

EL SALTO DE LA BARRERA DE ESPECIE EN LA EMERGENCIA CRECIENTE DE ZONOSIS

THE JUMP OF THE SPECIES BARRIER IN THE GROWING EMERGENCY OF ZOOSES

Elías Fernando Rodríguez Ferri

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Sanidad Veterinaria
Catedrático de Sanidad Animal (Microbiología e Inmunología). Universidad de León

Palabras clave:

Zoonosis;
Emergencia;
Salto de especie;
Patógenos animales.

Keywords:

Zoonoses;
Emergence;
Jump of the species
barrier;
Spillover;
Animal pathogens.

Resumen

En los últimos años, las zoonosis han centrado la atención como consecuencia de la emergencia de brotes epidémicos globales que producen daño, muerte, quebranto económico y social, y mucho temor. Esta revisión estudia diferencias entre patógenos específicos y generalistas que permiten desde un hospedador animal pasar al hombre, superando barreras externas e internas. Aunque en la práctica tales condiciones y su aleatoriedad se reducen a casos singulares, su importancia cualitativa es extraordinaria, siendo causa de epidemias y pandemias. Se pone de manifiesto, la falta de conocimiento actual y se señala la necesidad de atraer nuevas líneas de investigación para su mejora.

Abstract

In recent years, zoonoses have focused attention due to the emergency of global epidemic outbreaks that cause harm, death, economic and social breakdown, and much fear. This review studies differences between specific and general pathogens that allow an animal host to pass to man, overcoming external and internal barriers. Although in practice such conditions and its randomness is reduced to singular cases, their qualitative importance is extraordinary, being the cause of epidemics and pandemics. It becomes clear, the lack of current knowledge and points out the need to attract new lines of research for improvement.

INTRODUCCIÓN

La humanidad está expuesta a numerosas enfermedades infecciosas que causan daños, mortalidad, o pérdida de calidad de vida. Pese a los recursos disponibles, todo apunta a que seguirán siendo importantes en el futuro.

En un estudio (1) que recopiló 1.407 especies de microorganismos patógenos humanos, el 58% fueron agentes de zoonosis y el 13% emergentes y, de éstos, el 73%, fueron zoonóticos, lo que da idea del interés de las zoonosis y de su carácter emergente asociado. Además, su tendencia al incremento asociada a diversos factores, traduce elevadísimos costes, restan alimentos, atentan contra el medio ambiente y menoscaban numerosas utilidades indirectas sobre la salud humana.

La emergencia de zoonosis es un problema fascinante en aspectos como el referido al mecanismo por el que los patógenos responsables cruzan la barrera de especie y emergen en el hombre seguido de adaptación, produciendo epidemias o pandemias.

Es una obviedad señalar que, prácticamente desde la segunda mitad del siglo pasado, el ritmo de infecciones humanas desde hospedadores animales se ha acelerado. Ejemplo en las 3 últimas décadas incluyen el SARS

(Síndrome Respiratorio Agudo), MERS (Coronavirus Respiratorio de Oriente Medio), ébola, encefalitis del Nilo Occidental, influenza aviar por H5N1, etc. o los episodios por *Escherichia coli* O137:H7, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes*, o las resistencias antimicrobianas.

Aunque el conocimiento de las bases de la emergencia es todavía muy incompleto, en los últimos años la investigación se ha centrado en aspectos como la susceptibilidad-resistencia, el contagio y el "salto" del patógeno desde el animal al hombre, en lo que influyen multitud de circunstancias dependientes de ambos y de la interfaz, en lo que se va progresando.

PATÓGENOS ESPECÍFICOS Y DE MULTI-HOSPEDADORES

La diversidad de hospedadores asociados a patógenos va desde los que se asocian a uno solo (específicos o especialistas) o a múltiples (generalistas); por ej., *Francisella tularensis* se ha aislado de más de 250 especies animales, similar a *L. monocytogenes*, mientras que *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus parasuis*, solo se aíslan del hombre o el cerdo, respectivamente. En la subespecie I de *Salmonella entérica*, la mayoría de serovares son generalistas y unas pocas

