

Aplicaciones de la Biogeografía a la evaluación del riesgo de transmisión de enfermedades zoonóticas

Coordinador

Dr. José Carlos Guerrero

Docentes:

Dr. Jesús Olivero

Dr. David Romero

Dr. José Carlos Guerrero

Justificación del curso

Diversos estudios recientes destacan la necesidad de mejorar los métodos y las aproximaciones conceptuales orientadas al mapeado del riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas (Smith & Guégan 2010, Hay et al. 2013, Kraemer et al. 2016, Stensgaard et al. 2017). Los mapas son herramientas fundamentales para la gestión de la salud. Utilizados como base en los sistemas de alerta temprana, permiten optimizar la gestión de los recursos médicos, pues la eficiencia de los protocolos de acción frente a las epidemias aumenta cuando es posible concentrar los esfuerzos logísticos y económicos (profesionales sanitarios, vacunas, medicamentos, esfuerzos de muestreo) en puntos sanitariamente relevantes de la geografía. Los equipos especializados en sanidad exterior también utilizan mapas de riesgo de enfermedad para proporcionar a los viajeros consejos profilácticos, de distanciamiento social y de vacunación. Sin embargo, los mapas descriptivos basados en la notificación de casos de enfermedad rara vez tienen resoluciones espaciales altas, y por ello son necesarios procedimientos analíticos que permitan completar las lagunas de conocimiento existentes (Kraemer et al. 2016, Aliaga-Samanez et al. 2021). La Biogeografía proporciona herramientas útiles para ello, a través de modelos matemáticos capaces de definir qué áreas presentan características ecológicas que favorezcan la aparición de nuevos casos de enfermedad, de sugerir hipótesis explicativas sobre el riesgo de transmisión, y de predecir sus futuras tendencias en presencia de cambios ambientales que podrían suceder. Estos modelos son, en definitiva, hipótesis que definen en qué grado ciertas condiciones ambientales favorecen la aparición de nuevas infecciones, incluso en áreas en las que la enfermedad no se ha manifestado con anterioridad.

Más del 60% de los patógenos que afectan al ser humano son zoonóticos (Taylor et al. 2001), transmitidos directa o indirectamente por portadores animales que, a menudo, son silvestres. Hasta hace unos años, solía asumirse que la Biogeografía de los agentes microbianos, es decir, su distribución y la forma como el ambiente influye sobre ésta, venía determinada por la biogeografía de sus hospedadores animales. Tal asunción es lo que se denomina “hipótesis del nicho del hospedador”, a la que se opone la “hipótesis del nicho de la enfermedad” (Maher 2010), según la cual la presencia de un patógeno puede estar influida por factores que van más allá de la mera presencia del hospedador. Esto significaría que, para determinar dónde se encuentran las zonas con riesgo de transmisión zoonótica, no basta con investigar cómo se distribuyen las especies animales portadoras. Se requiere, en cambio, combinar información sobre qué ambientes favorecen la presencia de los portadores, cuáles favorecen la presencia del patógeno, y cuáles facilitan la transmisión de este último al hospedador final. Si además atendemos a que un patógeno puede transmitirse de forma indirecta (es decir, que otra especie animal puede ejercer como vector de conexión entre el portador y el hospedador final), es necesario contemplar la posibilidad de que portadores y vectores puedan responder de forma particular a las condiciones ambientales. La complejidad del procedimiento de modelado del riesgo vuelve a incrementarse cuando existen, para un mismo patógeno, varias especies portadoras (en ocasiones, un conjunto amplio sin clara definición), y varias especies ejerciendo como vectores. Incluso, existen especies que, sin ser portadoras ni actuar como vectores, participan en el ciclo zoonótico de una enfermedad a través de su interacción con estos últimos, aumentando las posibilidades de infección en algunas regiones (Levi et al. 2016). La confección de mapas de riesgo de transmisión de una enfermedad requiere, por tanto, de una aproximación metodológica capaz de analizar datos que reflejan altos grados de complejidad ecológica, y de asumir altos grados de incertidumbre sin perder, por ello, capacidad para la predicción.

