

**INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA**

**COMPLEJIDAD Y DIFICULTADES DEL ENFOQUE
"UNA SALUD" EN ENFERMEDADES ZONÓMICAS
DE TRANSMISIÓN VECTORIAL:
ANÁLISIS MULTIDISCIPLINAR EN LA FASCIOLIASIS**

**DISCURSO DEL
EXCMO. SR. D. SANTIAGO MAS COMA**

Leído en la sesión del día 30 de Junio de 2022
para su ingreso como
ACADÉMICO DE NÚMERO (Medalla No. 14)

y

**CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. ANTONIO R. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ**



MADRID, 2022

ÍNDICE

I. PREÁMBULO	1
II. INTRODUCCIÓN	7
III. LAS ENFERMEDADES DESATENDIDAS	9
Dengue	11
Rabia	12
Tracoma	12
Úlcera de Buruli	13
Treponematosis endémicas	13
Lepra	14
Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana	14
Enfermedad del Sueño o Tripanosomiasis Africana	14
Leishmaniasis	15
Taeniasis/Cisticercosis	15
Dracunculiasis o Enfermedad del Gusano de Guinea	16
Echinococcosis/Hidatidosis	16
Trematodiasis de Transmisión Alimentaria	17
Filariasis Linfáticas	18
Onchocerciasis o Ceguera de los Ríos	18
Schistosomiasis o Bilharziasis	19
Helmintiasis Transmitidas por el Suelo	19
Micetoma	20
IV. LAS ZONOSIS EN LA ESTRATEGIA DE QUIMIOTERAPIA PREVENTIVA	20
El problema de los híbridos	20
Complejidad y especificidad en las zoonosis de transmisión vectorial	22
Impacto mundial de la globalización en la dinámica de las zoonosis de transmisión vectorial	23
Impacto del cambio climático en la evolución de las zoonosis de transmisión vectorial	24
V. LA ESTRATEGIA "UNA SALUD" PARA LAS ZONOSIS DE TRANSMISIÓN VECTORIAL	25
El enfoque tipo "Una Salud" en las trematodiasis de transmisión alimentaria	25
Fascioliasis, el parásito, su ciclo y su transmisión	26
La enfermedad de la Fascioliasis en humanos y animales	29
VI. LUCHA CONTRA LA FASCIOLIASIS MEDIANTE QUIMIOTERAPIA PREVENTIVA	32
Iniciativa piloto en Países Andinos	32

Vigilancia epidemiológica en campaña de quimioterapia preventiva	34
VII. LA ESTRATEGIA "UNA SALUD" EN LA FASCIOLIASIS	35
Idoneidad de una zona para el enfoque de tipo "Una Salud"	35
Ejes de la acción "Una Salud"	38
Objetivos del Eje Medioambiental	39
Objetivos del Eje Biomédico	39
Objetivos del Eje Humano	40
Objetivos del Eje Veterinario	40
Objetivos del Eje Biológico	40
VIII. EL COMPARTIMENTO DEL PARÁSITO	41
Singularidades de <i>Fasciola hepatica</i> en el Altiplano Norte	41
Diferencias respecto de los Fasciólidos en otras regiones	43
IX. EL COMPARTIMENTO DEL RESERVORIO	44
Los conceptos de hospedador definitivo y reservorio en Fascioliasis	44
El potencial papel de la fauna silvestre	44
El ganado local	45
Orden de priorización de especies animales según su papel de reservorio	46
X. EL COMPARTIMENTO DEL VECTOR	48
Singularidad de las poblaciones altiplánicas del vector	48
Aguas permanentes, generaciones anuales del vector y riesgo de infección ...	49
XI. EL COMPARTIMENTO DEL MEDIO EXTERNO	51
Los límites externos de la zona de endemia	51
La distribución interna de los focos de transmisión	53
XII. EL COMPARTIMENTO DEL CLIMA	53
XIII. EL COMPARTIMENTO DEL HOSPEDADOR HUMANO	55
Prospección de hábitos alimenticios mediante cuestionario	55
Estudios etnográficos	56
Fuentes hídricas de infección	57
Características de la vivienda	58
Conocimientos de los habitantes sobre el parásito y la enfermedad	59
Comportamientos, tradiciones, hábitos sociales y aspectos religiosos	59
Manejo del ganado	61
XIV. CONCLUSIONES	62
XV. BIBLIOGRAFIA CITADA	64
XVI. DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL EXCMO. SR. DON ANTONIO R. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ	73

I. PREÁMBULO

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Excelentísimas Señoras Académicas y Excelentísimos Señores Académicos

Señoras y señores

Quisiera comenzar manifestando mi más sincero agradecimiento por el honor de haber sido designado como Académico de Número de esta Real Academia Nacional de Farmacia. Como farmacéutico tengo un sentimiento de profundo orgullo como punto culminante en mi ya muy larga carrera de esfuerzos como investigador y docente en una de las disciplinas integrantes del currículo de Farmacia en nuestro país.

