



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La Ecología viral y su importancia en las enfermedades virales emergentes y re-emergentes

Viral Ecology its importance in viral emerging infection diseases

Maritza Pupo Antunez 

Departamento de Microbiología y Virología, Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Cuba.

Autor para correspondencia:
mpupo@fbio.uh.cu

RESUMEN

Este trabajo aborda las generalidades y la importancia de la Ecología viral como una disciplina que permitirá comprender la influencia de los virus en los ecosistemas. Esta rama de la Virología analiza la relación entre variables bióticas y abióticas que inciden en la presencia en tiempo y en espacio de los virus, los mecanismos adaptativos de su resistencia, virulencia y replicación en hospederos susceptibles. Se plantea que la ruptura del equilibrio virus/ecosistemas, a causa de factores económicos, sociales, biológicos y principalmente antropogénicos, contribuye al surgimiento de las enfermedades infecciosas emergentes. Se acentúa la importancia de las zoonosis de virus con genoma ARN, en especial las arbovirosis, y la circulación de algunas de ellas en Cuba. Aquí, se reitera la necesidad de un enfoque multidisciplinario como la clave del éxito en la prevención y control de estas enfermedades.

Palabras clave: enfermedades infecciosas emergentes, zoonosis, virus ARN, arbovirus

ABSTRACT

This work explores in general the importance of Viral Ecology as a discipline will allow the viral influence on ecosystems. This topic of Virology analyzes the relationship between abiotic and biotic variables that have an effect on the presence in time and in space of the viruses, mechanisms of adaptation and resistance, virulence and replication in susceptible hosts. It states how the breaking between them due to economic, social, biological and mainly anthropogenic factors contribute to appearance of emergent infection diseases. It is accentuated the importance of zoonotic viral disease with RNA genome, especially arbovirosis, and the circulation of some of them in Cuba. Here, it remarks the necessity of trans-disciplinary approach, as successful key in the prevention and control of these diseases.

Keywords: emergence infectious diseases, zoonosis, RNA virus, arbovirus

Recibido: 2020-03-20

Aceptado: 2020-06-15

INTRODUCCIÓN

La ecología es la biología de los ecosistemas. Es una ciencia dirigida al estudio de los seres vivos, su ambiente, distribución, diversidad y cómo esas propiedades son afectadas por la interacción entre los organismos y su entorno.

Las raíces de la ecología datan desde el siglo 4to, pero en 1927 se convirtió en un campo relevante, al publicarse los trabajos de Charles Elton en *Ecología Animal* y el modelo formulado por Kermack y McKendrick para describir el progreso de una epidemia en una población homogénea (Kermack y McKendrick, 1991). A partir de ese momento y hasta la actualidad, la ecología pasó de ser una ciencia descriptiva a una predictiva; donde a través de modelos matemáticos integrados a estudios epidemiológicos, se describen las propiedades de los ecosistemas y se predice como los patógenos influyen a través de ellos (Retel *et al.*, 2019, Sullivan *et al.*, 2017, Vandegrift *et al.*, 2011).

Entre los patógenos que actúan sobre los ecosistemas, se encuentran los virus. La Ecología Viral es la disciplina que estudia la relación entre estos, otros organismos, y el ambiente que tienen que enfrentar, en su intento por cumplir su imperioso ciclo biológico de replicación y supervivencia genética (Hurst, 2011).

Hoy día, la Ecología Viral es considerada una disciplina emergente, aunque se plantea que proviene desde hace un cuarto de siglo atrás (Sullivan *et al.*, 2017). Esta disciplina, registra las variables bióticas y abióticas que determinan la presencia de los virus en el tiempo y en el espacio, expone los mecanismos adaptativos de su resistencia, virulencia y replicación en los hospederos susceptibles e investiga el impacto de los virus en los ecosistemas (Suzan *et al.*, 2017).

Este impacto, es ya reconocido a nivel mundial y se sabe que tiene implicaciones en procesos ecológicos esenciales, tales como la regulación de ciclos biogeoquímicos, el control de poblaciones y la estructuración de las comunidades (Danovaro *et al.*, 2008). Además, contribuye a la diversificación de la biodiversidad a través de procesos como, la transferencia horizontal de genes y la mutación (Weinbauer y Rasoulzadegan, 2004). Todo ello, gracias a la unión indisoluble de la Ecología Viral a otras disciplinas como la Virología, Ecología, Evolución, Co-evolución, Biogeografía, Genética molecular, Epidemiología y recientemente la Bioinformática, entre otras (Suzan *et al.*, 2017).

Esta revisión aborda la importancia de la Ecología viral como una disciplina que permitirá comprender la influencia de los virus en los ecosistemas. Se enfatiza en las zoonosis de virus con genoma ARN y en especial los arbovirus.

DESARROLLO

Los virus, más allá de la controversia filosófica de ser considerados o no organismos vivos (CDC, 2020), son entidades biológicas que evolucionan. Su evolución, se debe, en mayor o menor medida, a la interacción entre su dinámica evolutiva y el ecosistema (Forterre, 2010). Los virus infectan todas las especies eucariotas y procariotas. De hecho, se ha sugerido clasificarlos en tres categorías: arcaeviruses, bacteriovirus y eucariovirus, según su capacidad para infectar arqueas, bacterias y eucariontes, respectivamente (Forterre y Prangishvili, 2009).

Los virus, son los conductores más importantes de la bioquímica global y la etiología de muchas enfermedades. Existen más virus que organismos celulares en el planeta y su diversidad genética es enorme. Se plantea, que es casi seguro que la mayoría de los distintos genes en la biosfera, parecen residir en el genoma viral, por lo que representan el principal reservorio de diversidad genética en el planeta (Koonin y Dolja, 2013). Sin embargo, a pesar de ser las entidades biológicas más abundantes y diversas del mundo, y en consecuencia, una fuerza ecológica y geoquímica importante han sido pasados por alto.

Los humanos observan la naturaleza a una meso-escala (desde mm a km) insectos, aves, peces, árboles, entre otros, pues nuestros cerebros, son buenos en procesar este tipo de datos. No obstante, esto ha favorecido pasar por alto la mayoría de la vida, en particular los virus, por estar fuera de nuestro rango sensorial. En cada uno de los integrantes de esa meso-escala existen millones de virus, las entidades biológicas más diversas y abundantes en la Tierra, que constituyen la Virofera (Rohwer y Barott, 2013).

El papel central de los virus en la total evolución de la vida está demostrado en múltiples formas. Evidencias como: la asociación de los virus y los elementos tipo virus a toda forma de vida celular, la asombrosa diversidad genética (genomas ARN o ADN), la cantidad física, la co-evolución de los virus y el sistema de defensa del hospedero forman un punto de vista "virocéntrico" en la evolución de la vida.