Autor para la correspondencia

Elías Fernando Rodríguez Ferri
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: ef.ferri@unileon.es

evolucionaron a especialistas. Con independencia de que la susceptibilidad esté condicionada por receptores celulares y el complejo mayor de histocompatibilidad (2), deben existir otras razones que expliquen las ventajas de una u otra opción, aunque seguramente la razón central de ambos comportamientos sea mejorar la supervivencia (3, 4); lo difícil es entender que a ello se llegue mediante ventajas distintas (si la evolución favorece la especialización, la generalización es garantía de persistencia). Sriswadi *et al.* (2017) (5) demostraron que los linajes generalistas eran más persistentes, facilitando la introducción de especies nuevas y la diversidad, permitiendo la ampliación de hospedadores, y que muchos especialistas evolucionaban a generalistas, pero también, al contrario. Al final, se abren interrogantes sobre la estabilidad de la interrelación patógeno-hospedador, pudiendo entrar el hombre en este círculo de riesgo.

EL FENÓMENO DE EMERGENCIA. ENFERMEDADES EMERGENTES

El término emergente se ha utilizado al referirse a las epidemias que asolaron la humanidad, como la peste, viruela o gripe, las más mortales. En los últimos años han emergido otras, principalmente víricas (Ébola, SARS, influenza, etc) o bacterianas, como el cólera (Haiti, 2010), o *E.coli* O104:H4 (Alemania, 2011), etc.

La primera vez que aparece la calificación “emergente” fue en un brote de piroplasmosis equina en 1962 (6). La primera publicación que trató la emergencia con una perspectiva general está fechada en 1971 (7), aunque adolece de falta de definición, por lo que se considera la Academia Nacional de Medicina de los EE.UU. el punto de partida, al publicar en 1992 un informe titulado “Infecciones Emergentes: Riesgos Microbianos para la Salud, en los Estados Unidos” (8), que fue completado después, en 1994, con otro del CDC “Sobre los riesgos de las enfermedades infecciosas emergentes: Una estrategia de prevención para los Estados Unidos” (9). En ambas, se definió la emergencia en base a un incremento de la incidencia y riesgo previsto en el futuro próximo. La OMS (10) la definió como “*la que aparece en una población por primera vez o que pudo haber existido previamente pero que se ha incrementado rápidamente en incidencia o distribución geográfica*”

El interés de estas enfermedades deriva de su incidencia, cuyo incremento se justifica por la coincidencia de una serie de factores que la favorecen en un modelo de convergencia (incremento de la población global, envejecimiento, viajes, comercio, urbanización o cambio climático, etc.), además de la gravedad, evolución y difusión, representando por todo ello un desafío permanente global. La mayor preocupación actual en las de origen bacteriano reside en las cepas resistentes a los antibióticos, con un panorama aterrador (11) que prevé por esta causa para 2050 más de 10 millones de fallecimientos (390 mil en la UE) y costes superiores a los 100,2 billones de \$. En cualquier caso, siempre comparten impredecibilidad, alta morbilidad, crecimiento explosivo de casos, gravedad e impacto social. De su importancia económica bas-

te señalar que, según el Banco Mundial, el costo de una pandemia moderadamente grave de influenza, supondría costos superiores a los del PIB de Alemania y ello sin contar la pérdida de salud y longevidad. Las pérdidas por Zika en 2016 superaron 3.500 millones de \$ (12) y el brote de Ébola en África alcanzó 32.000 millones.

El proceso que concluye en la emergencia de zoonosis puede resumirse en etapas. La primera refiere el contacto entre una fuente de infección primaria animal con otros animales. La segunda es crítica y representa la infección humana por exposición con un reservorio animal infectado, produciéndose por primera vez la transmisión animal-hombre, el salto de especie. En la tercera se mantiene la exposición humana al patógeno animal y aparecen algunos casos humanos. El estadio siguiente, en el que se sigue manteniendo la exposición, incluye ya grandes brotes de la enfermedad en el hombre, para finalizar en una epidemia o pandemia, en la que desaparece la exposición animal y la enfermedad se convierte (o puede hacerlo) en exclusiva del hombre (13).

EL SALTO DE LA BARRERA DE ESPECIE EN LA EMERGENCIA CRECIENTE DE ZONOSIS

El “salto de especie” (“de la barrera de especie”), representa “*la transmisión atípica de un patógeno desde un hospedador-reservorio a un hospedador nuevo*”. Puede producirse entre animales, domésticos o salvajes y también, desde ellos al hombre, en cuyo caso se habla de “*salto de barrera zoonótico*”, un proceso progresivo en el que un patógeno animal se establece en el hombre pudiendo producir en él enfermedad, incluso su muerte.

