo humano, dando lugar a la denominada Cisticercosis o infección humana por el estadio larvario de cisticerco. Cuando alcanzan el sistema nervioso central pueden causar síntomas neurológicos (neurocisticercosis), en particular epilepsia. *T. solium* es la causa del 30% de los casos de epilepsia en muchas zonas endémicas donde hay cerdos en libertad cerca de donde viven las personas. Más del 80% de los 50 millones de personas afectadas en el mundo por epilepsia viven en países de ingresos bajos y medianos bajos.

### **Dracunculiasis o Enfermedad del Gusano de Guinea**

Comúnmente conocida como Enfermedad del Gusano de Guinea, es una parasitosis invalidante causada por un helminto nematodo largo y filiforme llamado *Dracunculus medinensis*. Se transmite normalmente cuando la gente bebe agua contaminada con pulgas de agua (crustáceos Copépodos microscópicos) infectadas por el parásito. A partir del momento de la infección, comienza un ciclo de entre 10 y 14 meses al término del cual emerge del cuerpo un verme maduro. La Dracunculiasis es rara vez mortal, pero los infectados caen en un estado de invalidez durante meses. Afecta a personas de comunidades rurales, desfavorecidas y aisladas, que dependen principalmente de aguas abiertas, como estanques. Es una enfermedad que está a punto de ser erradicada. En 2016 solo se notificaron 25 casos. De 20 países donde la enfermedad era endémica a mediados de los años 80, solo 3 países notificaron casos en 2016 (16 en Chad, 6 en Sudán del Sur y 3 en

Etiopía). Sin embargo, los recientes hallazgos en Africa de *D. medinensis* en el perro como hospedador reservorio animal y de estadios larvarios en anfibios como hospedadores paraténicos ponen en cuestión la meta tanto tiempo esperada de ser ésta la primera enfermedad parasitaria capaz de ser erradicada.

### **Echinococcosis/Hidatidosis**

La Equinococosis es un grupo de dos enfermedades parasitarias causadas por dos especies de helmintos cestodos del género *Echinococcus*, en las que el hombre se ve infectado por el estadio larvario llamado hidatide. La especie *Echinococcus granulosus* causa en humanos la denominada Hidatidosis Unilocular, desarrollándose en el sujeto un único quiste hidatídico como consecuencia de su capacidad de gemación endógena (los quistes hijos se originan dentro del quiste madre original). En la otra especie *Echinococcus multilocularis* la enfermedad se denomina Hidatidosis Multilocular o también Alveococcosis y en el sujeto se desarrolla un sinfín de pequeños quistes resultado de gemación exógena a partir del quiste madre original. En ambas el ser humano se infecta por la ingestión de huevos de parásitos presentes en alimentos, agua o suelo contaminados, o por contacto directo con perros que son el hospedador definitivo que alberga la tenia adulta en el intestino. El tratamiento a menudo resulta caro y complicado, y puede que requiera cirugía y/o tratamiento farmacológico prolongado. En la Hidatidosis Unilocular, los programas de prevención se centran en el tratamiento vermífugo de perros, y de las ovejas que son los hospedadores intermediarios más habituales, así como también la mejora de la inspección veterinaria de los alimentos, la higiene de los mataderos y las campañas de educación de la población. En cualquier momento dado, hay más de 1 millón de personas afectadas por esta enfermedad. En la Hidatidosis Multilocular o Alveococcosis el hospedador definitivo son zorros, roedores silvestres son los hospedadores intermediarios habituales y es una enfermedad casi siempre mortal, porque el diagnóstico suele ser demasiado tardío debido a su desarrollo asintomático. Solamente en los muy raros casos de detección precoz cabe una hepatectomía parcial a tiempo. El tratamiento puede prolongar la supervivencia algunos años.

### **Trematodiasis de Transmisión Alimentaria**

Se trata de un grupo de helmintiasis causadas por Trematodos (también conocidos como "duelas"), cuya infección se adquiere a través de los alimentos. Incluye las especies que pueden tener consecuencias graves en el ser humano: *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* y *Opisthorchis felinus*, *Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantica*, y varias especies de *Paragonimus* diferentes según los continentes. Todas son zoonosis, transmitiéndose naturalmente de los animales vertebrados al ser humano. Estos trematodos siguen ciclos

complejos, con un caracol dulceaquícola como primer hospedador intermediario. En *Clonorchis* y *Opisthorchis* el segundo hospedador intermediario son peces de agua dulce, y en *Paragonimus* son crustáceos, mientras que *Fasciola* no necesita de un segundo hospedador intermediario al enquistarse el estadio infestante de metacercaria sobre plantas de agua dulce. El hospedador definitivo en el que se desarrolla el estadio adulto del Trematodo son mamíferos que actúan de reservorio animal. Los humanos se infectan por consumo de peces, crustáceos o verduras crudos o poco cocidos que albergan las metacercarias. Las trematodiasis muestran distribuciones geográficas concretas relacionadas con la distribución de sus caracoles transmisores específicos, excepto la Fascioliasis que es de distribución mundial. Causan enfermedades hepáticas (todas excepto *Paragonimus*) y pulmonares (*Paragonimus*) graves. Se cuenta con medicamentos eficaces y seguros para prevenir y tratar estas parasitosis. Su prevención y el tratamiento requiere colaboración entre los sectores de la sanidad humana, la sanidad animal y el medio ambiente.

### **Filariasis Linfáticas**

Las Filariasis Linfáticas están causadas por nematodos de la familia Filarioidea: *Wuchereria bancrofti*, que es responsable del 90% de los casos; *Brugia malayi*, que causa la mayoría de los casos restantes; y *Brugia timori*, que también causa la enfermedad. Los vermes adultos se alojan en los vasos linfáticos y alteran el funcionamiento normal del sistema linfático. Se transmiten por diferentes especies de mosquitos: *Culex*, muy extendido en las zonas urbanas y semiurbanas; *Anopheles*, principalmente en las zonas rurales, y *Aedes*, que predomina en las islas endémicas del Pacífico. Estas Filariasis pueden producir hipertrofia anormal de algunas partes del cuerpo, causando dolor, discapacidad grave y estigma social. En la actualidad, hay más de 947 millones de personas en 54 países amenazados por Filariasis Linfáticas que requieren quimioterapia preventiva mediante tratamiento profiláctico a gran escala para detener la propagación de la enfermedad. En 2000 había más de 120 millones de personas infectadas, con unos 40 millones desfiguradas e incapacitadas por la enfermedad. Las Filariasis Linfáticas pueden eliminarse interrumpiendo la propagación de la infección mediante la repetición anual, durante un mínimo de 5 años, de la quimioterapia preventiva. Desde el año 2000 se han administrado 6200 millones de tratamientos para detener la propagación de la infección.

### **Onchocerciasis o Ceguera de los Ríos**

Esta causada por el parásito nematodo filárico *Onchocerca volvulus*. La transmisión al ser humano es por exposición repetida a picaduras de moscas negras (género *Simulium*) infectadas. Entre sus síntomas se cuentan prurito intenso, afecciones cutáneas desfigurantes

y discapacidad visual, que puede llegar a la ceguera permanente. Más del 99% de las personas infectadas vive en 31 países del África subsahariana. También existen algunos focos de la enfermedad en América Latina y el Yemen. En África, la estrategia fundamental para eliminar esta enfermedad es el tratamiento con ivermectina dirigido por la comunidad, y en las Américas la estrategia es el tratamiento semestral a gran escala con ivermectina. En julio de 2016, Guatemala se convirtió en el cuarto país del mundo después de Colombia (2013), Ecuador (2014) y México (2015) en ser verificado libre de Oncocerciasis, después de haber aplicado con éxito, durante decenios, las actividades de eliminación de la enfermedad.

### **Schistosomiasis**

Se trata de un grupo de enfermedades parasitarias agudas y crónicas causadas por duelas sanguíneas (Trematodos) del género *Schistosoma*. Hay dos formas principales de Schistosomiasis (intestinal y urogenital), causadas por las seis especies de duelas sanguíneas. La Schistosomiasis intestinal está causada por cinco especies según regiones: *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum* y *S. guineensis*. La Schistosomiasis urogenital está causada únicamente por *S. haematobium*. Las personas se infectan cuando las formas larvarias del parásito llamadas furcocercarias, liberadas por caracoles de agua dulce, penetran a través de la piel cuando se introducen partes del cuerpo humano dentro de aguas infectadas, en ocasión de actividades agrícolas, domésticas, profesionales o recreativas habituales. La falta de higiene y algunas actividades lúdicas de los niños en edad escolar, incluidas la natación y la pesca en aguas infestadas, los hacen particularmente vulnerables a la infección. El control de la Schistosomiasis se centra en la reducción del número de casos mediante el tratamiento periódico y a gran escala de la población con praziquantel. Un enfoque más amplio relativo al agua potable, el saneamiento apropiado y la lucha contra los caracoles también limitaría la transmisión. Se estima que al menos 218 millones de personas necesitaron tratamiento preventivo contra la Schistosomiasis en 2015.