Según Koonin y Dolja (2013) este concepto está basado en los siguientes fundamentos:

- Parasitan todas las formas de vida celular
- Representan la entidad biológica más físicamente rica y genéticamente diversa sobre la Tierra.
- Explota todas las estrategias concebibles de replicación genómica a diferencia de la única y universal estrategia de las formas de vida celular.
- Forma un “mundo viral” coherente sostenido junto por un grupo de genes característicos que codifican funciones esenciales en una extensa variedad de virus.
- Co-evolucionan con los hospederos celulares en un proceso extremadamente complejo que combina varias formas de cooperación

La característica de los virus, de ser la entidad biológica más físicamente rica y genéticamente diversa sobre la Tierra, los hace potentes adversarios de la salud humana y veterinaria. Son una de las mayores fuentes que causan enfermedades, son los actores principales de las enfermedades infecciosas emergentes (EIE) (Howard y Fletcher, 2012).

La ruptura del equilibrio entre los patógenos y el ecosistema establece las bases para la aparición de casi todas las EIE y está dirigida, por cambios socio-económicos, demográficos y ambientales. Esta ruptura, se debe principalmente, a los cambios de naturaleza antropogénicas. Entre estos se encuentran el cambio climático, la urbanización, los viajes internacionales, el comercio, el cambio del uso de la tierra, la intensificación de la agricultura y la quiebra de las medidas en la salud pública. La Tabla 1 muestra algunos de los factores que se relacionan con el surgimiento de las EIE (CDC, 2020).

Las EIE pueden ser definidas como enfermedades infecciosas, cuya incidencia se incrementa después de su primera introducción en una nueva población hospedera o en una población hospedera existente, como resultado de cambios a largo plazo en su epidemiología. Estos eventos, pueden ser causados también por una expansión del patógeno en áreas en las cuales no había sido reportado anteriormente o en las que el patógeno ha tenido cambios significativos desde el punto de vista clínico o patológico (Jones *et al.*, 2008).

Tabla 1. Principales factores relacionados con las enfermedades infecciosas emergentes (EIE) virales

Table 1. Main factors related with viral emerging infectious diseases (EID)

Factores	Implicaciones
Desarrollo económico y social	Crecimiento poblacional Cambios ambientales (deforestación, expansión de la agricultura, calentamiento global, contaminación) Incremento internacional del comercio Incremento global de viajes Negocios agrícolas (procesamiento y distribución de alimentos)
Pobreza	Sistemas de salud pública inadecuados Fecalismo al aire Acceso al agua potable
Colapso social	Caos civil Guerra
Factores humanos	Actividad sexual Abuso de sustancias
Factores biológicos	Mutación natural Resistencia antimicrobiana Inmunosupresión Pérdida de la diversidad Invasiones biológicas

La mayoría de los patógenos en humanos y causantes de las EIE son zoonóticos y se transmiten de forma natural de animales a humanos. Las EIE zoonóticas pueden ser causadas por todo tipo de agentes patógenos, bacterias, parásitos, hongos, virus y priones, sin embargo, se considera que los virus están sobre-representados (Olival *et al.*, 2017).

La incidencia de estos virus zoonóticos, depende de la interfaz humano-animal, definida como el continuo contacto entre humanos y animales, su ambiente o sus productos. Dicha interfaz, ha evolucionado y se ha expandido, permitiendo a nuevos patógenos acceder a hospederos humanos y cruzar las barreras de especies. La eficiencia de cualquier especie para actuar como hospedera de un patógeno particular, varía dependiendo de factores tanto del hospedero, como el patógeno. Ello define las barreras de especie y separan las especies patógenas a animales no humanos de las especies patógenas humanas.

Las barreras de especies representan el mayor obstáculo para la exposición, infección y subsecuente diseminación de patógenos zoonóticos entre humanos. Según Reperant *et al.* (2013) dichas barreras pueden dividirse en tres grandes grupos complementarios:

- I. Barreras inter-especies (determinan la naturaleza y nivel de exposición humana a patógenos zoonóticos).
- II. Barreras intra-humanas (determinan la capacidad del patógeno zoonótico para infectar productivamente un hospedero humano y superar efectivamente la respuesta inmune de este).
- III. Barreras inter-humana (determinan la capacidad del patógeno zoonótico para transmitir eficientemente entre humanos causando brote, epidemias o pandemias).

Los patógenos zoonóticos pueden cruzar, más o menos eficientemente, uno o más de estos grupos de barreras. Solo aquellos que cruzan todas las barreras, tienen el potencial para establecerse sosteniblemente en la población humana (Gortazar *et al.*, 2014). Una vez que el patógeno cruza la barrera de especie e infecta al humano, el éxito de diseminarse o no en esta población, dependerá de que la transmisión pueda mantenerse de humano a humano (Richard *et al.*, 2017).

La mayoría de los virus zoonóticos se transmiten a humanos, pero no pueden propagarse directamente de persona a persona, así los humanos se consideran

como hospederos finales. Son pocos aquellos que pueden hacerlo, al menos tras unos pocos pasos (transmisión persona-persona) y surgir como causantes de brotes que involucran desde pocos a cientos de casos, en algunos de ellos con alta mortalidad. Dentro de estos virus zoonóticos se encuentran el virus del Nilo Occidental (VNO), el virus Ebola (VEBO), el Marburgo (VM) y los coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y síndrome respiratorio del Medio Este (MERS-CoV), entre otros (Leduc, 2016).

Los virus con alta plasticidad hospedera (diverso rango hospedero), son probablemente más capaces de amplificarse y esparcirse para realizar una transmisión secundaria humano-humano y tener una diseminación geográfica más general y un mayor potencial pandémico (Kreuder Johnson *et al.*, 2015). La transmisión, puede ocurrir por diferentes vías como: contacto directo, alimentos, agua potable o recreacional y artrópodos vectores.

El grupo de virus potencialmente más importante, en la transmisión de las EIE zoonóticas, son los virus con genomas compuestos por ácido ribonucleico (ARN). Diferentes estudios indican que ocupan un 44% de estas enfermedades, y en conjunto con las bacterias, superan otros parásitos como hongos protozoos y helmintos (Woolhouse y Gowtage-Sequeria, 2006). Anualmente, se registran entre dos a tres especies nuevas de virus ARN capaces de infectar humanos (Carrasco-Hernandez *et al.*, 2017).

El reto de los virus ARN

Los virus ARN, son mayoría en las EIE zoonóticas humanas y pueden infectar también otros hospederos vertebrados. Se considera, que muchos de ellos no reconocidos como zoonóticos en términos evolutivos, pero tienen este origen. Según Woolhouse y Brierley (2018) existen 214 especies de virus ARN capaces de infectar humanos. Estos virus son los de mayor interés, en el contexto de "Una Salud". Esto último proviene del término en inglés *OneHealth*, que se utiliza cuando se consideran todos los componentes que posibiliten, conduzcan o incrementen la amenaza de la enfermedad, particularmente las zoonosis (Cunningham *et al.*, 2017).

Los virus con genoma ARN, exhiben uno de los ritmos más rápido de evolución molecular en el mundo natural, aunque no siempre los cambios evolutivos son requeridos para la emergencia de un virus (Parrish *et al.*, 2008).