La probabilidad de que tenga lugar un “salto zoonótico” depende de interacciones entre factores complejos cada uno de los cuales son dificultades, obstáculos o barreras, que se oponen al flujo del patógeno desde el hospedador-reservorio al nuevo y aún en él, con respuestas no lineales e interacciones con otros factores, externos, que favorecen la dinámica de la enfermedad en el reservorio, el contacto inter-especies y la exposición del hospedador nuevo, además de los que afectan a su susceptibilidad a la infección. La particularidad es que, en muchos patógenos, para que se produzca el salto de especie, éste debe superar todas las barreras a la vez, alineadamente y de manera sucesiva mientras que, en otros, de supervivencia prolongada en el ambiente (*Bacillus anthracis*) o de amplia difusión por aerosoles (*Coxiella burnetii*), el alineamiento se puede escalar. Tal exigencia incorpora un componente de dificultad que explica la escasa frecuencia de estos casos, pese a que el hombre esté permanentemente expuesto a muchos patógenos animales específicos, potencialmente infecciosos, pues la mayoría no son capaces de causar enfermedad humana o si se produce, permanece como un suceso ocasional, sin adaptación que permita después la transmisión interhumana (14). Sin embargo, esto es más un problema de calidad que de cantidad, como corresponde a procesos emergentes en los que el mecanismo íntimo de la transmisión desde el reservorio, todavía está lejos de ser completamente conocido (15).

En el salto de especie se describen 3 niveles:

1. El **primer nivel** refiere la condición y dinámica de la enfermedad en el reservorio, que gobierna la abundancia y difusión de los patógenos. A tal efecto se considera su distribución y compatibilidades con el hospedador nuevo, la cantidad y densidad de infectados y la prevalencia e intensidad de la infección.

2. El **segundo nivel** se refiere a la presión del patógeno, que representa la cantidad y calidad del agente disponible para el hospedador nuevo (el hombre) con el que interactúa. Comprende la dinámica en el reservorio animal, su liberación al medio ambiente y la supervivencia y dispersión fuera del reservorio. Determina directamente la vía de exposición y la dosis (16).

La dinámica en el reservorio refiere la distribución e intensidad de la infección, sobre la que influyen muchos factores como los antecedentes, el movimiento y comportamiento de los hospedadores, que interactúan con otros (relacionado con la abundancia, densidad, rotación demográfica, distribución espacial y estado fisiológico de los hospedadores). En su conjunto, determinan la eficiencia de la difusión y el modo variable o estable en que el patógeno está distribuido entre las poblaciones.

La salida del patógeno del reservorio es un determinante claro del riesgo. En los animales vivos enfermos la vía de salida determinará la ruta principal de transmisión, influyendo en la frecuencia, intensidad o tasa de eliminación o su presencia en tejidos relevantes (sangre, heces, secreciones respiratorias). En cadáveres la salida es pasiva, por ej., en el matadero, la caza, transporte y consumo, vectores, carroñeros, etc. y es importante la concentración de patógenos en órganos y tejidos.

En el exterior es importante la supervivencia, capacidad de multiplicación y diseminación por transporte pasivo. Si son bacterias, la supervivencia se relaciona con estructuras de protección o de resistencia (cápsulas, esporos) y si son virus cuenta si son desnudos (los más resistentes) o con envoltura (los más lábiles) y, siempre se relaciona con la tasa de eliminación. Además, algunas especies pueden multiplicarse en el medio ambiente, pero otras (siempre los virus), solamente se asocian a hospedadores. En la diseminación importa también la vía alimentaria, agua, aire, fómites, etc., o, si intervienen vectores. Muchos patógenos respiratorios son muy lábiles y solo sobreviven fuera periodos cortos requiriendo una interacción estrecha entre reservorio y hospedador nuevo, mientras que otros sobreviven periodos largos y pueden dispersarse a lugares más alejados por el viento, desconectándose la exposición del hospedador nuevo del reservorio, como en *C. burnetii*, que ocasiona brotes de fiebre Q lejos de los reservorios animales.

En algunos casos en el curso del proceso se producen “cuellos de botella” que dificultan la transmisión de sus agentes debido a la no linealidad, como consecuencia de la ecología de los reservorios, de caracteres del patógeno o las interacciones entre los determinantes que condicionan el salto. Ocurren en ca-

sos, como la rabia, leptospirosis, infección por *E. coli* O157:H7, etc.