### **Helmintiasis Transmitidas por el Suelo**

Este grupo de helmintiasis comprende parasitosis de las más comunes en todo el mundo y afectan a las comunidades más pobres y desfavorecidas. Las principales especies involucradas son nematodos como el ascárido *Ascaris lumbricoides*, el tricocéfalo *Trichuris trichiura* y los ancylostómidos *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*. Su transmisión es por los huevos de los parásitos eliminados con las heces fecales de las personas infestadas, los que a su vez contaminan el suelo en zonas donde el saneamiento es deficiente. La infección humana es por ingestión de los huevos infectantes (en *Ascaris* y *Trichuris*) o por

penetración transcutánea de estadios larvarios libres (en *Ancylostoma* y *Necator*) que contaminan el suelo en las zonas con malos sistemas de saneamiento. En todo el mundo hay alrededor de 1.500 millones de personas infectadas por estos helmintos. Los niños infectados sufren deterioro físico, nutricional y cognitivo. El control de la enfermedad se basa en (i) la desparasitación periódica de los sujetos infectados, (ii) educación sanitaria para prevenir la reinfección, y (iii) mejora del saneamiento para reducir la contaminación del suelo por huevos infectivos. Se dispone de medicamentos seguros y eficaces para controlar la infección.

### **Micetoma**

Es una enfermedad crónica, generalmente del pie, aunque puede afectar a cualquier parte del cuerpo. La enfermedad se adquiere probablemente por inoculación traumática de determinados hongos o bacterias en el tejido subcutáneo. Suele afectar a adultos jóvenes, sobre todo varones de 15 a 30 años en países en desarrollo. Las personas más afectadas son las de bajo nivel socioeconómico y los trabajadores manuales, como campesinos, peones y pastores. Afecta a la piel, el tejido subcutáneo, el músculo y el hueso. Aparece en ambientes tropicales y subtropicales caracterizados por estaciones lluviosas breves y largas estaciones secas que favorecen el crecimiento de arbustos espinosos. Se desconoce la carga mundial, pero una encuesta de 2013 hablaba de 8763 casos. El micetoma tiene numerosas consecuencias negativas, tanto médicas como socioeconómicas. Es difícil prevenir la infección, pero quienes viven en zonas endémicas o viajan a ellas han de saber que no deben andar descalzos, dado que el calzado y la ropa en general son una protección contra las heridas punzantes.

## **ENFERMEDADES EMERGENTES Y RE-EMERGENTES AFECTADAS POR LOS CAMBIOS CLIMATICO Y GLOBAL**

La emergencia de enfermedades infecciosas tiene el potencial de causar considerable morbilidad, mortalidad y daños económicos. Las enfermedades infecciosas emergentes han causado estragos de pérdidas de muchos billones de dólares en los últimos 20 años y los costes no paran de crecer (78). La emergencia de enfermedades infecciosas incluye tanto (i) afecciones por nuevos agentes causales (enfermedades emergentes), como sucedió con el virus VIH cuando se descubrió por primera vez y que se sostiene emergió en poblaciones humanas a partir de la infección de primates antropomorfos, como (ii) afecciones por agentes causales ya conocidos infectando humanos pero que están pasando a ser más frecuentes (mayores prevalencias e intensidades) o se están expansionando a áreas geográficas nuevas

a consecuencia de modificaciones en los agentes causales o al cambio climático y diferentes aspectos del cambio global (enfermedades re-emergentes), como ilustran la fiebre por el virus del Nilo Occidental, el Dengue y el Chikungunya (79).

Si bien mucha gente estima que las enfermedades emergentes conciernen a especialistas en Medicina Tropical, lo que es evidente es que sus repercusiones afectan también a médicos y demás personal de salud, responsables políticos, veterinarios, granjeros, comerciantes, y a las economías a nivel mundial. Aunque varias enfermedades emergentes son específicas de áreas tropicales, como la fiebre hemorrágica del Ebola (80-82), las enfermedades infecciosas que emergen pueden expansionarse a otras partes del mundo, tal y como se vió con el VIH/SIDA y más recientemente con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), la gripe aviar A (H5N1), gripe porcina (H1N1), o la infección alimentaria por la bacteria *Escherichia coli* O157, e incluso como sucedió con algunos pacientes infectados in situ por el virus del Ebola en países occidentales a partir de enfermos repatriados y viajeros infectados originalmente en los países africanos, por citar ejemplos bien conocidos. Cada uno de estos brotes dió lugar a impactos en la sociedad y la economía globales relacionados con inesperadas afecciones y muertes, así como también interferencias con los viajes, los negocios y otras muchas actividades normales de la vida. Otras infecciones emergentes pueden haber sido menos catastróficas que las antes citadas, pero aún y así tuvieron la capacidad de significar un peaje humano y ocasionar temor público, pérdidas económicas y otras consecuencias adversas (83). Tampoco debemos olvidar emergencias en nuevas formas, como las especies multiresistentes de *Staphylococcus* y *Mycobacterias* (79). Las emergencias de Dengue (84) y de Chikungunya (85) siguen aún hoy en día.

Las dos últimas emergencias las constituyen el virus Zika y la Schistosomiasis urogenital. El primero, de origen africano, dió lugar a una primera epidemia en el Pacífico para luego pasar a Brasil y resto de Sud América donde mutó a más patógeno para el ser humano y desde ahí luego extenderse al Caribe y América del Norte y posteriormente al Sud Este de Asia (86,87), todo ello relacionado a su vez con la expansión geográfica de sus mosquitos vectores que son especies del género *Aedes*, concretamente *A. aegypti* y *A. albopictus*, esta última recientemente introducida también en España (88). La Schistosomiasis urogenital demostró ser capaz de salir del Africa endémica, para dar lugar a una epidemia afectando a turistas franceses, alemanes e italianos en la isla mediterránea de Córcega, en Francia, en un fenómeno con superposición de (i) importación con inmigrantes africanos, (ii) foco de transmisión en un lugar altamente turístico y (iii) el calentamiento global afectando con subidas de temperaturas anuales al Mediterráneo, todo ello en el trasfondo de una transmisión autóctona mantenida por lo menos durante 5 años (89), con involucración de tres schistosomas importados diferentes, tales como *S. haematobium* genéticamente puro, *S.*

*bovis* genéticamente puro y un híbrido entre estas dos especies, lo que confiere un carácter potencialmente zoonótico a lo acaecido, a pesar de ser el agente causal de la Schistosomiasis urogenital, *S. haematobium*, un parásito específico humano (90).

Una revisión de las enfermedades infecciosas emergentes en los últimos 60 años indica que dos de cada tres eran zoonóticas adquiridas a partir de animales, de las cuales alrededor del 70% a partir de animales salvajes y el resto a partir de animales domésticos. Otra reciente infección emergente, por ejemplo, el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (Middle East respiratory syndrome coronavirus o MERS-CoV), reportado por primera vez en 2012, se asocia a dromedarios (91). La globalización y los viajes al extranjero ha resultado en nuevas convergencias de gentes, animales y el medio, y han alterado los ecosistemas, proporcionando a varios agentes infecciosos la oportunidad de cruzar las barreras distribucionales de las especies. Los humanos han influido en los hábitats de los animales y el comercio internacional ha prolongado las vías de distribución (92). Uno de los cambios más importantes es el incremento de la demanda humana de carne y productos animales y en consecuencia el aumento de la cría de animales, considerada una de las causas más importantes de la incrementada emergencia de nuevas cepas de virus gripales en Asia.