Su rápida evolución, es debida a que son propensos a errores en la replicación (Forrester *et al.*, 2012), a la falta de un mecanismo de marco de lectura, una replicación rápida, tiempos de generación cortos, grandes poblaciones de virus, genomas universalmente pequeños y una enorme capacidad adaptativa a nuevas condiciones ambientales (Moya, 2000).

Esta característica de evolución rápida, hace que sean los virus más frecuentes en la transmisión cruzada entre especies y a su vez, la fuente más importante de las EIE humanas con potencial pandémico (Woolhouse *et al.*, 2016; Woolhouse, 2013).

La emergencia y el potencial pandémico de estos virus, están asociadas a muchos criterios diferentes. Anteriormente, referimos la influencia de los cambios evolutivos de los virus ARN. Otros argumentos, son aquellos relacionados estrechamente a las interacciones moleculares entre el virus y su hospedero. Dentro de estas, se encuentran la capacidad de infectar y enfermar humanos (infectividad y severidad) y diseminarse de unos a otros (transmisibilidad) (Woolhouse, 2017).

La entrada del virus a la célula es un pre-requisito indispensable en la infectividad viral. Se realiza a través de los receptores celulares (proteínas, carbohidratos, glicolípidos o también moléculas complejas). Los receptores celulares, con un alto grado de similitud, compartidos en diferentes hospederos, determinan la especificidad y permite la infección viral en un amplio rango de mamíferos hospederos. Los cambios en la unión al receptor a menudo tienen un papel importante en la transmisión a hospederos (Parrish *et al.*, 2008; Woolhouse, 2017).

La entrada a la célula es una condición necesaria pero no suficiente para la infección. El virus necesita superar las barreras del hospedero, por ejemplo la respuesta inmune, para ocasionar la enfermedad. En dependencia de los órganos afectados será el grado de severidad (ejemplo: sistémico, todo el cuerpo) y su transmisibilidad según el acceso a un grupo de tejidos hospederos como por ejemplo el tracto respiratorio para los virus de la influenza (Parrish *et al.*, 2008; Woolhouse, 2017).

El modo de transmisión de un virus tiene una influencia importante en la emergencia y el éxito de la transmisión del mismo. Los virus ARN zoonóticos se han clasificado sobre la base de su transmisibilidad en humanos.

Sin embargo, se plantea que esta clasificación falla al tener que distinguirlos entre una enorme gama de epidemiologías, que van desde infecciones ocasionales ligeras, hasta aquellas que pueden producir pandemias.

Se ha creado una nueva versión de la pirámide de los patógenos, donde cada nivel representa un grado de interacción diferente entre un virus y un hospedero humano (Carrasco-Hernandez *et al.*, 2017; Woolhouse, 2013). Esta clasificación consta de cuatro niveles de acuerdo a su número básico de reproducción o el tipo de transmisión en humanos (R_0 , definido como el promedio de casos secundarios generados por cada único caso primario).

En el nivel 1 se encuentran los virus sin capacidad actual de infectar humanos, presentes en poblaciones naturales, pero que pueden eventualmente “saltar” a humanos (como ejemplos, el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), el virus Ebola (VEBO) y el virus del síndrome respiratorio del Medio Este (MERS-CoV). En el nivel 2 se localizan los virus que infectan humanos pero no se propagan en las poblaciones humanas aunque podrían, eventualmente, adquirir la capacidad genética para realizarlo (por ejemplo el virus de la Rabia). El nivel 3 está integrado por aquellos que pueden, ocasionalmente, transmitirse entre humanos (nuevo Rhabdovirus, el virus Bas-Congo). Finalmente en el nivel 4 se ubican los virus que se propagan epidémicamente entre humanos, relacionados con su transporte a través de vectores antropofílicos. Entre estos últimos están los virus transmitidos por artrópodos o arbovirus, del inglés *arthropod borne viruses*. Ejemplos de estos últimos son el virus Zika (VZIK), Chikungunya (VCHIK) virus de la Fiebre Amarilla (VFA), y los virus del dengue (VDEN) (Carrasco-Hernandez *et al.*, 2017; Woolhouse y Brierley, 2018).

Actualmente, se dispone de una mayor información sobre la transmisibilidad de los virus ARN que infectan humanos (reconocidos por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus), pues se dispone de un catálogo que describe la distribución de las especies de virus por fecha de descubrimiento, rango de hospederos no humanos y rutas de transmisión (Woolhouse y Brierley, 2018).

En la comprensión de la emergencia y potencial pandémico de estos virus, se ha hecho énfasis también en los predictores relevantes de su potencial zoonótico. Para ello, los virus ARN zoonóticos tienen

que ser controlados a través de estudios de campo, monitoreando sus poblaciones reservorios (especies donde se mantienen permanentemente y desde donde se transmiten a otras) naturales o domésticos (Carrasco-Hernandez *et al.*, 2017; Haydon *et al.*, 2002). Unido a ello, se requiere de la combinación de conocimientos sobre la genética, fenotipo y epidemiología de estos virus junto a la ecología de reservorios/vectores y la expansión de las actividades humanas que afectan los ecosistemas naturales (Carrasco-Hernandez *et al.*, 2017). El conocimiento de la ecología de las especies reservorios, es crucial para mejorar la planificación y preparación de estrategias de salud pública, los programas de vigilancia y prevención pandémicas.

Dentro de las grandes y densas poblaciones de reservorios, que pueden ser pronosticadas de cargar considerables cantidades de patógenos, se incluyen los primates, murciélagos y roedores (Olival *et al.*, 2017). De ellos, los murciélagos han ganado gradualmente en credibilidad como los reservorios de virus zoonóticos emergentes altamente patogénicos (Kohl y Kurth, 2014).

Muchos de ellos pertenecen, entre otras, a las familias *Paramyxoviridae* (subfamilia *Orthoparamyxovirinae*, género, *Henipavirus*, virus Nipah, género *Influenza virus*, virus Influenza A) *Rhabdoviridae* (género *Lyssavirus* de la Rabia) y *Coronaviridae* (género *Betacoronaviridae*, virus SARS-CoV y MERS-CoV) (Amarasinghe y Ayllón, 2019; Calisher *et al.*, 2006).

En los últimos años los virus SARS-CoV y MERS-CoV pertenecientes a la familia *Coronaviridae*, causaron un terrible impacto económico y social. A finales del 2002, se originó un brote de un síndrome respiratorio en el sureste de China y en Hong Kong, a causa del virus SARS-CoV. La enfermedad fue diseminada rápidamente a varias partes del mundo, con riesgo de una pandemia potencial y resultando en más de 8000 casos confirmados y 774 muertes.

Una década después, emerge un nuevo coronavirus MERS-CoV, en Arabia Saudita, causando un síndrome de distres respiratorio agudo y causando, hasta finales del 2016, más de 1850 casos confirmados y alrededor de un 35% de mortalidad (de Wilde *et al.*, 2018).

Actualmente, un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) se encuentra circulando desde diciembre de 2019, posiblemente relacionado a un mercado de mariscos y reportado en Wuhan, Provincia Hubei, China. Este

coronavirus, fue nombrado inicialmente por la Organización Mundial de la Salud (WHO) como nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) y la enfermedad causada como coronavirus 2019 (COVID-19 del inglés *Coronavirus disease 2019*). Posteriormente, el Grupo de Estudios de Coronavirus del Comité Internacional propuso como virus SARS-CoV-2 (Guo *et al.*, 2020).