La exposición del hombre al patógeno, une a la presión, la dosis y la vía de entrada, siendo relevante el comportamiento (trabajo, consumo, ambientes particulares,..), que pueden incrementar la exposición y con ello el riesgo. También se producen cambios en la dinámica de las poblaciones y otros, que produce incrementos de los contactos.

La dosis disponible del patógeno siempre depende de su virulencia y de los factores correspondientes. Algunos patógenos producen enfermedad grave, incluso mortal, con dosis bajas, y otros precisan de dosis muy altas, en dependencia de sus factores de virulencia y otros del hospedador. La vía de entrada es, también, condicionante del éxito, en función de posibilidades.

Aunque cuando se habla de exposición solo se piensa en el contacto, las interacciones no lineales pueden complicar la situación, especialmente en enfermedades transmitidas por vectores; sucede por ej., en brotes de peste, que se relacionan con prevalencia y mortalidad elevadas en ratas. Las picaduras de pulgas en el hombre se producen cuando desaparecen o descienden las ratas, que son el hospedador primario de *Yersinia pestis*, por eso históricamente las mortalidades de ratas son anticipo de epidemias de peste.

3. El **tercer nivel**, representa la probabilidad de infección, conclusión de la interrelación entre dosis y barreras internas, que varía ampliamente y depende del patógeno y la susceptibilidad individual del hospedador humano. Incluyen barreras físicas, químicas y celulares, como la piel íntegra, el mucus, el flujo direccional o la ausencia de receptores celulares funcionales para adherencia o invasión o el abastecimiento de Fe (14). Como en el exterior, también aquí se producen “cuellos de botella” en el flujo del patógeno, cuya importancia puede ser grande, como sucede en la infección por *Leptospira interrogans* o *Toxoplasma gondii*.

Caso muy especial y contrario (su presencia se opone al flujo del patógeno) sucede con la intervención de los receptores celulares de reconocimiento de patógenos (TLR y NOD), que identifican moléculas del agente y activan cascadas de señalización, que al final producen citoquinas proinflamatorias (IL-1,6,8,10,12, TNF, RANTES), IFN-I, CD 80/86 y CD40 que activan mecanismos de apoptosis, protección de células vecinas e inician la inmunidad adaptativa. El caso de la influenza aviar resume bien la situación, pues el virus debe atravesar numerosas barreras, desde secreciones mucosas a receptores celulares que restringen la entrada del virus en el tracto respiratorio (enlaces α -2,3 en las células aviares ó α -2,6 en las humanas), polimerasas que limitan la replicación y neuraminidasas ineficientes que bloquean la infección (17).

Desde una perspectiva epidemiológica, la probabilidad de infección por un patógeno particular, depende de la interacción funcional entre la dosis y la respuesta. Si la relación es lineal, tanto la exposición a

dosis altas, intermitentes y de corta duración, como a dosis bajas pero continuas, generan la misma probabilidad de salto de especie pues al final lo que cuenta es la dosis global; sin embargo, si la interrelación entre dosis y respuesta es sigmoidea, las probabilidades cambian según el escenario: en un escenario de dosis baja, pero continua, cuando la dosis es mayor que 0 puede haber alguna oportunidad de salto, pero en dosis altas, intermitentes y cortas, la probabilidad es mucho mayor, y si la dosis excede el pico del umbral, el patógeno saltará siempre. En definitiva, la clave para el salto de especie está en que la relación dosis-respuesta no sea lineal, en cuyo caso exposiciones de alta intensidad probablemente (o siempre) causarían saltos de especie. En este caso, además, pequeños cambios en la dosis pueden producir grandes cambios en la probabilidad.

Pero al final, es la genética y el estado inmune-fisiológico del hospedador nuevo (el hombre, por ej.), quienes modulan la interrelación entre dosis y respuesta de forma más clara. En situaciones de inmunosupresión, se incrementa la separación en las barreras internas del hospedador, cambian las curvas de dosis-respuesta y aumenta la probabilidad de infección y del salto. Así sucede en infecciones inmunosupresoras (por virus, bacterias, etc.) o debido a la malnutrición. En cualquier caso, debe hacerse constar que la mayoría de las interacciones dosis-respuesta que se suceden en los cruces de especies se conocen mal.