Hoy en día sabemos ya que hay un amplio abanico de amplificadores del riesgo de emergencia y expansión de una enfermedad infecciosa, tales como el comercio mundial y los viajes a nivel internacional, el uso excesivo de antibióticos, la agricultura intensiva, las altas densidades poblacionales, e infraestructuras inadecuadas como las capacidades de tratamiento de las aguas y el cambio climático. Allí donde varios de estos amplificadores interactúan, el potencial impacto sobre una epidemia se incrementa. Las frecuencias temporales y geográficas variables en las que se dan las enfermedades infecciosas añaden un nivel más de complejidad a estos fenómenos (93). Entre los principales fenómenos que facilitan la emergencia de nuevas enfermedades infecciosas cabe enumerar los siguientes (79):

- A) Cambios en el uso del terreno: usurpación por el hombre, extracción de minerales, deforestación, fragmentación de los hábitats, urbanización;
- B) Sistemas de alimentación y agricultura: sistemas de manejo de animales intensificados y expansionados, mayores densidades de ganado, redes de comercio y globalización, uso indiscriminado de medicamentos y vacunas, patrones de mezcla de ganado, biodiversidad;
- C) Comportamiento humano: prácticas de caza y consumo, patrones culturales, incremento de los viajes, fallos de gobernanza;
- D) Sistemas medioambientales: cambio climático, desastres naturales, sistemas climáticos periódicos.



Formando parte de las enfermedades infecciosas que muestran una especial predisposición a dar lugar a emergencias o re-emergencias, incremento de prevalencias e intensidades y a expansión geográfica frente a cambios de los tipos antes enumerados, destacan muy especialmente las que se caracterizan por presentar las siguientes peculiaridades (9,11,12):

- A) Enfermedades de origen zoonótico, esto es, agentes infecciosos propios de animales en la naturaleza y que en un momento dado acceden a los humanos;
- B) Enfermedades causadas por agentes zoonóticos que muestran una escasa especificidad a nivel de animal reservorio, en otras palabras, agentes infecciosos capaces de desarrollarse en un amplio abanico de especies animales distintas, sobre todo si se trata de especies animales domésticas con las que el hombre convive más o menos estrechamente;
- C) Enfermedades infecciosas transmitidas por invertebrados vectores, tanto insectos, sobre todo del grupo de los dípteros, como moluscos caracoles esencialmente de agua dulce pero también terrestres; en este tipo de enfermedades los efectos de los cambios climático y global se dejan sentir sobre ambos el agente infeccioso (sobre todo a nivel de sus estadios de vida libre) y sobre sus vectores en fenómenos que pueden actuar de manera sinérgica;
- D) Enfermedades que muestran una escasa especificidad a nivel de vector, o sea, agentes causales capaces de ser transmitidos por varias especies diferentes del grupo zoológico al que pertenecen los vectores; la capacidad de adaptarse a especies vectoras existentes en nuevas zonas facilita la expansión geográfica de estas enfermedades;
- E) Enfermedades en las que se da una escasa inmunidad adquirida (premunición o inmunidad coinfecciosa que impide o dificulta la reinfección de los sujetos ya infectados) y que viene a actuar tamponando los efectos de aumentos de transmisión a nivel de final del ciclo en el caso de agentes patógenos en que existe dicho tipo de inmunidad a nivel del hospoedador humano o animal.

Es por estos motivos que una enfermedad infecciosa desatendida concreta destaca y se erige como un muy adecuado modelo para el análisis de las influencias de los cambios climático y global. Se trata de la Fascioliasis. Además de cumplir todos los requisitos antedichos con creces, cabe subrayar que de todas las enfermedades desatendidas en la lista de la OMS, es la única que muestra una distribución mundial, con excepción de los dos polos, lo que permite poder utilizar este modelo en cualquier lugar de los cinco continentes de Europa, Africa, Asia, América del Norte, Central y del Sur, y Oceanía.

## LA FASCIOLA PARASITA VIAJERA Y LA HISTORIA DE LA HUMANIDAD

### El parásito, su ciclo y su transmisión

Esta enfermedad desatendida, incluida dentro del grupo de las "Trematodiasis de adquisición alimentaria" en la lista de la OMS, está causada por especies del género *Fasciola* (94), tradicionalmente conocidas como "duelas del hígado" debido a que el estadio adulto se ubica en los canales biliares y vesícula biliar del hombre y los animales. Hay dos especies de *Fasciola* involucradas en la Fascioliasis humana:

- A) *Fasciola hepatica*, cuyo estadio adulto alcanza los 2-3 cm de longitud y 1,4 cm de anchura, de distribución en los cinco continentes de Europa, Asia, Africa, América y Oceanía, y por tanto diseminada casi mundialmente exceptuando los dos polos y latitudes muy nórdicas en la regiones paleártica y neártica e islas nórdicas como Groenlandia e Islandia (95);
- B) *Fasciola gigantica*, cuyo estadio adulto es mayor, de hasta 5,2 cm de longitud si bien más delgada de hasta solamente 1,2 cm de anchura, mucho menos frecuentemente afectando al hombre y extendida únicamente a lo largo de la franja oriental del continente africano desde Egipto y hasta la misma Sud Africa, además de en Asia desde el Próximo Oriente incluida Turquía y Siria hasta el Extremo Oriente comprendiendo Sur de Mongolia, China, Corea y todo el Sud Este de Asia, sin olvidar islas como Japón y Hawai (95).

Esta diferente distribución geográfica está relacionada con su especificidad larvaria a nivel de molusco hospedador intermediario o vector, que en ambas especies son caracoles dulceaquícolas de la familia de los Lymnaeidae distribuidos por doquier. Así, *F. hepatica* únicamente se transmite a través de especies de esta familia pertenecientes al grupo *Galba/Fossaria*, que son pequeños caracoles de tipo "tornillito" de usualmente menos de 1,4 cm de longitud y de marcado comportamiento anfibio (durante el día se encuentran usualmente sobre el barro húmedo fuera del agua en las orillas de las colecciones de agua). En cambio, *F. gigantica* utiliza Lymnaeidos más largos y anchos de especies del grupo *Radix* y que habitualmente son caracoles más acuáticos y con menor tendencia anfibia (96).

Las *Fasciola* siguen un ciclo biológico de dos hospedadores (diheteroxeno) con la intervención de un mamífero como hospedador definitivo en el que se desarrolla el estadio adulto del parásito que se reproduce sexualmente a nivel hepático y un caracol dulceaquícola Lymnaeido como vector albergante de los estadios larvarios que se reproducen por multiplicación asexual. A pesar de ser hermafrodita y por tanto capaz de producir huevos por

autofecundación de un mismo individuo, el estadio adulto muestra una cierta tendencia a la fecundación cruzada cuando convive con otros especímenes de la misma especie dentro de los canales biliares e incluso de la otra especie de *Fasciola* cuando coexisten en el hígado del mismo animal o humano, lo que se encuentra en la base de las denominadas "Fasciolas híbridas" o "formas intermedias" descritas en amplias zonas de Africa y Asia donde ambas especies de *Fasciola* conviven en una misma área de endemia (95).

Los adultos de *Fasciola* producen muy numerosos huevos que liberan a la bilis y son posteriormente expelidos al medio externo mediante las heces del mamífero hospedador definitivo, ya humano ya animal, tras alcanzar la luz intestinal vía colédoco. Una vez en el exterior, aquellos que tienen la suerte de llegar al agua dulce van a tener ocasión de embrionar y dar lugar a un primer estadio evolutivo llamado miracidio que eclosiona del huevo abriendo un opérculo terminal del mismo. Este miracidio nada en el agua dulce en búsqueda de un caracol perteneciente a una especie apropiada de Lymnaeido, dentro del cual metamorfoseará y multiplicará ávidamente para producir numerosos estadios larvarios llamados cercarias. Estas cercarias abandonan el caracol y nadan gracias a una larga cola hasta contactar con vegetación acuática, dando lugar al último estadio metacíclico larvario llamado metacercaria dentro de un quiste que queda adherido a hojas y tallos de los vegetales acuáticos. Allí permanecerá el parásito a la espera de tener la suerte de ser ingerido por un mamífero apropiado conjuntamente con el vegetal. Así, los rumiantes herbívoros se infectan al ingerir dichas metacercarias enquistadas conjuntamente con el pasto y los humanos se infectan al consumir berros, diente de león y cualquier otro vegetal de agua dulce incluidos en ensaladas y acompañamientos vegetales varios. La metacercaria pasa a desinquistarse a nivel duodenal, atravesar la pared duodenal para luego migrar intrahísticamente por la cavidad abdominal hasta contactar con un lóbulo hepático y penetrar en el parénquima hepático originando túneles hasta encontrar un canal biliar en el cual se establecerán, crecerán y darán lugar a los estadios adultos sexuales que se fecundarán y pondrán huevos. Así se cierra un ciclo que precisa del orden de unos 5 meses en total (97).