Que duda cabe que esta Real Academia me va a proporcionar el entorno científico del más alto nivel de experiencia en el que satisfacer la curiosidad científica de un investigador apasionado como he sido a lo largo de toda mi vida profesional. Cuando uno se encuentra ya entrado en años es precisamente cuando más se valora la experiencia personal y en ello esta Academia es el lugar idóneo. Mas aún cuando en toda mi trayectoria científica he ido incrementando progresivamente mi labor en enfoques multidisciplinares que me han ayudado muy significativamente a comprender un sinfín de aspectos de las enfermedades parasitarias a cuya estudio me he dedicado.

Que en estas líneas quede plasmada mi gratitud a los Académicos de Número Excmos. Srs. Don Rafael Sentandreu Ramón, Don Alfonso Domínguez-Gil Hurlé y Don Bartolomé Ribas Ozonas por haber apadrinado mi candidatura desde un principio y también a todos aquellos Académicos de Número que en su momento decidieron apoyarla. Espero que mis contribuciones a esta Real Academia respondan a la confianza que depositaron en mi persona.

Desgraciadamente, un problema inesperado de salud ha impedido a Don Rafael Sentandreu Ramón acompañarnos hoy aquí en este Acto en el que había aceptado encargarse de mi presentación y del discurso de contestación. Desde estas líneas expreso a mi colega y amigo con el que he compartido tantos años en la Facultad de Farmacia de Valencia, el deseo de una rápida recuperación y que podamos así volver a contar con su inestimable presencia lo antes posible.

Ante esta inesperada situación, agradezco enormemente al Excmo. Sr. Don Antonio R. Martínez Fernández, Secretario de esta Real Academia Nacional de Farmacia, su rápida aceptación de llevar a cabo mi presentación en este Acto y encargarse del correspondiente discurso de contestación. Me une a Don Antonio Martínez una ya

muy larga trayectoria paralela en la disciplina de la Parasitología, y una amistad forjada en nuestra repetida colaboración en diferentes entidades siempre en esfuerzos para la proyección nacional e internacional de nuestra disciplina. Que mi admiración por su extraordinario dinamismo, sus desbordantes conocimientos sobre Parasitología y sus innumerables y acertadas acciones en beneficio de nuestra común disciplina en nuestro país, encuentre fiel reflejo escrito en estas líneas.

Mi Discurso de Toma de Posesión se corresponde a la Medalla No. 14, de muy larga trayectoria en esta Real Academia. Me satisface muchísimo saber que la Excm. Académica que me ha precedido en esta Medalla 14 también procedía de Valencia, la Excm. Sra. Doña Ana María Pascual-Leone Pascual, ingresada en la Real Academia Nacional de Farmacia en fecha de 13 de Diciembre de 2001 y más recientemente nombrada Académica de Honor de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana en fecha de 7 de Junio de 2021 en un Acto en que también fue presentada por el Excmo. Sr. Don Rafael Sentandreu Ramón. Doña Ana María Pascual-Leone se prodigó científicamente en la interesante línea de trabajo sobre “Endocrinología y Metabolismo del Desarrollo Animal” con muchos proyectos de investigación y una marcada actividad de colaboración internacional, habiendo recibido varias distinciones a nivel nacional e internacional, entre las cuales el Premio Nacional de Investigación Reina Sofía sobre Prevención de las Deficiencias recibido en el año de 1994. Es un honor tener la oportunidad de seguir la línea de excelencia marcada por Doña Ana María Pascual-Leone en esta Real Academia, esperando ser capaz de mantener el listón de esta Medalla 14 al mismo nivel de prestigio que Doña Ana María Pascual-Leone le otorgó.