Después del aislamiento viral y la secuenciación del SARS-CoV-2, se ha estimado (hasta febrero de 2020) un número básico de reproducción (R_0) en un rango de 1,4 a 6,5, el cual en este momento podría ser mayor (Liu *et al.*, 2020). El valor de R_0 expresa mucho acerca de la epidemiología del patógeno. Por ejemplo, valores de $R_0 > 1$ indican que pueden ocurrir grandes epidemias o que la enfermedad puede llegar a ser endémica (Woolhouse *et al.*, 2016). Actualmente (30 Mayo 2020) este virus circula en 185 países para un número de 5 millones 899 mil 866 casos confirmados y de 364 mil 891 de muertes (<https://www.worldometers.info/coronavirus/> con cifras que aún sigue en aumento).

Si bien, los murciélagos tienen un papel preponderante como reservorios de virus zoonóticos emergentes, existen otras especies relevantes, como por ejemplo los mosquitos. Estos, tienen a cargo la diseminación de arbovirus de gran importancia médica por lo que se requiere de un monitoreo constante de estos vectores. Tanto para unos y otros, los estudios de modelaje y predicción tienen un gran potencial para las estrategias de prevención y control (Eisen y Eisen, 2011; Lipsitch *et al.*, 2016).

Sin embargo, existen pocas herramientas analíticas que permitan identificar las especies de hospederos que, probablemente, albergan un nuevo virus o cuales virus pueden cruzar las barreras de especies con potencial pandémico. No obstante, se han realizado estudios predictivos para identificar características del virus y su relación con mamíferos hospederos relacionados a la emergencia, utilizando estructuras tecnológicas de aprendizaje apoyadas en la compilación de bases de metadatos (Brierley y Pedersen, 2019; Olival *et al.*, 2017).

Afortunadamente, gracias a las nuevas tecnologías en la biología actual, se llevan a cabo investigaciones para el descubrimiento de nuevas entidades virales y el impacto de los virus en los ecosistemas y la vida de nuestro planeta. Además, pueden constituir una metodología potencialmente curativa, permitiendo el desarrollo de anti-virales de amplio espectro, para controlar las infecciones virales *in vivo* (Nehme *et al.*, 2019).

Dentro de estas nuevas metodologías, la epigenética, los protocolos metagenómicos y particularmente la metavirómica, han permitido descubrir la presencia de virus sin previa sospecha, aunque esto no siempre significa una infección con impacto biológico (Edwards y Rohwer, 2005).

La Epigenética estudia las modificaciones en la expresión de genes que no están dados a mutaciones o cambios en la secuencia genética. Si bien, no ha conllevado al descubrimiento de nuevos virus, ha portado fuertes evidencias de que cualquier infección viral pudiera ser potencialmente tratada por nuevos terapéuticos que tienen como blanco mecanismos epigenéticos (Nehme *et al.*, 2019).

Por su parte la Metagenómica ha renovado el conocimiento de la Virología. Previo a la utilización de los métodos moleculares, la identificación y caracterización de nuevos virus, requería previamente de un aislamiento exitoso. Esto, es imposible para aquellos virus que no se propagan en cultivos celulares en el laboratorio (Mokili *et al.*, 2012). La metagenómica supera estas limitaciones con el advenimiento de los métodos moleculares y de técnicas de secuenciación novedosas y de menos costos. Ello posibilitó que se convirtiera en la regla de oro de la Ecología microbiana y posteriormente en una poderosa herramienta en el estudio de la diversidad viral en sus ambientes naturales, el descubrimiento de nuevos linajes virales y en el diagnóstico viral (Halary *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2019).

En la Metavirómica, el rápido y extensivo desarrollo de la tecnología de Secuenciación Metagenómica de Próxima Generación (del inglés, Metagenomic Next-Generation Sequencing), abrió paso al avance en el conocimiento de la transmisión, diagnóstico y vigilancia de enfermedades emergentes zoonóticas. Una de las aplicaciones claves de la metagenómica viral es la caracterización, sin previo conocimiento, de todos los virus presentes en las muestras y permitir también el descubrimiento de nuevas o raras etiologías infecciosas (Kwok *et al.*, 2020).

Los arbovirus

Los arbovirus son virus de genoma ARN y sin duda, los patógenos más numerosos transmitidos por insectos. Se han identificado más de 500 especies y variedades de arbovirus (CDC, 2020). Los que causan enfermedades zoonóticas pertenecen a las cuatro familias más importantes, *Togaviridae* (género *Alpha-*

virus), *Flaviviridae* (género *Flavivirus*), *Bunyaviridae* (géneros *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* y *Nairovirus*), y *Reoviridae* (géneros *Coltivirus* y *Orbivirus*).

Los artrópodos más comunes en su transmisión incluyen mosquitos, moscas y garrapatas, junto a otros artrópodos hematófagos (CDC, 2020). Los mosquitos de los géneros *Aedes* y *Culex* son los vectores más frecuentemente asociados a la transmisión de arbovirus de importancia médica (Liang, 2015). Dentro del género *Aedes* las dos especies más importantes son *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, quienes transmiten los VCHIK, VDEN, VFA y VZIK (Powers, 2009). Por su parte, los mosquitos del género *Culex* son responsables de la transmisión de virus como encefalitis Japonesa (VJE), Fiebre del Valle de Murray (VMF), encefalitis de San Luis (VESL) y virus del Nilo Occidental (VNO) (Holbrook, 2017).

Los ciclos de mantenimiento y amplificación de los arbovirus involucran la transmisión horizontal, vertical, y venérea. En la transmisión horizontal, el virus se transmite desde un vector infectado a un hospedero vertebrado durante su alimentación a través de la sangre, mientras que en la vertical va de la hembra vector infectada hacia su progenie. En este último caso, el virus diseminado afecta el desarrollo de los huevos y persiste en los estados de larva y pupa y posteriormente en el adulto. La transmisión venérea permite la entrada del virus durante la cópula, desde el macho infectado verticalmente, a la hembra (Agarwal *et al.*, 2017).

La circulación de los arbovirus en la región de las Américas, ha sido el blanco esencial de las campañas lideradas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para la eliminación del vector (Guzmán, 2019). El comienzo del milenio se ha visto marcado por la explosión de nuevos arbovirus que afectan las Américas.

El Caribe, como parte de ella, es considerado como un “zona caliente” por ser una región donde están exacerbados factores que alteran la ecología, como las condiciones climáticas y el cambio climático, entre otros (Mavian, 2019).

El clima, es de vital importancia para el desarrollo y vida natural de los ecosistemas en nuestro planeta. Los cambios en parámetros como la temperatura, las precipitaciones y los vientos, afectan a las enfermedades transmitidas por vectores, originando ambientes más o menos favorables para vectores o reservorios y por tanto para la transmisión de estas enfermedades (Fouque y Reeder, 2019).