En este ciclo hay que destacar, además de la especificidad a nivel de Lymnaeido vector, la especificidad a nivel de mamífero albergante del estadio adulto. Las *Fasciola* son parásitos de rumiantes herbívoros, esencialmente del ganado bovino, ovino, caprino y a veces porcino, pero también de búfalos, equinos como asnos, caballos y mulos, y camélidos tanto del Viejo Mundo como camellos y dromedarios, como los auquénidos del Nuevo Mundo incluyendo llamas, alpacas, guanacos y vicuñas. Es precisamente este amplísimo espectro de hospedadores y muy especialmente la relación de *F. hepatica* con el ganado doméstico habitual lo que ha jugado un papel decisivo en la expansión de la Fascioliasis a lo largo de la historia de la humanidad hasta alcanzar su amplísima distribución geográfica actual (95).

Además, varios herbívoros silvestres también se infectan en la naturaleza y juegan por tanto un papel primordial en la manutención del ciclo del parásito, tal como los lagomorfos, conejos y liebres, y roedores herbívoros como los Arvicólidos o roedores de gran tamaño como la nutria y las capibaras, y por descontado muchos herbívoros de gran tamaño como cérvidos y numerosas especies de bóvidos salvajes en Africa.

## **La enfermedad de la Fascioliasis en humanos y animales**

No es difícil hacerse una rápida idea de la patogenicidad de la Fasciolioasis con únicamente tener en cuenta el tamaño del parásito y las características de su migración intraorgánica. La inicial migración intraorgánica e intrahística de la metacercaria atravesando activamente la pared intestinal, la cavidad abdominal y el parenquima hepático explica la gran patogenicidad de la fase migratoria también llamada fase aguda de esta enfermedad. Bien reconocida por las manifestaciones de esta primera fase, en la Fascioliasis siempre se había concedido una menor importancia a la problemática clínica originada en la fase crónica por la presencia de los estadios adultos en el hígado. Sin embargo, los descubrimientos y respectivas amplias descripciones multidisciplinarias de áreas de endemia humana por nuestro equipo desde principios de la década de los 1990, como en el altiplano de Bolivia (38), altiplano (98) y valles (99) de Perú, Delta del Nilo en Egipto (100), Puebla en México (101), Guilan en Irán (102), Catamarca en Argentina (103), o el Punjab en Pakistán (104), entre otros muchos estudios al respecto, había de cambiar por completo la acepción de esta enfermedad en humanos. Así, de una enfermedad importante debido a la reconocida patogenicidad de su fase invasiva aguda pero considerada secundaria por la relativamente baja cifra de afectados de únicamente unos 2500 pacientes a nivel mundial en el periodo 1970-1990 (105), se pasa a unas estimaciones de 17 millones de personas infectadas que es incluso considerada una subestimación de la realidad como consecuencia de la falta de información sobre amplias regiones de Africa y Asia (94,97).

Hasta entonces siempre se consideraba la infección humana como situaciones más o menos esporádicas o aisladas en zonas de endemia animal. La detección de áreas de endemia humana (106), con prevalencias e intensidades muy elevadas en humanos habitantes en áreas donde los animales presentan escasas infecciones, a veces claramente inferiores a las detectadas en humanos, y en donde el riesgo de infección es tan alto que la reinfección humana más o menos frecuente subyace bajo las altas cargas parasitarias debido a la inexistencia de premunición, obliga a replantear la epidemiología de la Fascioliasis

humana y las consecuencias de una enfermedad causada por un parásito que es capaz de sobrevivir hasta 13,5 años dentro del organismo humano (107).

Pero es que además se constata que en todas las zonas de hiperendemia humana de países en vías de desarrollo los sujetos infectados se encuentran eliminando huevos por las heces y consecuentemente ya en la fase crónica de la enfermedad (108). Este hecho, unido a los antes aludidos de la falta de paralelismo entre infección humana e infección animal y de las reinfecciones, reconduce las investigaciones hacia la fase crónica de la enfermedad en humanos, a la que tradicionalmente se había prestado menor atención debido a que los pacientes en países desarrollados acudían a la consulta cuando aparecían los primeros síntomas y eran por tanto diagnosticados en la fase aguda de la enfermedad (109). Y es entonces cuando nos percatamos de que la fase crónica puede llegar a ser muy problemática, tanto desde el punto de vista clínico (110-113) como del inmunológico (114) y de diagnóstico (109). Extenderse aquí en las características clínicas, de patogenicidad y sintomatología de las fases aguda y crónica e la enfermedad se saldría del presente contexto y por tanto conminamos al lector a consultar estos detalles en los trabajos recientemente publicados (113,115,116).

En el aspecto de morbilidad destacan las consecuencias de la pronunciada capacidad inmunomoduladora e inmunosupresiva de *Fasciola* sobre el organismo del hospedador en la fase crónica, tanto en infecciones (114) como en reinfecciones (107). Es precisamente esta capacidad inmunosupresiva lo que subyace bajo la inusitada frecuencia de coinfecciones con otros protozoos y helmintos de patogenicidad reconocida en las áreas de endemia humana, hasta tal punto que se hace muy difícil por no decir completamente imposible encontrar niños que estén infectados solamente por *Fasciola*. En nuestros estudios de campo hemos podido detectar niños coinfectados por *Fasciola* y otros 8 parásitos diferentes, y ello además ya en edades cortas a causa de haber sido infectados inicialmente por *Fasciola* a edades muy tempranas de incluso 2 años (117).

A todo ello cabe añadir una patogenicidad adicional debida a la capacidad de los productos de secreción y excreción de *Fasciola* de atravesar la barrera hematoencefálica y causar cuadros neurológicos, meningíticos, neuropsíquicos y oftalmológicos de mucha gravedad, a veces irreversibles, y hasta incluso la muerte (116,118).

Es este conjunto de descubrimientos lo que conduce a la decisión de la OMS de incluir la Fascioliasis dentro de la lista de las enfermedades desatendidas de la humanidad que merece atención prioritaria (119).

## **UNA ENFERMEDAD CON ENDEMIAS HUMANAS DE DISTRIBUCION DESCONCERTANTE**

Cuando a finales de la década de los 1980, tras requerimiento de la Sede Central de la OMS, comenzamos a dirigir nuestras investigaciones al estudio de la Fascioliasis humana, una de las primeras sorpresas fue constatar que no existía una correlación entre Fascioliasis humana y Fascioliasis animal a la que siempre se había hecho referencia en la literatura, esto es, las áreas donde los humanos mostraban mayores prevalencias e intensidades no eran necesariamente zonas en las que había mucho ganado y éste se mostraba muy infectado por *Fasciola*, ni en prevalencias ni en cargas parasitarias. Un aspecto cierto es que en todas las zonas del mundo en que se da la Fascioliasis animal existe un riesgo indudable de infección humana, pero más allá del nivel de infección esporádica individual no se observa un paralelismo cuantitativo. Así, en ciertas localidades de áreas de hiperendemia humana en las que se detectan prevalencias e intensidades muy elevadas en humanos, el nivel de infección en el ganado del mismo lugar puede ser bajo o muy bajo e incluso el ganado presente en el mismo lugar ser escaso. La inversa también cabe observarla, con lugares en los que el ganado presenta altas prevalencias e intensidades y en cambio los humanos muestran una baja hipoendemia. Además, la distribución geográfica global de las áreas de endemia humana no guarda correlación alguna con zonas de hiperendemia animal.

A todo ello hay que añadir la constatación de que la Fascioliasis en general, y también la Fascioliasis humana en concreto, es altamente susceptible de verse afectada por los cambios climático y global, dadas las características de sus reservorios y caracoles vectores, especificidades tanto a nivel de animal reservorio como de molusco Lymnaeido transmisor, y también su capacidad de dar lugar a reinfecciones acumulativas a nivel de hospedador definitivo como en el caso del humano debido a la baja inmunidad adquirida que induce. Así es como ya han sido descritas varias situaciones tanto de re-emergencia como de emergencia de la Fascioliasis tanto humana como animal en los años recientes (9,11,12,75) y mostrado como el cambio climático y el cambio global influyen sobre su transmisión (75). En consecuencia, la Fascioliasis puede emerger, en áreas concretas en las que antes no había sido reportada, o re-emerger en zonas en las cuales se había mantenido epidemiológicamente estable, bien por las características bióticas y abióticas del lugar, bien por la efectividad de las campañas de control en el ganado.