La Parasitología es una ciencia realmente apasionante y me cautivó ya desde el momento en que me correspondió su estudio como alumno en la Universidad de Barcelona. No dude pues en acudir al Departamento de esta disciplina en la Facultad de Farmacia para realizar mi Tesis Doctoral. No había por aquel entonces ningún equipo dedicado a una o unas líneas de investigación definidas. De hecho, en aquellos tiempos ni siquiera existían financiaciones a través de convocatorias de investigación, aunque recuerdo bien que uno de mis maestros en mi licenciatura previa de Ciencias Biológicas, el renombrado ecólogo Profesor Dr. Ramón Margalef, ya contaba con subvenciones del Ministerio para sus investigaciones. Pero eran casos individuales excepcionales fuera de convocatorias abiertas reguladas y competitivas.

El Director del Departamento de Parasitología, el Profesor Dr. Jaime Gállego, era un extraordinario docente, con unos muy amplios conocimientos generales y olfato en identificación de parásitos muy destacable. Su habilidad de dibujo de parásitos y su pasión por la bibliografía, con una biblioteca muy bien dotada gracias a sus esfuerzos, me fueron muy útiles en mis primeros años de investigación. Pero lo que siempre

agradeceré al Profesor Gállego es la libertad que me concedió ya desde un principio, tanto para decidir mi línea de investigación como para orientar libremente mis pasos en investigación.

En el campo de investigación de mi Tesis Doctoral, los helmintos (trematodos, cestodos, nematodos y acantocéfalos) parásitos de micromamíferos (insectívoros y roedores), pronto me apercibí de la rémora que podía representar el formarme como autodidacta e irrumpir individualmente, huérfano de escuela de investigación de renombre, prestigio y reconocimiento, en un campo muy candente a nivel internacional en aquella época y dominado por investigadores de varias escuelas europeas y norteamericanas. La necesidad pues de encontrar colaboración con, y aprender de, investigadores expertos me condujo a contactar primero con el Profesor Dr. Herman Kahmann de la Universidad de Munich en Alemania.

De una inteligencia superdotada, amante del desierto del Sahara y sus noches, amigo íntimo de Albert Einstein, nombrado para Premio Nobel por sus estudios sobre espermatozoides que Hitler no le permitió recibir por haberse enfrentado personal y abiertamente contra el régimen nazi, y con dos discípulos suyos distinguidos con el mismo premio en años posteriores, Kahmann era un verdadero maestro a la antigua usanza, con unos conocimientos enciclopédicos y una memoria fuera de lo corriente. Su modestia, saber hacer, mil horas de conversaciones en trabajos de campo conjuntos, permanecerán siempre en mi retina. Por la mañana era capaz de estar hablando mucho rato con un payés lugareño y por la noche se excusaba de no poder permanecer con nosotros porque se iba a cenar con una princesa. En cada conversación con Kahmann surgían varias ideas para una tesis doctoral. ¡Inolvidables experiencias para un principiante como yo! El haber tenido la ocasión de conocer y formarse con una persona como el Profesor Kahmann le marca a uno para toda la vida.

El Director de Investigación del Centre National de la Recherche Scientifique de Francia, Dr. Joseph Jourdane de la Universidad de Perpignan, fue mi otro maestro en investigación, concretamente en aspectos parasitológicos. A Jourdane debo mi pasión por los platelmintos y especialmente los trematodos, un grupo de helmintos parásitos fascinantes para la investigación multidisciplinar, tanto en Parasitología fundamental como en aspectos aplicados por su importancia médica y veterinaria. La cercanía entre las ciudades de Barcelona y Perpignan me permitió desplazamientos continuos asequibles y así mi formación de laboratorio en un equipo que por aquel entonces ya era puntero en la importante enfermedad de la Schistosomiasis o Bilharziasis y en la que sigue hoy en día como uno de los centros de mayor producción e influencia mundial. El sentimiento de haber sido discípulo de este centro de Perpignan es un orgullo que siempre he llevado conmigo. Mi formación parasitológica

fundamental y aplicada con Joseph Jourdane fue inestimable en mi trayectoria y sigo disfrutando de su estrecha amistad en la actualidad.