Respecto a los arbovirus, el clima tiene un impacto considerable en la distribución espacio-temporal de los artrópodos (vía de transmisión de los arbovirus), en el ciclo de vida y eficiencia de la transmisión de los vectores, los patrones de dispersión y la evolución de los arbovirus (Gould y Higgs, 2009). El cambio climático está causando ya un cambio en la epidemiología de una variedad de arbovirus. Está acompañado por patrones alterados en las precipitaciones, inundaciones y un incremento en los eventos extremos del tiempo. Estos fenómenos están potencialmente relacionados a la expansión del rango geográfico de vectores permisivos y así, al incremento y dispersión potencial de una variedad de amenazas arbovirales (Whitehorn y Yacoub, 2019).

El Caribe, es afectado por eventos climatológicos severos como huracanes, ciclones y tormentas. Su acción puede afectar severamente áreas de vegetación y viviendas (Pelling *et al.*, 2002). Estos eventos, también pueden ocasionar la elevación del nivel del mar, resultando en la pérdida de grandes porciones de tierra o la sumersión de islas completas. Como resultado, se produce un gran impacto en el escenario y biodiversidad de las islas (Bellard *et al.*, 2014).

La temperatura y las lluvias, son variables climáticas que influyen directamente en los ecosistemas, inciden en las enfermedades transmitidas por vectores y en los vectores *per se*. Las pequeñas islas, pueden ser extremadamente susceptibles a los cambios en las precipitaciones, debido a la carencia de infraestructuras para lograr cambios en los flujos de agua. Como consecuencia, da lugar a fuentes de agua abiertas donde prolifera el mosquito y al almacenaje de agua en los hogares, incrementándose por tanto, los sitios de cría (Mavian, 2019). La elevada humedad o las abundantes precipitaciones pueden incrementar el hábitat larval y la población del vector e incrementar su transmisión (Agarwal *et al.*, 2017, Morin *et al.*, 2013).

Por su parte, la temperatura afecta la competencia del vector (capacidad del mosquito de hacerse infectivo y transmitir el virus). El incremento en la temperatura ambiental, incrementa la replicación viral en hospederos ectotérmicos. Debido a esto, la diseminación viral se correlaciona directamente con la carga viral. Este factor también influye en la abundancia y comportamiento de alimentación de los mosquitos.

A temperaturas altas, la actividad de picar del mosquito es más frecuente debido a un metabolismo relativamente rápido de los nutrientes. Esto, incide en el

índice reproductivo del mosquito y por tanto en su densidad de población (Kramer, 2016). El aumento de la temperatura, generalmente, debe resultar en un periodo de incubación extrínseco (intervalo de tiempo entre la ingestión del alimento, sangre infectada y la transmisión oral del virus) y en general la transmisibilidad (Ciota y Keyel, 2019).

Todas estas condiciones ambientales, permiten en los trópicos la co-circulación de muchos arbovirus que utilizan el mismo vector. Ello aumenta la posibilidad de infecciones subsecuentes, superinfecciones o coinfecciones del mosquito (Valderrama *et al.*, 2017).

A pesar de los esfuerzos de la OPS en la eliminación de estos vectores en la región de las Américas, lamentablemente, no han sido totalmente exitosos. Por tanto, la emergencia y distribución de los arbovirus en general en toda la región, y el Caribe en particular, no es nada insólito.

En los últimos años, ha ocurrido un estallido de nuevas arbovirosis que afectan las Américas, además del incremento de algunos, entre ellos el dengue. Existen múltiples ejemplos de importancia en la introducción o expansión geográficas de estos virus como: el de la encefalitis equina Venezolana (VEEV), encefalitis equina del Este (VEEE), VDEN, VNO, VESL, VCHIK, VZIK, VFA entre otros (Vasconcelos y Calisher, 2016).

Hasta finales del 2013, el dengue permaneció considerado como el arbovirus de mayor importancia tanto en el Caribe como en las Américas (Guzmán, 2019). En 2013-2014, emergieron los VCHIK y VZIK en las Américas, y ambos se expandieron rápidamente, a docenas de países y afectando millones de personas con una amplia morbilidad.

Cuba, como parte del Caribe y la América Latina, no ha estado exenta de alguna de estas infecciones, las que han sido detectadas a través de la vigilancia o encuestas serológicas nacionales (Pupo-Antúnez, 2018). Una de las primeras referencias de la circulación de arbovirus en Cuba data de 1969, con la ocurrencia de un brote del virus de la VEEE (familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*). Pero no fue hasta el año 1977, que se demostró que los vertebrados salvajes y las aves fueron los hospederos principales del VEEE en varias de las provincias del país (Vasilenko *et al.*, 1971).

El dengue, es una enfermedad aguda causada por los VDEN (familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*) que comprende cuatro serotipos VDEN 1-4. Es transmitida

al hombre a través de la picada del mosquito del género *Aedes*, principalmente la especie *Ae. aegypti* aunque el mosquito *Ae. albopictus* es un vector de importancia en algunas áreas geográficas (Guzmán, 2019). La enfermedad, manifiesta un espectro clínico que puede ir desde la forma leve o asintomática hasta la muerte (Nimmannitya, 1987).

En Cuba, en el periodo 1977-78, se reportó la primera epidemia de Dengue originada por el VDEN-1 (Terry, 1979). Seguidamente en 1981, ocurrió la primera epidemia de dengue hemorrágico. Fue clasificada como Fiebre hemorrágica de dengue síndrome de choque por dengue, FHD/SCD y causada por el VDEN-2 (WHO, 1980). Tras estas, se reportaron nuevas epidemias en 2001-2002 por el VDEN-3 y en 2006-2007 por VDEN-3 y VDEN-4. A partir de esta fecha, se han notificado pequeños brotes de varios serotipos en diferentes provincias del país (Guzmán, 2019).

El VNO (familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*) pertenece al serocomplejo de la encefalitis Japonesa, fue introducido en nuestro Hemisferio a través de Nueva York, EU, en 1999. El virus, es mantenido en la naturaleza en un ciclo de transmisión enzootica entre aves y mosquitos del género *Culex*, y puede causar brotes en su transmisión a equinos y humanos quienes son hospederos terminales. Puede circular sin manifestaciones clínicas u ocasionar una enfermedad subclínica, febril o encefalítica (Marchi *et al.*, 2018). Su aparición en Cuba fue informada en el 2006, a partir de la confirmación serológica de casos de infección ocurridos en 2003 y 2004, durante su vigilancia. El monitoreo, posibilitó también, la notificación de casos de infección por el VESL, la confirmación de un ciclo de amplificación zoonótica del VNO desde aves residentes a equinos y a humanos entre 2002 y 2003 y además la documentación de la co-circulación de ambos virus en el periodo 2004-2006 (Pupo-Antúnez, 2006; Pupo-Antúnez, 2019; Pupo-Antúnez, 2011; Pupo-Antúnez, 2018).