Ante estos hechos, procedimos a realizar un estudio exhaustivo para dilucidar cuales podían ser los factores bióticos y abióticos que marcaran la capacidad de un área concreta para permitir una transmisión de la Fascioliasis con elevada y frecuente infección humana. La finalidad era encontrar denominadores comunes que permitieran distinguir las características apropiadas para el establecimiento de una endemia humana. Se suponía que el conocimiento de estos factores habrían de facilitar el diseño de medidas de control de la enfermedad así

como ayudar en prevención al definir los factores de riesgo de epidemias y de expansión de la enfermedad. Para ello realizamos un análisis epidemiológico comparado de las varias zonas de endemia humana ubicadas en distintos continentes, diferentes fisiografías, diferentes climas, y diferentes sociedades y culturas. El análisis comprendió las áreas endémicas del Altiplano Norte de Bolivia (a 3820-4000 m de altitud), el Altiplano Peruano de Puno (a 3820 m), el Valle de Cajamarca en Perú (2600-3200 m), el Valle del Cotopaxi en Ecuador (2500-3500 m), zona de Apartaderos en Venezuela (hasta 4200 m), el Delta del Nilo en Egipto (0-15 m), la provincia de Guilán junto al Mar Caspio en Irán (-27 hasta +23 m), y el Delta del Fango en la isla mediterránea de Córcega (0-5 m) (120).

Los resultados fueron decepcionantes. A parte de un único factor que actuaba no como favorecedor sino como limitante, como fue la mínima salinidad de las aguas que impedía el desarrollo de los caracoles Lymnaeidae y consecuentemente imposibilitaba la transmisión de la enfermedad, no fue posible detectar ni un sólo elemento común que explicara el porqué estas áreas eran capaces de soportar una continua infección humana. Así, el estudio comparado en cuestión permitió demostrar que la Fascioliasis humana era capaz de establecer diferentes endemias o epidemias humanas en: (a) situaciones diferentes de demografía humana, razas, dietas alimenticias, hábitos, tradiciones y religiones, (b) diferentes especies de animales reservorios domésticos y salvajes, (c) diferentes especies de Lymnaeidos transmisoras, (d) zonas tanto en el Hemisferio Norte como en el Hemisferio Sur, (e) altitudes desde 27 m por debajo del nivel del mar hasta la gran altitud de los 4200 m, (f) en climas cálidos y en climas fríos, (g) temperaturas estacionales o constantes a lo largo de todo el año, (h) pluviometría anual desde escasa hasta muy elevada, (i) evapotranspiración potencial anual media desde baja hasta muy alta (factor medioambiental de gran importancia para el establecimiento de cuerpos de agua temporales después de las lluvias y en los que se establecen los caracoles Lymnaeidos que son claros estrategas "r" también), y (j) desde ausencia de periodo seco hasta ausencia de periodo húmedo pasando por diferentes proporciones de sequía y humedad. Además, desde el punto de vista del terreno, se concluyó que la Fascioliasis humana se podía establecer (i) desde en altiplanos hasta en valles, (ii) desde islas hasta en tierras continentales, (iii) desde en lugares con irrigaciones naturales hasta con irrigaciones artificiales, (iv) con transmisiones involucrando tanto lagos como pequeños cuerpos de agua, (v) desde grandes ríos hasta pequeños riachuelos y torrentes, y (vi) también tanto en lugares con cuerpos de agua temporales como permanentes. Lejos de lo esperado, la conclusión fue pues que nos encontrábamos ante la enfermedad infecciosa de transmisión vectorial con una más amplia distribución latitudinal, longitudinal y altitudinal conocida (120).

## NUEVOS METODOS Y TECNICAS PARA ESCLARECER LA DISTRIBUCION

Era evidente que algo se nos escapaba. Nos negamos a aceptar que una distribución geográfica tan peculiar de las áreas de endemia de Fascioliasis humana en el mundo fuera simplemente una cuestión de azar. En los años subsiguientes íbamos a poder profundizar en la búsqueda de una explicación a este rompecabezas "sanitario-geográfico" gracias a cuatro metodologías que progresivamente fueron irrumpiendo y mejorando durante ese periodo. Así:

- A) Los métodos de secuenciación de marcadores de ADN ribosomal y ADN mitocondrial habrían de permitirnos diferenciar especies de caracoles vectores muy difíciles y en algunos casos imposibles de diferenciar por métodos fenotípicos tradicionales, además de poder genotipar las duelas hasta el nivel de mutaciones individuales. Ello nos permitió demostrar (i) hasta que punto los malacólogos (especialistas en caracoles) se habían siempre equivocado en sus clasificaciones de ejemplares (en casi ningún área de endemia humana los vectores habían sido correctamente clasificados con anterioridad) (96,121-124), (ii) cuán inesperadamente próximas genéticamente eran las *Fasciola* a pesar de estar distribuidas por todo el mundo (la variabilidad intraespecífica en *F. hepatica*, por ejemplo, era muchísimo menor de la que cabría esperar de una especie distribuida por los cinco continentes) (95), y (iii) detectar la existencia de formas híbridas entre las dos *F. hepatica* y *F. gigantica* genéticamente puras en las zonas de solapación de ambas en África y Asia (95).
- B) Desarrollamos un nuevo método de fenotipaje microscópico mediante Sistema de Análisis de Imagen Computacional (CIAS por sus siglas en inglés) que, aplicado a las *Fasciola* adultas, nos permite hoy en día una resolución mayor que la obtenible mediante los marcadores de ADN actualmente disponibles y que se ha mostrado de gran ayuda en el caso de la distinción de formas intermedias resultantes de hibridación (125-128).
- C) Desarrollo de mejores técnicas de diagnóstico, más específicas y más sensibles, que nos han facilitado la labor en la realización de amplias encuestas de campo y permitido una definición epidemiológica de las situaciones en las áreas de endemia humana mucho mejor que lo que se conseguía en tiempos pasados (129-131).
- D) Los nuevos métodos de modelización matemática a partir de variables climáticas, los métodos de teledetección satelital mediante datos obtenibles a partir de los sensores de los satélites espaciales ("remote sensing" en inglés), y finalmente los métodos de los Sistemas de Información Geográfica nos habrían de permitir profundizar en las interrelaciones de la Fascioliasis con los factores del clima y las características del medio



y por tanto en los impactos del cambio climático y del cambio global sobre esta enfermedad (75,132,133).

La secuenciación de marcadores de ADN fue la que más aportó en la dilucidación del rompecabezas de la distribución de las zonas de Fascioliasis humana, al permitir establecer relaciones entre las *Fasciola* de una y otra zona, así como entre los Lymnaeidos vectores de una y otra zona. Los consecuentes análisis moleculares poblacionales de ambos parásitos y vectores nos mostraron unas relaciones espacio-temporales que nos sugirieron recurrir a un elemento que no se nos había ocurrido considerar antes: la historia. Y es así como la historia de la humanidad, previo análisis paleobiogeográfico de los rumiantes, se convierte en el eje conductor que por fin nos iba a permitir dilucidar el antedicho entresijo.

## **EL ORIGEN DE *FASCIOLA* EN EPOCAS GEOLOGICAS PASADAS**

La domesticación de las especies de herbívoros rumiantes por el hombre comenzó alrededor de 10.000 años AC en los albores del Neolítico en la región conocida como Fertil Creciente, un área antes fértil, hoy en día parcialmente desierta, extendida por el Próximo y Medio Oriente, que fue una región agrícola cubriendo desde el Levante (tierras que bordeaban la orilla oriental del Mar Mediterráneo y el Egeo) hasta los actuales Israel, Jordania, Líbano y Siria, hasta Turquía sudoriental, y a lo largo de los cauces de los ríos Tigris y Eufrates, hasta Irak y la franja occidental de Iran (134). El periodo del Neolítico fue una era de grandes cambios en la vida de los humanos. La domesticación de cabras y ovejas, tenida lugar durante el óptimo climático, entre 9.000 y 5.000 años AC, dió lugar a un gran centro de domesticación de ganado, no solamente de cabras y ovejas sino también de bovinos y cerdos en esta amplia región, permitiendo así iniciar el paso al sedentarismo. La cultura del Neolítico se expandió progresivamente hacia los Balcanes, Grecia y Europa central y septentrional ya hacia el año 6400 AC.