El campo de los helmintos de micromamíferos resultó ser idóneo tanto para la investigación de campo como para la experimentación en el laboratorio, y me permitió organizar sendos equipos de jóvenes investigadores primero en la Universidad de Barcelona y luego en la Universidad de Valencia. Varios de ellos han seguido como profesores universitarios hasta nuestros días y sin ellos no hubiera podido tener la producción científica y reconocimiento que alcanzamos. Los profesores Carlos Feliu, Isabel Montoliu y Mercedes Gracenea en Barcelona en el periodo de 1972 a 1980, y posteriormente María Dolores Bagues, que luego sería mi esposa, y María Adela Valero en Valencia desde 1980 hasta la actualidad, estas dos últimas como ya encumbradas investigadoras que me siguieron en el cambio de línea de investigación hacia las enfermedades parasitarias humanas a lo largo de más de cuatro décadas.

En mi trayectoria profesional no puedo dejar de mencionar mis muchos años de dedicación a federaciones internacionales. En La Haya con ocasión del Congreso Europeo de Parasitología EMOP en 1992, el Comité europeo vino a pedirme algo que nunca se me había pasado por la imaginación, concretamente que entraré en la Directiva de la Federación Europea de Parasitólogos, en la cual acabé después como Presidente durante 8 años tras otro periodo de 8 años como Vice-Presidente. Ello me llevó a su vez a ser miembro de la Directiva de la Federación Mundial de Parasitólogos durante 4 años, y posteriormente a la Federación Internacional de Medicina Tropical en la que aún sigo de Presidente después de 6 años, incluyendo la desbordante tarea de presidir una entidad con responsabilidades internacionales en enfermedades infecciosas durante los años de pandemia de COVID-19. Muchos piensan que estos cargos son de índole política. Nada más lejos de la realidad. Son instituciones coordinadoras en las que se puede contribuir mucho al desarrollo de la disciplina en cuestión y además tener la ocasión de conocer e interactuar con los expertos de mayor prestigio, con los responsables de las grandes editoriales científicas, con las instituciones internacionales de financiación, con los organismos internacionales responsables en salud como las agencias de Naciones Unidas, y también con los responsables gubernamentales de los diferentes países. Mi experiencia personal se ha beneficiado mucho de mi paso por esas federaciones.

Capítulo a parte merecen mis participaciones en agencias de Naciones Unidas destinadas a la Salud, principalmente las sedes centrales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra donde sigo como Miembro Experto después de muchos años, la Agencia para la Alimentación y la Agricultura (FAO) en Roma, y la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA) en Viena, esta última habiendo recibido el Premio Nobel de la Paz de 2005 por sus amplias contribuciones a la utilización de la energía nuclear para fines de paz, en las que con mi equipo de Valencia tuve la

ocasión de aportar mi muy modesto granito de arena con nuestros trabajos de Biología Molecular sobre enfermedades parasitarias a lo largo de un extenso proyecto de esta agencia abarcando toda América Latina. El concierto de la Filarmónica de Viena en el famoso Salón Dorado de la Musikverein Wien organizado por la IAEA para la celebración de la concesión del Premio y al que se me invitó a asistir, fue un evento emocionante que nunca olvidaré. ¡Esa peculiar sensación de satisfacción interna de que estás haciendo cosas que valen la pena! Aún seguimos publicando resultados de ese extenso proyecto internacional.

Mi equipo acabó siendo nombrado Centro de referencia Internacional en todas estas agencias de Naciones Unidas, distinción de la que nos hemos beneficiado para poder investigar en países en vías de desarrollo de todo el mundo. Es en esa faceta internacional en la que debo destacar la suerte de haber conocido al Dr. Kenneth E. Mott, Jefe de la Unidad de Schistosomiasis y Otras Enfermedades por Trematodos en OMS Ginebra y quien desde un principio confió en mi labor, encomendándome las investigaciones sobre Fascioliasis humana que terminaría por convertirse en la línea de investigación principal de mi equipo.