Los modelos más frecuentes en epidemiología son “mecanicistas”, es decir, utilizan formulaciones matemáticas que incorporan información sobre mecanismos explícitos capaces de limitar la presencia del patógeno, de su vector o de su portador. Estos mecanismos suelen integrar umbrales fisiológicos de tolerancia y tasas relacionadas con la dinámica de poblaciones, ponderados y organizados de formas que reflejan la complejidad de los sistemas de transmisión de la enfermedad en la escala ecológica (véase, por ejemplo, Carver et al. 2015). Si bien los modelos mecanicistas pueden ser proyectados a escalas espaciales amplias (Redding et al. 2019), la consideración de umbrales y mecanismos muy deterministas se enfrenta a la posibilidad de que una

misma especie presente, en el dominio macroecológico, diversidad de respuestas ante un mismo factor (fruto de los procesos adaptativos), e incluso oportunidades microambientales que les permitan superar umbrales de tolerancia verificados en ambientes controlados de laboratorio. Un método alternativo de análisis del riesgo de enfermedad procede de los modelos “empíricos”, también denominados “correlacionales”. Se trata del empleo de procedimientos (estadísticos, bayesianos, o de aprendizaje automático conocidos como “machine learning”) que exploran la covariación entre las observaciones de casos de enfermedad y las condiciones ambientales promediadas en unidades espaciales en las que se ha dividido el área de estudio (Peterson 2014). La fuerza de este tipo de modelos, si se pretende ir más allá del hallazgo de simples correlaciones, radica en la elección de los factores explicativos a través de hipótesis bien definidas, y en la posibilidad de validar su capacidad predictiva con información independiente. Finalmente, existen evidencias de que tanto los modelos mecanicistas como los empíricos son capaces de generar predicciones robustas sobre el riesgo de transmisión de una enfermedad (Kearney et al. 2010).

Un marco de trabajo capaz de capturar la complejidad de la transmisión de enfermedades zoonóticas, a través de modelos empíricos, es la “Patogeografía” (Murray et al. 2018), disciplina propuesta para responder, desde la Biogeografía, a la iniciativa “*One Health*”, o “Una Salud” (Gibbs 2014). Tradicionalmente, en el diseño de modelos empíricos, se ha asumido que la contribución de los animales al riesgo de transmisión de enfermedad estaba ya representada por variables (bióticas y abióticas) descriptoras de las características de un territorio. En la última década, sin embargo, se ha comenzado a incluir la distribución espacial de los animales vectores y portadores como variables explicativas en los modelos (véase, por ejemplo, Pigott et al. 2014, Messina et al. 2019, Cabrera et al. 2023). Más aún, debido a que la distribución de diferentes especies animales puede estar correlacionada, y a que puede desconocerse con precisión el conjunto de especies que participan en el ciclo zoonótico de una enfermedad, se ha propuesto el uso de corotipos, o tipos de distribución observados en un conjunto de especies, como variables predictoras en los modelos (Olivero et al. 2017). Esto añade una dimensión zoogeográfica que trata de explicar y predecir la aparición de brotes de enfermedad en función, no ya de la presencia de especies concretas, sino de la propia estructura espacial de la biodiversidad. Atendiendo a la complejidad antes referida, la integración de información sobre los participantes en el ciclo zoonótico de una enfermedad se ha abordado con éxito a través de métodos que permiten la combinación de modelos a través de operaciones de lógica difusa (Barbosa & Real 2012), reflejando las

relaciones ecológicas entre los agentes zoonóticos, y entre éstos y el propio riesgo de transmisión (véanse ejemplos en Olivero et al. 2017, Romero et al. 2019, Aliaga-Samanez et al. 2021, 2022). Condición indispensable para que puedan combinarse modelos mediante lógica difusa es que los resultados de éstos se expresen en unidades conmensurables. Esto es, que un valor determinado refleje el mismo grado de idoneidad ambiental para una especie, independientemente de qué especie se trate y de cuál sea el territorio analizado (Acevedo y Real 2012). Un método de modelado de la distribución de las especies que presenta esta cualidad es la Función de Favorabilidad (Real et al. 2006).