El VESL, pertenece al igual que el VNO, a la misma familia, género y serocomplejo, además de poseer un ciclo de transmisión y un cuadro clínico similar. Fue descubierto en 1993 tras una larga epidemia en St. Louis, Missouri, EEUU. Su circulación está restringida, hasta el momento, al Hemisferio Occidental en las regiones de Norte América (EEUU y Canadá) desde 1933 y en Suramérica (Argentina y Brasil) a partir de los años 60. No obstante ha re-emergido en los últimos años en ambos países de Suramérica. En Cuba, la

circulación del VESL se determinó por la presencia de anticuerpos específicos en animales y humanos, así como en aves centinelas (Pupo-Antúnez, 2019).

EL VCHIK (familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*) circula en ciclos enzooticos entre primates no-humanos e incluye múltiples mosquitos vectores del género *Aedes*. Su sintomatología, causa una enfermedad febril que imita la del VDEN, lo que originó por mucho tiempo, que haya sido sub-diagnosticado y sub-estimado (Weaver y Reisen, 2010). A partir de su re-emergencia en 2005, en el este de Asia y Océano Índico y su emergencia en el Caribe y América del Sur (2013-2014), ha ocurrido una evolución clínica de la enfermedad pasando de un cuadro tradicional de fiebre y dolores articulares a manifestaciones neurológicas y mayor mortalidad (Weaver y Lecuit, 2015).

En Cuba en 2015, ocurre un reducido brote de fiebre por VCHIK, que fué rápidamente controlado y sin reconocimiento de transmisión viral en el país (Guzmán MG, 2019).

El VZIK (familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*) es transmitido principalmente por mosquitos del género *Aedes* aunque se ha reportado también su transmisión sexual, neonatal y por transfusión de sangre. La infección puede cursar de forma asintomática o causar una enfermedad febril leve, hasta manifestaciones más severas, involucrando manifestaciones neurológicas, síndrome de Guillain-Barré y microcefalia en neonato/s (Esposito *et al.*, 2018, Mlakar *et al.*, 2016).

En el año 2016, precedido por el diagnóstico de casos importados de VZIK, se confirma la introducción y transmisión de este virus en Cuba. Esta transmisión se ha extendido a varias provincias y actualmente permanece (Guzmán MG, 2019).

El VFA es el virus prototipo en el género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Presenta dos ciclos de transmisión epidemiológicamente distintos: selvático y urbano que involucran mosquitos vectores diferentes. El ciclo selvático es endémico y epidémico en regiones tropicales de África y Suramérica (Chippaux y Chippaux, 2018). En Suramérica, los vectores son los mosquitos del género *Haemagogus* y *Sabethes* mientras que en el ciclo urbano los mosquitos del género *Aedes* son los causantes de la transmisión (Moussallem *et al.*, 2019).

La enfermedad es endémica en 47 países, 34 en África y 13 en Centro y Sur América. La emergencia de la Fiebre Amarilla está asociada directamente con su

diseminación continua en algunos países. En África, por ejemplo, ocurrió el brote en Angola en 2015, el cual se extendió a la República Democrática del Congo en 2016 (Cupertino *et al.*, 2019).

Existen reportes recientes de brotes de la enfermedad en Brasil, desde 2016. Esta zoonosis que usualmente se mueve en olas desde el bosque de los campos brasileiros, ha avanzado a áreas altamente pobladas del Sureste de este país, y ha producido el mayor brote en humanos en los últimos 60 años (Figueiredo, 2019).

En Cuba, a partir de la emergencia de la Fiebre Amarilla, primero en Angola y después en Brasil, se incorporó la vigilancia molecular del virus. Las muestras procesadas, han sido de viajeros provenientes de áreas con riesgo resultando todas negativas (Guzmán, 2019).

Sin embargo, a pesar de ser estos los arbovirus que circulan o han circulado, no son solo los únicos que deben estar en el punto de mira por su re-emergencia existente o posiblemente futura. En la actualidad, existen arbovirus con emergencia potencial a nivel global y aún más próximos a nuestra región (Weaver y Reisen, 2010).

A nivel global, prevalecen algunos arbovirus que han adquirido gran importancia en términos de la salud pública y veterinaria. Citaremos algunos ejemplos, como son el VNO, VEJ y el virus de la fiebre del valle de Rift (VFVR) quienes causan considerable preocupación en áreas del noroeste de Europa.

Si bien, algunos arbovirus ya son endémicos en algunas partes de la región (VNO y virus Looping ill, VLIV), otros se han expandido recientemente bajo la influencia de factores ecológicos como el clima, uso de la tierra y la distribución de los vectores y sus hospederos. Algunos como el VEJ y el VFVR aún no circulan en Europa, pero su introducción y la presencia de vectores supuestamente competentes, los convierte en un riesgo potencial de gran interés de estudio (Barzon, 2018; Esser *et al.*, 2019).

El VEJ (familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*) es el virus prototipo del serocomplejo que lleva su nombre. Se mantiene, en un ciclo aves acuáticas y mosquitos del género *Culex* y se transmite a humanos y equinos, quienes constituyen hospederos finales. El VEJ se ha expandido progresivamente en Asia, con un estimado hasta el 2018, de 50 000 casos sintomáticos y 10 000 muertes anuales (Marchi *et al.*, 2018). Su

vector primario, el mosquito de la especie *Culex tritaeniorhynchus* ya ha sido identificado en el noroeste de Grecia (Patsoula *et al.*, 2017). El ARN del virus se detectó en la especie *Cx. pipiens* en Italia, incrementándose así el riesgo potencial de su introducción en Europa.

El otro candidato a una emergencia global, es el VFVR (familia *Bunyaviridae*, género *Phlebovirus*) circula en el Este, Centro Oeste y Sur de África así como en la Península Arábiga, afectando severamente el ganado y en ocasiones a humanos. El virus afecta accidentalmente al humano, que puede o no tener síntomas o una enfermedad leve asociada a fiebre con alguna anormalidad hepática. Tiene como vectores una gran variedad de géneros de mosquitos, como *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* y *Mansonia*, lo que le posibilitaría su emergencia y dispersión global (Gould *et al.*, 2017).

El virus Usutu (VUSU) comparte un ancestro común con el VNO, VEJ y el virus del Valle de Murray (VVM). Este virus, hasta su emergencia en Austria, 2001 donde causó un brote en aves, había atraído poco la atención; debido a que la infección en humanos estaba caracterizada solo por rash y fiebre. A partir de esta fecha, surgen evidencias de su circulación en aves del Reino Unido y su dispersión en Europa.

Evidencias recientes en Italia, indican que el VUSU ha circulado por algunos años de forma subclínica y se informa de un total de casos de encefalitis a causa de la infección por este virus en la región de Módena. Si se tiene en cuenta la mortalidad en las aves, las infecciones en humanos y su continua expansión geográfica, se tiene un claro indicio de la emergencia de este patógeno aviar y humano (Gould *et al.*, 2017).

En nuestra región, entre los arbovirus con potencial emergencia/re-emergencia uno de los más preocupantes es el virus Mayaro (VMAY). Pertenece a la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*, está estrechamente relacionado al VCHIK (miembros del mismo serocomplejo Semliki Forest) y es muy similar en su sintomatología. Es un virus artrítogénico que presenta una enfermedad febril auto-limitada con una artralgia incapacitante que puede persistir durante meses u años (Mota *et al.*, 2015).