¿Dónde se encontraban distribuidas *F. hepatica* y *F. gigantica* cuando se inició el periodo de domesticación de las diferentes especies del ganado, tanto rumiantes de gran talla incluyendo bovinos y búfalos como los de mediana talla incluyendo ovinos y caprinos? En este sentido, hay que remontarse al largo periodo "pre-domesticación" que concierne a épocas pasadas anteriores a la aparición de los humanos. Un análisis paleobiogeográfico pormenorizado de las especies de rumiantes existentes en el Viejo Mundo en el pasado, apoyado sobre el parentesco que muestran *F. gigantica* y *F. hepatica* con otras especies de Fasciólidos parásitos actuales de hipopotamos del Sur Este de Africa y del antílope sitatunga en Zimbabwe, en base a los conocimientos de la evolución paleobiogeográfica de las faunas

de rumiantes en el pasado (135), y teniendo en cuenta los rumiantes salvajes actuales que muestran infección por *F. gigantica* en zonas de Africa, sugiere que *F. gigantica* derivó a partir de una proto-*Fasciola* parásita de antiguos Artiodactilos existentes en el Oligoceno hace 32,0 y 28,1 millones de años en Africa. *Fasciola gigantica* se originó probablemente por adaptación a bóvidos de los grupos Alcelaphinae, Reduncinae y Bovinae y utilizando como transmisor al Lymnaeido *Radix natalensis* a principios del Mioceno, hace 20,2-16,9 millones de años, en las tierras bajas y cálidas del Africa oriental, donde las grandes migraciones de herbívoros como los gnus pudieron participar en una expansión inicial de *F. gigantica* a lo largo y ancho de esta gran región africana (95).

En cambio, el origen de *F. hepatica* cabe buscarlo en el Próximo Oriente, por adaptación bien de la antedicha proto-*Fasciola* bien de la misma *F. gigantica* introducida en esa zona a partir de Africa gracias a la reducción del nivel del mar que permitió la llegada de la fauna africana hasta dicha región paleártica durante el Mioceno. El origen de *F. hepatica* se debió dar por adaptación a tierras montañosas, en donde existían los rumiantes de talla mediana como ovicaprinos hospedadores preferentes actuales de esta *Fasciola*, además de por adaptación a otro Lymnaeido como *Galba truncatula*, más confinado a medios templados y fríos (95). El reloj molecular basado en catepsinas indica una separación entre *F. gigantica* y *F. hepatica* de unos 19 millones de años (136), lo que se ajusta perfectamente al análisis paleobiogeográfico en cuestión. Es precisamente este origen y características de *F. hepatica* y su adaptación al grupo de Lymnaeidos *Galba/Fossaria* lo que posteriormente permitiría a la Fascioliasis expandirse por todo el mundo, mientras que la especificidad por Lymnaeidos del Viejo Mundo del grupo *Radix* había de restringir la expansión de *F. gigantica* únicamente a Africa y Asia (95).

## **EXPANSION DE *FASCIOLA* Y SUS VECTORES CON LA DOMESTICACION DEL GANADO**

Para comprender la distribución geográfica actual de las zonas de endemia animal y de endemia humana y también de las especies de caracoles Lymnaeidos vectores de ambos Fasciolidos, hay que tener en cuenta que tanto las dos *Fasciola* como los caracoles transmisores de ambas, concretamente aquellas especies vectoras que muestran un marcado carácter anfibio como es el caso de las especies pequeñas de Lymnaeidos pertenecientes al grupo *Galba/Fossaria* y también al grupo de especies de *Radix* de pequeña talla, son susceptibles de ser transportadas pasivamente por la mano del hombre. Así, las *Fasciola* son transportadas con los movimientos del ganado infectado, e igualmente los pequeños Lymnaeidos anfibios son también pasivamente transportados al quedar en el barro que se

adhiera a las pezuñas de estos animales. Téngase en cuenta que estos caracoles estrategas "r" se multiplican por autofecundación, por lo que la llegada de un único ejemplar a un nuevo lugar es suficiente para dar rápidamente a una población que colonizará el nuevo medio. Pero además, las *Fasciola* pueden colonizar nuevos medios adaptándose a especies de Lymnaeidos autóctonos de los medios a colonizar, siempre y cuando los nuevos Lymnaeidos pertenezcan a especies compatibles de los mismos grupos específicos. Y es en este punto donde la distribución mundial del grupo *Galba/Fossaria* resultó ser crucial al permitir la expansión global de *F. hepatica* (95).

## **LOS PRIMEROS PASOS EN Y A PARTIR DEL FERTIL CRECIENTE**

La domesticación de rumiantes herbívoros, esencialmente ovinos, caprinos y bovinos, en la vasta región del Fertil Ceciente implicó una aproximación del ser humano al ciclo de *Fasciola* parásito hepático propio de estos animales. Y ello debió correr de manera paralela a un aumento de las enfermedades zoonóticas en los pobladores humanos de dicha zona, al pasar los agentes infecciosos típicos de las especies animales domesticadas al hombre cuando se inicia el tránsito del nomadismo a la tendencia del sedentarismo acompañado al manejo de este ganado. De hecho se piensa incluso que algunos pobladores de aquellas zonas debieron intuir que los animales domesticados representaban la fuente de algunas de sus nuevas enfermedades, tal y como se deduce de determinados hallazgos arqueológicos que indican que en un momento dado los humanos abandonaron inexplicablemente su sedentarismo en algunos lugares.

Fue un periodo muy largo que discurrió a partir de los 10.000 años AC y hasta el Imperio de los Aqueménidas con su capital Persepolis floreciendo hacia 500 años AC. Los estudios arqueozoológicos han demostrado que ovejas y cabras, domesticadas a partir de congéneres vivientes en las altitudes de las montañas vecinas a la región, fueron ya importadas al valle del Eufrates hacia 8.200-8.000 años AC, y quizás incluso ya un cierto tiempo antes si se considera que los primeros pioneros neolíticos de la navegación marítima ya introdujeron a ovinos y caprinos en Europa a partir de un tránsito a través de Chipre y otras islas del Egeo 7.500-8.500 años AC (137). Todo ello explica y se correlaciona cronológicamente de manera perfecta con los hallazgos de huevos de *Fasciola* en coprolitos (restos fecales humanos fosilizados) en estudios arqueológicos realizados en Francia (datación de hace 5.600 años), Suiza (5.900-4.900 años), Alemania (4.500 años) y Austria (2.000 años) (138).

Adicionalmente, por nuestra parte, en estudios arqueológicos colaborativos con paleoparasitólogos iraníes, hemos podido constatar la existencia de *Fasciola* en yacimientos

arqueológicos de aquella época en las montañas de Zagros, en la franja oriental del Fertil Creciente (137). En estos recientes descubrimientos cabe destacar la detección no únicamente de *F. hepatica* sino también de *F. gigantica*, verificando así la existencia ya de ambos Fasciólidos en el Fertil Creciente, lo que viene a corroborar la expansión posterior de las dos especies hacia el Oriente a partir de ese centro origen de la domesticación.

Cabe destacar que toda la zona actual del entonces Fertil Creciente es de alto riesgo de infección humana por Fascioliasis (95). La Fascioliasis humana es un bien conocido problema de salud en varias provincias occidentales de Irán y en amplias zonas de la actual Turquía, especialmente su franja oriental, y la infección humana ha sido reportada también ya en Siria e Irak, aunque la desertificación acaecida desde entonces y hasta la actualidad en esta zona haya mermado inevitablemente las posibilidades de transmisión de esta enfermedad. Sea como sea, las especies de vectores fundamentales para la transmisión de ambos Fasciólidos siguen existiendo hoy en día a lo largo y ancho de toda esta región. A estas especies de Lymnaeidos vectores cabe añadir otra especie de Lymnaeido perteneciente al grupo *Galba/Fossaria* de reciente descubrimiento y única de este grupo sin capacidad de transmitir la Fascioliasis: *Lymnaea schirazensis* (139). La importancia de *Lymnaea schirazensis* reside en ser un excelente marcador de los movimientos del ganado, al tratarse de una especie con una tendencia anfibia muy pronunciada y con preferencia evidente por vivir en barro húmedo fuera del agua, y de aquí su facilidad de ser transportada pasivamente de un lugar a otro con el barro adherido a las patas del ganado. Esta especie la hemos podido hallar en Irán, concretamente en la zona de endemia humana de Fascioliasis en las tierras bajas de la provincia de Guilán, junto al Mar Caspio (139).