La conclusión. Adaptación al nuevo hospedador

Una vez que el patógeno ha superado las barreras internas del hospedador, el resultado puede ir desde la eliminación del microorganismo a la enfermedad y desde un salto de especie finalista hasta la adaptación con transmisión interhumana, que representa el foco de atención y justifica la crisis, pues es la situación que conduce a epidemias y los eventos previos, después, simplemente son historia. En muchos virus que han producido el salto de especie, la adaptación al nuevo hospedador se produce tiempo después o nunca (en cuyo caso los saltos son finalistas).

La adaptación al hospedador humano supone cambios en el patógeno que incluyen mutaciones y recombinaciones en genes relacionados con la infección-colonización o la virulencia. Los virus de la "gripe española" (H1N1) cuando se comparan con cepas aisladas recientemente, revelan cambios en la base genética del complejo polimerasa (PA, PB1 y PB2), algo similar a lo observado con el H5N1, del que se afirma puede estar adquiriendo mutaciones asociables con la adaptación a algunos mamíferos (o al hombre) en el sitio de unión de la hemaglutinina con el receptor celular y otros. Igual sucede con el coronavirus del SARS o los aislados del virus Nipah. Como han señalado Parrish *et al.*, (2008) (14) los sitios de unión al receptor celular, que son críticos para la invasión en los virus, son lugares preferidos donde asientan cambios genéticos que permiten la adaptación y alteran la estructura antigénica del virus, sustrayéndose a la respuesta inmune.

EVALUACIÓN DEL RIESGO ZONÓTICO EN EL SALTO DE ESPECIE

Como las barreras que frenan el salto de especie, son dinámicas, pueden variar asincrónicamente y su alineamiento (aunque sea escalonado) es difícil y, en el mejor de los casos, fugaz. Por ello el salto de especie, que exige total coincidencia, resulta muy aleatorio y poco frecuente. Los métodos de estudio, que agrupan múltiples barreras o que integran datos espacio-temporales no suelen captar estas dinámicas. La infección por el virus ébola es un ejemplo extremo de infección por salto de la barrera de especie, que solamente se produce durante un alineamiento raro de las barreras y la determinación de riesgos, es muy difícil; sin embargo, en la tripanosomiasis la incidencia es más alta porque el flujo del patógeno está facilitado a través de las barreras (18).

Se ha propuesto unificar un marco conceptual para la emergencia (19) basado en los cambios en la dinámica de las poblaciones (de reservorios animales, vectores y el hombre), debidos a un incremento en la exposición del hombre a los patógenos, con la particularidad que unos implican otros, que se han dividido en 3 categorías; 1) aumento del contacto interespecie; 2) aumento o agregación de las poblaciones, y 3) expansión geográfica. Los factores determinantes que influyen en la dinámica de estos cambios son próximos (directos y que se presentan a nivel local) y finales (se producen en escalas más amplias y gobiernan los anteriores), bien antropogénicos o naturales. Según la propuesta, el marco permite categorizar los factores que afectan a la barrera entre especies (19).

CONCLUSIONES FINALES

A pesar del extraordinario avance producido, las enfermedades infecciosas siguen produciendo la muerte de millones de seres y a la vez que unas se controlan, otras emergen o reemergen. La propia naturaleza de la emergencia representa un desafío que exige vigilancia constante basada en un diagnóstico eficiente, precoz y rápido, además del desarrollo de vacunas y fármacos y de la necesidad de investigación para comprender la biología básica de los nuevos organismos y nuestra susceptibilidad frente a ellos. De este modo las zoonosis siguen representando un riesgo importante en Salud Pública, cuyos mecanismos de emergencia son en buena medida desconocidos.

Las más de sesenta mil especies conocidas de mamíferos, reptiles, anfibios o peces (20) contienen una multitud de microorganismos patógenos potenciales, pero la gran mayoría no causan enfermedad en sus hospedadores naturales, desconociéndose quiénes, de ellos, serán capaces de infectar o causar patologías en otras especies, incluyendo el hombre. En cualquier caso, el descubrimiento de microorganismos nuevos, no debe suponer necesariamente la posibilidad de riesgo de salto de especie. Deben investigarse las barreras para la infección en el hombre, el cómo se eliminan o superan por los patógenos y el contexto microbiológico y am-

biental que se identifica con el mayor riesgo. Precisamente, las relaciones entre las condiciones ambientales y la dinámica de hospedadores-vectores, la supervivencia y propagación en el ambiente, son alguno de los puntos donde falta más conocimiento. Con el fin de mejorar la situación se ha propuesto cambiar las estrategias de estudio más allá de la perspectiva simple patógeno-hospedador, a la que considera complejos de multihospedadores y multipatógenos (19).