Se cree que se mantiene en la naturaleza en un ciclo selvático, limitado a áreas boscosas y donde puede causar brotes restringidos. Se transmite principalmente por mosquitos del género *Haemagogus*, que viven en lo alto de los árboles. Las infecciones humanas

pueden propagarse a zonas urbanas y peri-urbanas si, al igual que el VCHIK, se adapta más eficientemente a mosquitos antropofílicos. Esto permite la urbanización de la enfermedad (Mota *et al.*, 2015; Wiggins *et al.*, 2018).

En 2015, la fiebre por VMAY se identificó en Haití. Se confirmó la diferencia de esta cepa con las circulantes en Perú, Bolivia, Venezuela, Trinidad y Tobago, y Guyana Francesa, así como la similitud a otras aisladas en Brasil. Estos casos, indican la circulación activa del VMAY en el área del Caribe y su potencial propagación a otras zonas de la región como ha ocurrido con el VCHIK y VZIK. La OPS informó en 2018, la presencia de VMAY en Perú (35 casos en 2018 y 2 en 2019), así como 5 casos en Ecuador en 2019 (Mota *et al.*, 2015).

Estos hallazgos, demuestran una alta plasticidad del genoma del virus, sugiriendo que este puede incrementar su capacidad viral y consecuentemente, causar de forma rápida una epidemia mundial similar a la ocurrida por el VCHIK (Mota *et al.*, 2015).

¿Es posible evitar una "arbopandemia"?

Los arbovirus tienen ya establecida una historia de emergencia y no cabe duda que esta continúe en el futuro. Si bien las epidemias son difíciles de prevenir, la detección temprana de arbovirus emergentes en áreas no endémicas requiere de esfuerzos en la vigilancia en aquellas zonas donde la circulación de estos es probable. Los brotes, epidemias y posibles pandemias por arbovirus, están envueltos por toda una serie de interacciones complejas entre el virus, el vector, el hospedero y el ambiente abiótico, los cuales, no son totalmente comprendidos.

Un mayor conocimiento e interpretación de estas interacciones, será particularmente útil en predecir con toda probabilidad estos eventos. No obstante, se debe tener en cuenta que, a pesar de compartir características comunes, existen diferencias específicas para cada arbovirus, que deben ser consideradas en los programas de vigilancia y control de estas infecciones. Definitivamente, si no es posible una predicción eficaz de una potencial "arbopandemia" es esencial, el establecimiento de programas de vigilancia y control tempranos en el lugar y momento adecuado, así como políticas que controlen la alteración de los ecosistemas naturales. Se evidencia la necesidad de un enfoque multidisciplinario como la clave del éxito en la prevención y control de estas enfermedades.

LITERATURA CITADA

- Agarwal, A., M. Parida, M. y P.K Dash (2017). Impact of transmission cycles and vector competence on global expansion and emergence of arboviruses. *Rev Med Virol.* 27(5): e1941.
- Amarasinghe, G. K. y M. A. Ayllón (2019). Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. *Arch. Virology* 164: 1967-1980.
- Barzon, L. (2018). Ongoing and emerging arbovirus threats in Europe. *J. Clin. Virol.* 107: 38-47.
- Bellard, C., C. Leclerc y F. Courchamp (2014). Impact of sea level rise on the 10 insular biodiversity hotspots. *Glob. Ecol. Biogeogr.* 23: 203-212.
- Brierley, L. y A. B. Pedersen (2019). Tissue tropism and transmission ecology predict virulence of human RNA viruses. *PLoS biology*, 17(11): e3000206.
- Calisher, C. H., J. E. Childs, H. E. Field, K. V. Holmes y T. Schountz (2006). Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 19: 531-45.
- Carrasco-Hernandez, R., R. Jácome, Y. López y S. Ponce De León (2017). Are RNA Viruses Candidate Agents for the Next Global Pandemic? A Review. *Ilar j.* 58: 343-358.
- CDC Arbovirus Catalog. (2020). Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <https://wwwn.cdc.gov/arbocat/VirusBrowser.aspx>. Última consulta: 3 de junio de 2020.
- Ciota, A. T. y A. C Keyel (2019). The Role of Temperature in Transmission of Zoonotic Arboviruses. *Viruses.* 11. (11), 1013.
- Cunningham, A. A., P. Daszak y J. L. Wood (2017). One Health, emerging infectious diseases and wildlife: two decades of progress? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 372.
- Cupertino, M. D., R. Garcia, A. Gomes, S. De Paula, *et al.* (2019). Epidemiological, prevention and control updates of yellow fever outbreak in Brazil. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 12, 49-59.
- Chippaux, J. P. y A. Chippaux (2018). Yellow fever in Africa and the Americas: a historical and epidemiological perspective. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 24: 20.
- Danovaro, R., A. Dell'anno, C. Corinaldesi, M. Magagnini, *et al.* (2008). Major viral impact on the functioning of benthic deep-sea ecosystems. *Nature*, 454, 1084-7.
- De Wilde, A. H., E. J. Snijder, M. Kikkert, y M. J. Van Hemert, (2018). Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 419: 1-42.