## **EL ANTIGUO EGIPTO**

La civilización del Antiguo Egipto, incluyendo los Imperios Antiguo, Medio y Nuevo, se extendió a lo largo del cauce medio y bajo del Río Nilo, desde aproximadamente 3.150 años AC hasta el año 31 AC en que es conquistado por el Imperio Romano. En sus primeras épocas coexiste pues con las últimas civilizaciones del Fertil Creciente en el Próximo Oriente, con las cuales tuvo intercambios. El Antiguo Egipto desarrolló una intensa labor de domesticación animal, como cabe observar en la muy numerosa documentación de escritos y decoraciones de edificaciones varias de aquella época.

Prospecciones arqueológicas en Egipto datan los hallazgos de huevos de *Fasciola* hacia 2.400-2.300 años AC (138). Nuestros estudios, tanto de escritos antiguos hallados en bibliotecas egipcias antiguas como del análisis de objetos en la Sala del Oro de la famosa

máscara de Tutankamon en el Museo de Egiptología de El Cairo, indican que por aquel entonces en Egipto únicamente existía *F. gigantea* transmitida por *Radix caillaudi*, un sinónimo de la especie típica africana *R. natalensis*. Sin embargo, intercambios con Mesopotamia conllevaron la introducción de rumiantes medianos como ovinos y caprinos y con ellos muy probablemente también *F. hepatica* y su vector *G. truncatula* (95), amén del acompañante antedicho de *L. schirazensis* (139).

Sea como sea, todo sugiere que *F. hepatica* no iba a poder consolidarse en el Delta del Nilo sino hasta después de la construcción de los muy numerosos canales de irrigación que iban a convertir a esta amplia zona en el área de hiperendemia humana que es en la actualidad, con solapación de la transmisión de ambas especies incluso en las mismas localidades endémicas (140).

## **EL MEDITERRANEO: FENICIOS, GRIEGOS, ROMANOS Y ARABES**

La Fenicia histórica tuvo su origen en el actual Líbano, extendiéndose desde aproximadamente 3.000 años AC hasta más o menos 700 años AC. La importancia de los fenicios estriba en su tendencia navegante que les lleva a colonizar el Mar Mediterráneo llegando incluso hasta la Península Ibérica (141). Los fenicios debieron jugar un papel trascendental en la expansión de *F. hepatica* y *G. truncatula* al transportar en sus embarcaciones a ganado ovino y caprino, mucho más manejable para estos fines gracias a su menor tamaño. Así es como se entiende el parentesco genético detectado hoy en día entre poblaciones ibéricas y del Levante mediterráneo de este tipo de ganado (95,142).

A diferencia de los fenicios, durante el Imperio Griego parece que la integración del manejo y cría de ganado no constituyeron un especial foco de atención, y no cabe pues pensar en un papel importante en la expansión de la Fascioliasis excepto si cabe mediante la transhumancia de grandes distancias con ovejas y cabras (143).

El caso opuesto lo constituye el Imperio Romano, en donde la agricultura llegó a ser idealizada entre la elite social como un medio de vida y grandes eruditos de la época la describieron como la mejor de las ocupaciones. Fueron precisamente la ganadería y la agricultura las actividades que impulsaron una gran economía en la Antigua Roma. La literatura al respecto es muy amplia (144-148), destacando su desarrollo en la región occidental del Imperio (149).

Y es precisamente también en el marco del Mediterráneo occidental y concretamente en la Península Ibérica donde tuvo lugar el último episodio que por su trascendencia y larga duración tuvo que tener también sin duda su influencia. Así, la colonización y dominio árabe

durante 8 siglos en la Península Ibérica se extendió desde la entrada de los musulmanes en el año 711 hasta la reconquista del Reino de Granada por Castilla-Aragón en 1491 (150,151). Los árabes entraron a través de Gibraltar después de haberse extendido desde el Oriente a lo largo de todo el Norte de Africa (152) y se les reconoce la cría de la cepa Merino de ovino en el siglo VIII (153).

Estos datos históricos coinciden con la distribución singular de la Fascioliasis humana en Europa, la cual muestra una mayor infección humana en la Europa sud-occidental (Francia, Italia, España, Portugal) que no en Europa central o del Norte, lo que a priori no cuadra ni con la pluviometría, ni con la disponibilidad de pastos, ni con la presencia y distribución del ganado en la actualidad, ni con las temperaturas óptimas para el desarrollo de *F. hepatica* ni tampoco de su especie vectora en el continente europeo que es exclusivamente *G. truncatula* (116,154). A ello cabe añadir que el marcador *L. schirazensis* también ha sido descubierto en España (139).

## **AFRICA ORIENTAL: LA ANTIGUA NUBIA, LOS CUCHITAS Y LOS PROTO-KHOISANS**

La civilización de Nubia, localizada a lo largo del valle del Nilo en una región ubicada al Sur de Egipto y al Norte de Sudán, fue conquistada por el Antiguo Egipto hacia el año 3.000 AC, recuperando su independencias hacia 1.085-750 años AC, extendiéndose su existencia hasta el año 350 cuando fue invadida y deshecha por un reino de Etiopía. Durante esta larga existencia, Nubia mantuvo una interacción más o menos intensa según las épocas con Egipto (155). Estudios óseos indican que la transición de cazadores seminómadas a agricultores rudimentarios con evidencia de animales domesticados tuvo lugar en Nubia hacia 3.300-2.800 AC (156). En el proceso de domesticación destaca el hecho de que fue en Nubia donde tuvo lugar la domesticación del asno hace aproximadamente unos 5.000 años (157), lo que se corresponde con las dataciones anteriores. Este hecho es trascendental para la Fascioliasis, dado que el asno es un muy buen hospedador para *Fasciola* y al ser utilizado como animal de transporte y carga, debió jugar un papel importante en la diseminación de la enfermedad (95). El hallazgo de huevos de *Fasciola* con las características de *F. hepatica* en asentamientos arqueológicos en Nubia de hace 4.400-2.300 años (138), indican que este Fasciólido tuvo que ser introducido con el manejo y traslado de ovinos y caprinos originarios del Fertil Creciente y a través de Egipto y a lo largo del cauce del Nilo mediante pastoralismo (95).

Subsiguientemente, desde Nubia y en dirección hacia el Sur, inicialmente el pastoralismo de los Cuchitas sobre todo con ovejas y cabras (158,159) y luego su interconexión con los pastoralistas Proto-Khoisans (160,161), habría de permitir la expansión meridional de *F.*

*hepatica* y de *G. truncatula* a través de los climas menos calurosos de las tierras altas del Africa oriental hasta incluso llegar al extremo más meridional del continente, en la actual Sud Africa hace más o menos 2.000-1.500 años (162). Es así como las tradiciones pastoralistas antiguas testimonian sobre las interconexiones de los pueblos a lo largo de Africa oriental en el pasado (155,160,163).

Esto explica la situación actual a lo largo del Este de Africa, presentando a *F. hepatica* transmitida por *G. truncatula* en las tierras altas templadas y a *F. gigantica* transmitida por *R. natalensis* en las tierras bajas calurosas. Ello a su vez confiere la base para comprender la reciente detección de áreas de endemia humana en Etiopía y Tanzania, así como las infecciones humanas en Africa del Sur, algunas incluso mortales, siendo así que, exceptuando Egipto, no se ha descrito ninguna otra zona de endemia de Fascioliasis humana en el continente africano hasta la fecha (95).

## **ASIA: LA RUTA DE LA SEDA**

La Ruta de la Seda estuvo activa más de 15 siglos, desde aproximadamente el año 138 AC hasta el siglo XV, conectando la ciudad oriental de Changan (hoy en día conocida como Xian) en China con la ciudad del Asia central llamada Samarcanda y otras ciudades más occidentales del Próximo Oriente mediante tres rutas a través de Kirgistán, Tajikistán, Uzbekistán y Turkmenistán en el Norte y otra ruta al Sur del Himalaya a través de India (164), si bien hoy en día se admite que aún hay ciertos aspectos de estas rutas transasiáticas por esclarecer (165).

La ruta de la Seda no únicamente desempeñó un papel muy importante en la mezcla genética de poblaciones humanas entre Asia Central y Europa (166), sino también en la dispersión de enfermedades humanas, tanto infecciosas como no infecciosas. El papel de la Ruta de la Seda en la distribución de enfermedades humanas es conocido desde antiguo, sobre todo en la introducción de la peste negra por *Yersinia pestis* en la Europa mediterránea en el año 1347 y también las reintroducciones de la misma que desencadenaron epidemias regionales con posterioridad (167). Pero no únicamente enfermedades infecciosas, sino también de otras etiologías han sido relacionadas con la Ruta de la Seda, tal como la vasculitis multifactorial denominada Enfermedad de Behçet (168). En lo que se refiere a enfermedades parasitarias, la Fascioliasis fue la primera en la cual se estableció una relación con la Ruta de la Seda precisamente gracias a nuestros estudios (95). Más recientemente, se ha detectado que también tuvo un papel en la difusión de otras helmintiasis humanas, como otros trematodiasis tales que la Clonorchiasis, la Schistosomiasis y la Fasciolopsiasis, algunas

cestodiasis como Taeniasis, y varias nematodiasis como la Ascariasis, la Trichuriasis y la Enterobiasis u Oxyuriasis (169,170).