Fue precisamente el Dr. Kenneth E. Mott quien me hizo ver la ausencia de un curso de formación de alto nivel en el campo de las enfermedades parasitarias humanas destinado a profesionales de países de lengua hispana, y me conminó a lanzar lo que sería el primer embrión del Master Internacional en Enfermedades Parasitarias Tropicales de OMS. Este Master comenzamos a organizarlo anualmente en la Facultad de Farmacia de Valencia en el año 1987 y su impartición se extendió hasta 2005, habiendo sido distinguido con el calificativo de mejor curso internacional de la especialidad tras evaluación presencial por la Escuela de Medicine Tropical de Liverpool dentro del programa europeo TropEd. En el Master en cuestión participaban anualmente como docentes expertos internacionales distinguidos, seleccionados por su valía, conocimientos y experiencia personal en sus respectivas enfermedades de estudio. Ello nos brindaba una actualización anual en estas enfermedades y contactos personales con expertos que se movían en la élite de la investigación parasitológica en salud, además de aportar nuestro granito de arena en la formación de profesionales y en la lucha contra estas enfermedades, sobre todo en América Latina, antiguas colonias en Africa francófona, portuguesa y española, además de España y Portugal, si bien con el tiempo el estudiantado también se extendió al ámbito de lengua inglesa.

Son varias pues las personas que han participado de manera decisiva en mi formación y de alguna u otra manera me han ayudado a lo largo de las diferentes etapas de mi vida científica hasta llegar a las puertas de esta Real Academia Nacional de Farmacia. Que quede aquí plasmado mi profundo agradecimiento a todas ellas.

El discurso que a continuación expondré versa sobre el enfoque de investigación multidisciplinar en enfermedades infecciosas denominado "Una Salud", de candente actualidad en este momento y muy especialmente instigado por OMS en la lucha contra las enfermedades zoonóticas. Para ello procederé a utilizar resultados de muchos años de nuestros estudios personales sobre una enfermedad zoonótica de transmisión vectorial como la Fascioliasis humana, que constituye un ejemplo perfecto para analizar un enfoque de tipo "Una Salud". Trataré de ser lo más realista posible en ilustrar la gran complejidad de una enfermedad de estas características, huyendo de visiones simplistas tan en auge, para dejar bien claro el gran desafío que representa una iniciativa completa de tipo "Una Salud".

Solamente me queda reiterar mi profunda gratitud a esta Real Academia por la oportunidad que me brinda de poder participar en sus actividades científicas, esperando estar a la altura de la confianza que los Académicos Numerarios han depositado en mí.

II. INTRODUCCIÓN

La mayor problemática de las enfermedades infecciosas se plantea en la muy amplia parte del mundo ocupada por los países en vías de desarrollo. En estos países, la carencia o insuficiencia de los sistemas nacionales de salud, pobreza general y a veces extrema, importancia y extensión del medio rural, falta de salubridad y hacinamiento en el medio urbano, y en muchos casos condiciones climáticas apropiadas para la transmisión y propagación de estas enfermedades, subyacen en el enorme impacto en morbilidad y mortalidad, con especial incidencia infantil, de estas enfermedades. ¡Que gran equivocación al pensar que con los antibióticos y antiparasitarios se iba a poder controlar toda esta situación! Nos olvidamos de considerar que los agentes infecciosos también evolucionan y que con sus tasas rápidas de evolución iban a poder desarrollar estrategias exitosas de escape a los tratamientos.

Durante muchas décadas del siglo pasado, la cooperación internacional en salud funcionó notoriamente bien, con personal de países desarrollados trabajando codo con codo con personal local *in situ*, esto es, en las zonas de endemia de dichos países en vías de desarrollo, y con medios y financiación aportados por los países desarrollados. Desgraciadamente, toda una serie de cambios, esencialmente de índole política, condujeron hacia un considerable vuelco en esta estrategia de colaboración en la cual se contaba con larga experiencia. Y cuando a estas enfermedades se les da un respiro como el que se les proporcionó durante los años subsiguientes en que las medidas de lucha y control decayeron considerablemente al pasar a manos de países endémicos económicamente insuficientes para semejante tarea, el escenario inevitablemente evolucionó a peor.

Siempre recordaré las palabras del Ministro de Salud de Uganda en la Sede Central de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuando el Comité de expertos STAG de OMS, en el que formaba parte el que firma estas líneas, presentó oficialmente la Hoja de Ruta de la lucha contra las enfermedades desatendidas para el periodo 2010-2020 (WHO NTD Roadmap 2010-2020). El Ministro ugandés se expresó más o menos en estos términos: "Ustedes nos acaban de mostrar las líneas directrices a seguir contra estas enfermedades, cómo hacerlas y aplicarlas, y nos han notificado que contaremos con los medios económicos necesarios para su implementación. Todo esto está muy bien y su gran esfuerzo es muy de agradecer. Pero han olvidado que todo aquel personal local que Ustedes formaron ya no está. Al terminar los ejes de cooperación internacional que antes funcionaban, los que se formaron tuvieron que buscarse la vida para sobrevivir, unos se fueron a universidades, muchos emigraron y otros encontraron trabajo en profesiones distintas. Por lo tanto, si se pretende implementar todo lo que Ustedes proponen, no queda otro remedio que volver a

empezar formando y capacitando a nuevo personal local en cada país endémico".
¡Una excelente demostración de realismo!