- Edwards, R. A. y F. Rohwer (2005). Viral metagenomics. *Nat. Rev. Microbiol.* 3: 504-10.
- Eisen, L. y R. J. Eisen (2011). Using geographic information systems and decision support systems for the prediction, prevention, and control of vector-borne diseases. *Annu. Rev. Entomol.* 56: 41-61.
- Espósito, D. L. A., J. B. De Moraes y B. Antônio Lopes (2018). Current priorities in the Zika response. *Immunology.* 153: 435-442.
- Esser, H. J., R. Mögling, N. B. Cleton, H. Van Der Jeugd, *et al.* (2019). Risk factors associated with sustained circulation of six zoonotic arboviruses: a systematic review for selection of surveillance sites in non-endemic areas. *Parasit. Vectors.* 12(1): 265.
- Figueiredo, L. T. M. (2019). Human Urban Arboviruses Can Infect Wild Animals and Jump to Sylvatic Maintenance Cycles in South America. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 9: 259.
- Forrester, N. L., M. Guerbois, R. L. Seymour, H. Spratt, *et al.* (2012). Vector-borne transmission imposes a severe bottleneck on an RNA virus population. *PLoS Pathog.* 8: e1002897.
- Forterre, P. (2010). Defining life: the virus viewpoint. *Orig. Life Evol. Biosph.* 40: 151-60.
- Forterre, P. y D. Prangishvili (2009). The great billion-year war between ribosome- and capsid-encoding organisms (cells and viruses) as the major source of evolutionary novelties. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1178: 65-77.
- Fouque, F. y J. C. Reeder (2019). Impact of past and on-going changes on climate and weather on vector-borne diseases transmission: a look at the evidence. *Infect. Dis. Poverty.* 8: 51.
- Gortazar, C., L. A. Reperant, T. Kuiken, J. De La Fuente, *et al.* (2014). Crossing the interspecies barrier: opening the door to zoonotic pathogens. *PLoS Pathog.* 10: e1004129.
- Gould, E., J. Pettersson, S. Higgs, R. Charrel, *et al.* (2017). Emerging arboviruses: Why today? *One Health.* 4: 1-13.
- Gould, E. A. y S. Higgs (2009). Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 103: 109-21.
- Guo, Y. R., Q. D. Cao, Z. S. Hong, Y. Y. Tan, *et al.* (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil. Med. Res.* 7: 11.
- Guzmán M. G., M. Álvarez, J. L. Pelegrino, D. Ruiz, *et al.* (2019). Vigilancia de laboratorio de Dengue y otros Arbovirus en Cuba, 1970-2017. Papel del IPK. *Rev. Cuba. Med. Trop.* 71(1): 1-31.
- Halary, S., S. Temmam, D. Raoult y C. Desnues (2016). Viral metagenomics: are we missing the giants? *Curr. Opin. Microbiol.* 31: 34-43.
- Haydon, D. T., S. Cleaveland, L. H. Taylor, y M. K. Laurenson (2002). Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge. *Emerg. Infect. Dis.* 8: 1468-73.
- Holbrook, M. R. (2017). Historical Perspectives on Flavivirus Research. *Viruses,* 9(5), 97.
- Howard, C. R. y N. F. Fletcher (2012). Emerging virus diseases: can we ever expect the unexpected? *Emerg. Microbes Infect.* 1: e46.
- Hurst, C. J. (2011). Defining the Ecology of Viruses. *Studies in Viral Ecology.* 1 : 3-40.
- Kermack, W. O. y A. G. McKendrick (1991). Contributions to the mathematical theory of epidemics--I. 1927. *Bull. Math. Biol.* 53: 33-55.
- Kohl, C. y A. Kurth (2014). European bats as carriers of viruses with zoonotic potential. *Viruses.* 6: 3110-28.
- Koonin, E. V. y V. V. Dolja (2013). A virocentric perspective on the evolution of life. *Curr. Opin. Virol.* 3: 546-57.
- Kramer, L. D. (2016). Complexity of virus-vector interactions. *Curr. Opin. Virol.* 21: 81-86.
- Kreuder, C., P. L. Hitchens, T. Smiley, T. Goldstein, *et al.* (2015). Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. *Sci. Rep.* 5:14830.
- Kwok, K. T. T., D. F. Nieuwenhuijse, M. V. T. Phan y M. P. Koopmans (2020). Virus Metagenomics in Farm Animals: A Systematic Review. *Viruses,* 12(1): 107.
- Leduc, J. W. N. (2016). Emerging viral diseases. *Viral Pathog.* 16: 215-231.
- Liang, G. X. (2015). Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. *Emerg. Microbes Infect.* 4: 1-5.
- Lipsitch, M., W. Barclay, R. Raman, C. J. Russell, *et al.* (2016). Viral factors in influenza pandemic risk assessment. *eLife.* 5.
- Liu, Y., A. A. Gayle, A. Wilder-Smith y J. Rocklöv (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel. Med.* 27.
- Marchi, S., C. Trombetta y E. Montomoli (2018). Emerging and Re-emerging Arboviral Diseases as a Global Health Problem. *Emerging and Re-emerging Issues,* 25.
- Mavian, D. M., O. Munoz, M. Salemi, A. Vittor *et al.* (2019). Islands as Hotspots for Emerging Mosquito-Borne Viruses: A One-Health Perspective. *Viruses.* 11: 2-28.

- Mlakar, J., M. Korva, N. Tul, M. Popović, *et al.* (2016). Zika Virus Associated with Microcephaly. *N. Engl. J. Med.* 374: 951-8.
- Mokili, J. L., F. Rohwer y B.E. Dutilh (2012). Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr. Opin. Virol.* 2: 63-77.
- Morin, C. W., A. C. Comrie y K. Ernst (2013). Climate and dengue transmission: evidence and implications. *Environ. Health Perspect.* 121: 1264-72.
- Mota, M. T. D. O., M. R. Ribeiro, M. R. D. Vedovello y M. L. Nogueira (2015). Mayaro virus: a neglected arbovirus of the Americas. *Fut. Virol.* 10: 1109-1122.
- Moussallem, T. M., C. Gava, K. S. Ardisson, C. S. Marques, *et al.* (2019). Yellow fever outbreak in a rural-urban mixed community of Espírito Santo, Brazil: epidemiological aspects. *Rev. Panam. Salud Publica.* 43: e29.
- Moya A, E. S., A. Bracho, R. Miralles, E. Barrio (2000). The evolution of RNA viruses: A population genetics view. *Proc Natl Acad Sci US*, 20, 6967-73.
- Nehme, Z., S. Pasquereau y G. Herbein (2019). Control of viral infections by epigenetic-targeted therapy. *Clin. Epigenetics.* 11: 55.
- Nimmannitya, S. (1987). Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 18: 392-397.
- Olival, K. J., P. R. Hosseini, C. Zambrana-Torrel, N. Ross, *et al.* (2017). Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature.* 546: 646-650.
- Parrish, C. R., E. C. Holmes, D. M. Morens, E.C Park, *et al.* (2008). Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 72: 457-70.
- Patsoula, E., S. Beleri, A. Vakali, D. Pervanidou, *et al.* (2017). Records of *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera: Culicidae) and *Culex tritaeniorhynchus* (Diptera: Culicidae) Expansion in Areas in Mainland Greece and Islands. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 17: 217-223.
- Pelling, M., A. Özerdem y S. Barakat (2002). The macro-economic impact of disasters. *Prog. Dev. Stud.* 2: 283-305.
- Powers, A. (2009). Overview of emerging arboviruses. *Future Virol.* 4: 391-401.
- Pupo-Antúnez, M., Y. Vázquez, M. Drebot M, M. Andonov, *et al.* (2011). Estudio serológico en localidades cubanas con infecciones confirmadas al virus del Nilo Occidental. *Rev. Cub. Med Trop.* 63(3):227-230.
- Pupo-Antúnez, M., M. Andonova, S. Vázquez, L. Morier *et al.* (2018). Field Study: Searching for West Nile Virus in Cuba. *J. Emerg. Dis. Virol.* 4: 1-8.
- Pupo-Antúnez, M., R. Fernández, A. Llop, F. Dickinson, *et al.* (2006). West Nile Virus infection in humans and horses, Cuba. *Emerg. Infect. Dis.* 12: 1022-1024.
- Pupo-Antúnez, M., M. Andonova, M. Álvarez, S. Vázquez, *et al.* (2019). Do Saint Louis Encephalitis and West Nile Viruses Fly Together? *Virology & Retrovirology Journal*, 2: 1-8.
- Reperant, L. A., G. Cornaglia y A. D. Osterhaus (2013). The importance of understanding the human-animal interface : from early hominins to global citizens. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 365: 49-81.
- Retel, C., H. Märkle y L. Becks (2019). Ecological and evolutionary processes shaping viral genetic diversity. 11 (3): 220.