El objetivo del presente curso es presentar un modo de modelar el riesgo de transmisión de enfermedades zoonóticas en el contexto propuesto por la Patogeografía. A lo largo de cinco días, los estudiantes recibirán sesiones teóricas encaminadas a la presentación progresiva de los conceptos ecológicos, biogeográficos y metodológicos necesarios para poder abordar estos modelos, sobre una base de hipótesis y escenarios zoonóticos concretos. Cada día, las sesiones teóricas precederán o se intercalarán con sesiones prácticas (que ocuparán la mayor parte del curso), en las que los estudiantes construirán por sí mismos modelos patogeográficos, progresivamente más complejos, utilizando bases de datos relacionadas con casos reales de estudio vinculados a la enfermedad por el virus del Ébola, la enfermedad de Lyme y el dengue. Para ello utilizarán métodos estadísticos y sistemas de información geográfica mediante el uso de softwares de uso gratuito.

Programa del curso

Bloque 1. Introducción a la Patogeografía

Exposición de conceptos básicos: *One Health*, Patogeografía, modelado de la distribución de las especies, ciclos zoonóticos.

Sesión práctica: cómo plantear el modelado del riesgo de transmisión de una enfermedad en función de características ambientales.

Bloque 2. Modelado del factor zoonótico: animales portadores y vectores

Consideraciones del procesamiento de la información sobre los agentes zoonóticos de una enfermedad para su integración en modelos de riesgo de transmisión.

Sesión práctica: (1) cómo seleccionar las especies portadoras con potencial predictivo atendiendo a su biogeografía, específicamente a los tipos de distribución observados;

(2) cómo determinar dónde el ambiente es favorable a la presencia de vectores mediante operaciones de lógica difusa.

Bloque 3. Construcción de un modelo patogeográfico

Bases conceptuales para el modelo de riesgo de transmisión de una enfermedad en función de las características de su ciclo zoonótico.

Sesión práctica: (1) cómo plantear el modelado del riesgo de transmisión de una enfermedad en función de la biogeografía (tipos de distribución) de las especies portadoras; (2) cómo plantear el modelado de una enfermedad transmitida por vectores.

Bloque 4. Diseño de un modelo patogeográfico complejo

Consideraciones para el modelado patogeográfico de una enfermedad sujeta a gran incertidumbre con respecto a las características de su ciclo zoonótico y al conocimiento sobre los agentes implicados.

Sesión práctica: Establecimiento de los diferentes escenarios patogeográficos a los que puede estar sujeta una misma zoonosis y toma de decisiones sobre el escenario más adecuado.

Bloque 5. La dimensión espacial

Modelado de zoonosis cuyo riesgo de transmisión está sujeto a cambios ambientales: deforestación, cambio climático, globalización y riesgo de enfermedad.

Sesión práctica: evaluación de la capacidad predictiva de un modelo de enfermedad cuya distribución está en proceso de cambio.

Clases

Días: 9-13 de diciembre de 2024

Horario: de 10 a 12:30 h y de 14:00 a 16:30 h.

Carga horaria: 24 horas teórico-prácticas.

Evaluación del curso

La evaluación se hará mediante el control de la asistencia, seguimiento de los ejercicios realizados en clase y una prueba escrita que incluirá el análisis de modelos de distribución de especies, su evaluación y su aplicación.