Por su parte, las técnicas genómicas como la secuenciación masiva de alto rendimiento, además de facilitar el estudio y detección de las enfermedades emergentes revelan también una diversidad inimaginable entre los microorganismos que va desde quasiespecies complejas en el caso de virus, a fenotipos nuevos de bacterias que han sufrido transferencia horizontal de genes originando nuevos perfiles de virulencia y resistencia a los antimicrobianos (16).

En cualquier caso, aunque el futuro es siempre incierto, los recursos actuales para la detección y control de las zoonosis emergentes, nunca fueron tantos ni de tanta calidad, lo que permite identificar factores exclusivos y las interrelaciones que permitan evaluar el riesgo. Por ahora las relaciones entre la emergencia de patógenos y sus factores determinantes son generalmente especulativas y solo representan una proporción escasa además de fragmentada e incompleta del proceso de emergencia, con estudios muy limitados y faltos de una evaluación cuantitativa de la exposición a los agentes de zoonosis en la interfaz hombre-animal (19).

BIBLIOGRAFÍA

1. Woolhouse MEJ, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(12): 1842-1847
2. Kaufman J. Generalists and Specialists: a new view of how MHC class I molecules fight infectious pathogens. *Trends Immunol* 2018, 39(5): 367-379
3. Van Tienderen PH. Evolution of generalists and specialists in spatially heterogeneous environments. *Evolution* 1991; 45: 1317-1331
4. Futuyma DJ, Moreno G. The evolution of ecological specialization. *Annu Rev Ecol Syst* 1988; 19: 207-233
5. Sriswasdi S, Yang Ch, Iwasaki W. Generalist species drive microbial dispersión and evolution *Nat Commun* 2017; 8:1162. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01265-1>
6. Maurer, F.D. Equine piroplasmiasis-another emerging disease. 1962. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 151:699-702
7. Sencer DJ. Emerging diseases of man and animals. *Annu Rev Microbiol*, 1971; 25: 465-486
8. Lederberg J, Shope RE, Oaks SC, editors. Emerging infections: Microbial threats to health in the United States. Institute of Medicine. Washington DC. National Academy Press. 1992
9. Center for Disease Control and Prevention. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. Atlanta: US Dept of Health and Human Services. Public Health Service, 1994

10. World Health Organization. Health topics: emerging diseases. Geneva: WHO. http://www.who.int/topics/emerging_diseases_en (accessed 2018, Mar 26)
11. O'Neill J, chaired. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. HM Government. Wellcom Trust, 2014
12. World Bank. The short-term economic costs of Zika in Latin America and the Caribbean (LCR). Washington DC. World Bank Group. 2016
13. Wolf ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major human infectious diseases *Nature* 2007; 447 (7142): 279-283
14. Parrish CR, Holmes EC, Morens DM et al, Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72: 457-470
15. Lloyd-Smith JO, George D, Pepin KM et al, Epidemic dynamics at the human-animal interface. *Science* 2009, 326: 1362-1367
16. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, Lloyd-Smith JO. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol.* 2017, 15(8):502-510
17. Lipsitch M, Baraclay W, Raman R et al, Viral factors in influenza pandemic risk assessment. *eLife* 2016; 5, e18491, doi: 10.7554/eLife.18491
18. Simarro PP, Cecchi G, Franco JR et al, Estimating mapping the population at risk of sleeping sickness. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6, e1859. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001859>
19. Gortazar Ch, Reperant LA, Kuiken T et al, Crossing the interspecies barrier: opening the door to zoonotic pathogen. *PLoS Pathogens* 2014; 10(6):1-5, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004129>
20. Hoffmann M, Hilton-Taylor C, Angulo A et al, The impact of conservation on the status of the world's vertebrates. *Science* 2010; 330:1503-1509.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Ferri E.

El salto de especie en la emergencia de zoonosis

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM 2018 · 135(02):136-140.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.02.rev04>