Dentro del conjunto de enfermedades infecciosas con mayor impacto en el mundo en desarrollo, la malaria, la tuberculosis y el SIDA destacan por su importancia. Así es como por lo menos en estas tres grandes enfermedades se conseguía que el mundo desarrollado se implicase en la lucha contra las mismas. Pero existe un sinnúmero de otras enfermedades infecciosas que inciden tan poco en la vida cotidiana de los países ricos que llegan a ser hasta desconocidas. Y en consecuencia no se cuenta con ellas en el momento de programar líneas de actuación ni de distribución de fondos. El gran problema estriba en que el conjunto de estas enfermedades es de una envergadura mundial tal que se equipara e incluso supera a cualquiera de las tres grandes antes citadas. El muy elevado número de millones de personas afectadas por estas enfermedades es estremecedor. Solamente la Ascariasis por sí sola afecta a 1300 millones de personas en la actualidad, esto es alrededor de aproximadamente una quinta parte de la población mundial.

Para enfrentarse a este desafío, la OMS tuvo la feliz idea de unir todas estas enfermedades bajo el único término de "enfermedades tropicales desatendidas" (Neglected Tropical Diseases en inglés - NTDs) y crear un departamento específico para las mismas en la Sede Central de Ginebra. Esta estrategia resultó ser tremendamente exitosa con el tiempo, tras una gran labor de difusión y esfuerzos en convencer a las grandes agencias e instituciones financieras, incluyendo grandes filántropos, sobre la necesidad de controlar estas enfermedades si se quería desarrollar a los países endémicos. Cuando los grandes medios de comunicación empezaron a hacerse eco de todo ello, todo empezó a funcionar adecuadamente.

Recuerdo en un día de reunión periódica del importante Comité STAG de la OMS en Ginebra, Comité al que el firmante de estas líneas pertenecía, que el bien conocido Profesor Dr. Roy Anderson, del Imperial College de Londres y moderador de la reunión, cortó el desarrollo normal de la reunión para hacernos saber que en el exterior de la sala estaba esperando un especialista en Dengue que había solicitado permiso para darnos una conferencia de actualización de esta importante enfermedad y preguntarnos si estábamos de acuerdo. A todos nos pareció bien y dicho especialista nos impartió la conferencia en cuestión. Tras agradecerle la interesante exposición y ya en el momento en que ese especialista abandonaba la sala, el Profesor Anderson lo llamó y le preguntó por el motivo o su interés en impartirnos dicha conferencia, siendo así que el Dengue no era considerada una enfermedad desatendida y no figuraba pues en la agenda del STAG. La respuesta del conferenciante fue muy elocuente: "Sí, ya lo sabemos, pero tienen más éxito Ustedes en conseguir financiación para las enfermedades desatendidas que nosotros para el Dengue a pesar de su importancia, por lo que es nuestra idea solicitar a OMS que la

incluya dentro de la lista de enfermedades desatendidas." Y así fue como el Dengue entró a formar parte de dicha lista.

Como sea que estas enfermedades son muy numerosas y heterogéneas en agentes causales, vías de transmisión y patogenicidad, y con la estrategia de conseguir resultados y avances efectivos en el más corto plazo posible, la OMS procedió a seleccionar aquellas enfermedades desatendidas de mayor impacto mundial y que además fueran combatibles con un número reducido de drogas de amplio espectro y ausencia de efectos secundarios. Así es como acuerdos de OMS con grandes empresas farmacéuticas para la donación gratuita anual de grandes cantidades de los respectivos medicamentos empezaron a permitir la organización de grandes campañas de tratamientos anuales en masa en los países endémicos, formando parte de una estrategia global de quimioterapia preventiva en la cual una misma droga resultaba ser efectiva contra más de una de estas enfermedades. La reducción de estas infecciones de gran efecto sub-desarrollante iba a permitir el progresivo desarrollo de las comunidades afectadas.