Bibliografía relacionada

- Acevedo, P., Real, R. (2012). Favourability: concept, distinctive characteristics and potential usefulness. *Naturwissenschaften*, 99: 515-522.
- Aliaga-Samanez, A., Cobos-Mayo, M., Real, R., Segura, M., Romero, D., Fa, J. E., Olivero, J. (2021). Worldwide dynamic biogeography of zoonotic and anthroponotic dengue. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15: e0009496.
- Aliaga-Samanez, A., Real, R., Segura, M., Marfil-Daza, C., Olivero, J. (2022). Yellow fever surveillance suggests zoonotic and anthroponotic emergent potential. *Communications Biology*, 5: 530.
- Barbosa, A.M., Real, R. (2012). Applying fuzzy logic to comparative distribution modelling: a case study with two sympatric amphibians. *Scientific World Journal*, 2012: 428206.
- Cabrera, A., Romero, D., Guerrero, J.C., Clara, M., Delfraro, A. (2023). Deciphering the hantavirus host range combining virology and species distribution models, with an emphasis on the yellow pygmy rice rat (*O. flavescens*). *Transboundary and Emerging Diseases*, 2023: 2730050.
- Carver, S., Mills, J.N., Parmenter, C.A., Parmenter, R.R., Richardson, K.S., Harris, R.L., Douglass, R.J., Kuenzi, A.J., Luis, A.O. (2015). Toward a mechanistic understanding of environmentally forced zoonotic disease emergence: Sin Nombre Hantavirus. *BioScience*, 65: 651-666.
- Gibbs, E.P.J. (2014). The evolution of One Health: A decade of progress and challenges for the future. *Veterinary Record*, 17: 85-91.
- Hay, S.I., Battle, K.E., Pigott, D.M., Smith, D.L., Moyes, C.L., Bhatt, S., Brownstein, J.S., Collier, N., Myers, M.F., George, D.B., Gething, P.W. (2013). Global mapping of infectious diseases. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 368: 20120250.
- Kearney, M.R., Wintle, B.A., Porter, W.P. (2010). Correlative and mechanistic models of species distribution provide congruent forecasts under climate change. *Conservation Letters*, 3: 203-213.
- Kraemer, M.U.G., Hay, S.I., Pigott, D.M., Smith, D.L., Wint, G.R.W., Golding, N. (2016). Progress and challenges in infectious disease cartography. *Trends in Parasitology*, 32: 19-29.
- Levi T., Keesing F., Holt R.D., Barfield M., Ostfeld R.S. (2016). Quantifying dilution and amplification in a community of hosts for tick-borne pathogens. *Ecological Applications*, 26: 484-498.
- Maher, S.P., Ellis, C., Gage, K.L., Enscoe, R.E., Peterson, A.T. (2010). Range-wide determinants of plague distribution in North America. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83: 736-742.

- Messina, J.P., Brady, O.J., Golding, N., Kraemer, M.U.G., Wint, G.R.W., Ray, S.E., Pigott, D.M., Shearer, F.M., Johnson, K., Earl, L., Marczak, L.B., Shjirude, S., Weaver, N.D., Gilbert, M., Velayudhan, R. et al. (2019). The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature Microbiology*, 4: 1508-1515.
- Murray, K., Olivero, J., Roche, B., Sonia, T., Guégan, J.-F. (2018). Pathogeography: leveraging the biogeography of human infectious diseases for global health management. *Ecography*, 41: 1411-1427.
- Olivero, J., Fa, J.E., Real, R., Farfán, M.A., Márquez, A.L., Vargas, J.M., González, J.P., Cunningham, A.A., Nasi, R. (2017). Mammalian biogeography and the Ebola virus in Africa. *Mammal Review*, 47: 24-37.
- Peterson, A.T. (2014). Mapping disease transmission risk: *Enriching models using Biogeography and Ecology*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, MA.
- Pigott, D.M., Golding, N., Mylne, A., Huang, Z., Henry, A.J., Weiss, D.J., Brady, O.J., Kraemer, M.U.G., Smith, D.L., Moyes, C.L., Bhatt, S., Gething, P.W., Harby, P.W., Bogoch, I.I., Brownstein, J.S. et al. (2014). Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *elife*, 3: e04395.
- Real, R., Barbosa, A.M., Vargas, J.M. (2006). Obtaining environmental favourability functions from logistic regression. *Environmental and Ecological Statistics*, 13: 237-245.
- Redding, D.W., Atkinson, P.M., Cunningham, A.A., Lo Iacono, G., Moses, L.M., Wood, J.L.N., Jones, K.E. (2019). Impacts of environmental and socio-economic factors on emergence and epidemic potential of Ebola in Africa. *Nature Communications*, 10: 4531.
- Romero, D., Olivero, J., Real, R., Guerrero, J.C. (2019). Applying fuzzy logic to assess the biogeographical risk of dengue in South America. *Parasites Vectors* 12: 428.
- Smith, K.F., Guegan, J.-F. (2010). Changing geographic distributions of human pathogens. *Annual Reviews of Ecology, Evolution and Systematics*, 41: 231-250.
- Stensgaard, A.-S., Dunn, R.R., Vennervald, B.J., Rahbek, C. (2017). The neglected geography of human pathogens and diseases. *Nature Ecology and Evolution*, 1: 0190.
- Taylor, L.H., Latham, S.M., Woolhouse, M.E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, Biological Sciences*, 356: 983-989.