En lo que concierne a la Fascioliasis, hay que destacar que los camellos, bueyes y cebús eran las especies más utilizadas para el transporte de productos y mercancías, mientras que los dromedarios pasaron a ser incorporados más tarde a las rutas más meridionales de la Ruta de la Seda a través de Afganistán, Pakistán y la India por su mejor adaptación a climas cálidos (171). Es de destacar que todas estas especies animales son excelentes hospedadores de *Fasciola* que estuvieron pues diseminando la enfermedad por Asia ininterrumpidamente durante 15 siglos (95). Esta diseminación tuvo lugar a partir del Próximo Oriente en donde ya existían ambas especies *F. hepatica* y *F. gigantica*, de modo que *F. hepatica* tuvo que tener un mayor éxito en la colonización a través de las rutas de climas templados y fríos al Norte del Himalaya, mientras que *F. gigantica* lo tendría a lo largo de las rutas por climas más calurosos al Sur del Himalaya. Desgraciadamente, el solpamiento de ambos Fasciólidos a lo largo de Asia ha conducido al origen de *Fasciola* híbridas con formas intermedias que enmascaran todo este proceso colonizador (95). Sea como sea, la consideración de las vías de la Ruta de la Seda ofrecen la base para comprender las situaciones de alta infección, endemia o epidemia humanas descritas hace años en Samarcanda, recientemente en Vietnam y Sur de China (95) y hace bien poco también en el Punjab de Pakistán (172).

## **AMERICA: EL INTERCAMBIO COLOMBINO**

El término de "Intercambio Colombino" fue acuñado por el historiador Alfred W. Crosby para referirse al impacto que tuvieron los intercambios culturales y de organismos entre El Viejo y el Nuevo Mundo después de la colonización de América por Cristóbal Colón (173). Este libro es considerado el texto fundador de la disciplina de la historia ambiental. Los intercambios de plantas, animales, tecnologías y enfermedades tuvieron lugar desde 1492 y durante los siglos subsiguientes de expansión y descubrimientos transformaron los modos de vida tanto de los nativos americanos como de los europeos. A lo largo de un periodo de alrededor de 350 años los impactos sociales y culturales se dejaron sentir a ambos lados del Atlántico, incluyendo aspectos como avances en la producción agrícola y educación, evolución de las artes militares o aumento de las tasas de mortalidad, por mencionar algunos ejemplos. El resultado de este intercambio remodeló por completo ambas regiones y alteró la historia de la humanidad.

Este intercambio comprendió, esencialmente durante los primeros 100 años, la introducción de grandes cantidades de ganado bovino, ovino, porcino y caprino, hasta el punto de originar



rebaños de enormes dimensiones que modificaron el panorama de las vastas tierras de pasto en las que se desarrollaron, como en las de Hispaniola, y los actuales México, Venezuela, Argentina y Uruguay. Los nativos americanos pasaron a utilizar a estos animales con celeridad, con fines de alimentación, sebo, pieles, transporte y arrastre.

En lo referente a enfermedades, el flujo de enfermedades introducidas por los colonizadores en América incluye varios agentes infecciosos como virus, bacterias, protozoos y helmintos. Las enfermedades más importantes fueron la viruela, sarampión, gripe, peste bubónica, difteria, tifus, cólera, escarlatina, tracoma, tos ferina, varicela y fiebre amarilla (174). Entre las enfermedades parasitarias, y dentro de las protozoosis, destaca sobre todo la malaria, y varias helmintiasis incluyendo la Ancylostomiasis por *Ancylostoma duodenale*, dos enfermedades transmitidas por mosquitos como la Filariasis Linfática y la Onchocerciasis, y una enfermedad transmitida por caracoles dulceaquícolas como la Schistosomiasis por *Schistosoma mansoni* (175-177).

Son muy numerosos los reportes que se refieren a las epidemias que diezmaron a los nativos americanos después de la llegada de los colonizadores europeos. Los datos sugieren que las enfermedades transmitidas por el aire o por contacto directo fueron las que se diseminaron con mayor rapidez y causaron mayores mortalidades. Estos fenómenos habrían de facilitar la tarea de los colonizadores en las Grandes Antillas y tierras continentales de los actuales México y Sur de Estados Unidos, así como también en América del Sur.

Otra helmintiasis transmitida por caracoles dulceaquícolas como la Fascioliasis por *Fasciola hepatica* ha sido la última enfermedad que se ha añadido a esta larga lista de enfermedades introducidas por los colonizadores españoles. A diferencia de la Schistosomiasis en que el parásito fue introducido con el transporte de esclavos desde Africa y se instaló en el Nuevo Mundo gracias a la adaptación de *S. mansoni* a caracoles americanos autóctonos para asegurar su transmisión (178), la Fascioliasis fue introducida conjuntamente con el transporte del ganado. Pero además en este caso también se introdujo del mismo modo al caracol vector europeo *Galba truncatula*, que es precisamente el que en la actualidad está involucrado en la transmisión de esta enfermedad en todas las áreas de endemia humana en altitud en zonas de los Andes como en Bolivia, Perú, Ecuador y Venezuela (95,179). Resulta interesante destacar que con el ganado se introdujo también al caracol Lymnaeido marcador *Lymnaea schirazensis* que hoy en día se encuentra en República Dominicana, México, Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú acompañando siempre a la Fascioliasis (139).

Todo esto explica la distribución actual de la Fascioliasis humana en las Grandes Antillas, México, Centro América y países de América del Sur. Muy recientemente hemos podido asimismo descifrar como esta enfermedad se diseminó en América del Sur desde las altas tierras andinas hasta alcanzar las tierras bajas de Argentina y después Uruguay (180).

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Cabe resaltar el hecho de que todos los focos mundiales de Fascioliasis humana se ajustan a esta regla de presentarse en áreas a las cuales *Fasciola* llegó hace mucho tiempo en el pasado y en donde tuvo lugar una intensa actividad humana que aseguró el establecimiento de la transmisión de esta enfermedad durante muy largos periodos, incluyendo manejo variado de ganado durante siglos. Incluso en detecciones inesperadas de áreas de endemia humana en lugares en los que a priori no se había previsto encontrar tales situaciones, como en Chile (181), Argentina (103) o Pakistan (104), acabamos verificando el ajuste a dicha regla al profundizar en el conocimiento de la historia humana en las zonas en cuestión.

*Fasciola* es un parásito que se distingue por su gran capacidad de adaptación tanto a nuevos hospedadores como a nuevos medios (94,120). Estas características se han visto reflejadas en la detección de un inusualmente largo genoma que se singulariza por un muy alto porcentaje de repeticiones (entre 32,0 y 55,3%) y un muy pequeño porcentaje del genoma codificando proteínas (1,08%) (182,183). Pero todo indica que esta capacidad de adaptación precisa de un cierto número de generaciones y pases por el nuevo hospedador y ello implica un mínimo de tiempo que nuestros resultados realizados sobre la adaptación del parásito a la rata *Rattus rattus* en ecosistemas insulares (184-186) sugieren tiene que ser de al menos algunos siglos, lo que desde el punto de vista evolutivo es evidentemente una minimiedad.

Esta nueva regla resulta ser de gran utilidad, ya no sólo para predecir en que regiones y zonas del mundo cabe esperar la existencia de endemias de Fascioliasis humana (esta enfermedad ha pasado desapercibida en muchas áreas por falta de diagnóstico apropiado debido al carácter remoto de las áreas rurales de endemia, cuando no por diagnóstico confundido u erróneo), sino también para predecir hacia y en donde se puede expandir esta enfermedad como consecuencia de los efectos del cambio climático y/o el cambio global.

Estamos pues ante un ejemplo ilustrativo de una sorprendente relación trascendental de una enfermedad infecciosa causada por un trematodo parásito como la *Fasciola* viajera y sus caracoles acompañantes que explica la distribución y problemática actuales de esta enfermedad en el mundo.