III. LAS ENFERMEDADES DESATENDIDAS

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

En la situación actual, la Organización Mundial de la Salud focaliza sus mayores esfuerzos en dos ejes, por una lado la lucha contra las tres grandes que incluye malaria, tuberculosis y SIDA, y por otro lado la lucha contra las denominadas enfermedades tropicales desatendidas. Esta terminología hace referencia a enfermedades a las que tradicionalmente se les confirió poca atención en los países desarrollados durante muchas décadas debido a que se trataba de enfermedades en su mayoría circunscritas a países en vías de desarrollo y en zonas depauperadas en donde la población por lo general no cuenta con una capacidad de adquisición mínima como para dotarse de las medidas de higiene ni de los medicamentos oportunos. Este término de "desatendidas", si bien también se ha utilizado el término de "olvidadas", ha demostrado con el tiempo su utilidad al permitir reunir dentro de un mismo grupo enfermedades infecciosas de muy diferentes características, tanto en etiología como en epidemiología. Ha sido precisamente este agrupamiento el que ha conllevado poder realizar acciones de fuerza mayores por parte de la OMS, que hubieran sido

imposibles de haberse considerado cada una de estas enfermedades por separado. Es así como se ha conseguido promocionar con gran eficacia la difusión sobre la problemática planteada por estas enfermedades, que en su conjunto tienen un impacto en el subdesarrollo humano semejante al de las tres grandes antes citadas. Que estas enfermedades sean objeto de numerosas noticias e incluso de reportajes a veces muy extensos en los medios de difusión como lo son hoy en día, no era imaginable hace algunos años. Todo ello ha permitido sensibilizar a la sociedad y también facilitar la consecución de grandes montantes económicos para la lucha contra y el control y prevención de estas enfermedades a nivel mundial, además de pasar a tenerse en cuenta para financiaciones formando parte de convocatorias de proyectos e iniciativas de investigación tanto por equipos concretos como por redes nacionales e internacionales, amén de conseguir la involucración de políticos, gobiernos, organismos varios, organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, industria farmacéutica y muchos otros actores con un papel en el campo de la salud.

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

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

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

La OMS ya ha hecho especial referencia a la preocupación existente sobre los efectos del cambio climático sobre las poblaciones de vectores y sobre la persistencia y transmisión de las enfermedades infecciosas desatendidas en concreto, procediendo a explorar los numerosos y variables efectos del cambio climático sobre las mismas (WHO, 2012, 2014). La OMS ha hecho hincapié en el hecho de que este cambio puede afectar a la salud humana de diversas maneras. El cambio climático influye en los determinantes sociales y medioambientales de la salud, a saber, un aire limpio, agua potable, alimentos suficientes y una vivienda segura. Muchas de las enfermedades más mortíferas, como las diarreas, la malnutrición, la Malaria y el Dengue, son muy sensibles al clima y es de prever que se agravarán con el cambio climático. El Atlas de la OMS (WHO, 2012) transmite tres mensajes fundamentales. En primer lugar, el clima afecta a la distribución geográfica y temporal de los grandes problemas de salud y supone amenazas importantes para la seguridad sanitaria, en escalas temporales que abarcan desde horas hasta siglos. En segundo lugar, la relación entre la salud y el clima se ve afectada por muchos otros tipos de vulnerabilidad, entre ellos la fisiología y el comportamiento de las personas, las condiciones medioambientales y socioeconómicas de la población, y el alcance y la efectividad de los programas de salud. En tercer lugar, la información sobre el clima se está utilizando actualmente para proteger la salud mediante la reducción de riesgos, y la preparación y respuesta a diferentes escalas espaciales y temporales, tanto en los países ricos como en los países en desarrollo.

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

Dengue

Se trata de una infección vírica transmitida por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. Hay cuatro serotipos de este virus (DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4). El dengue se presenta en los climas tropicales y subtropicales de todo el planeta, sobre todo en

zonas urbanas y semiurbanas. Los síntomas aparecen 3–14 días (promedio de 4–7 días) después de la picadura infectiva. Es una enfermedad de curso similar a la gripe que afecta a lactantes, niños pequeños y adultos. Los síntomas son una fiebre elevada (40 °C) acompañada de dolor de cabeza muy intenso, dolor detrás de los globos oculares, dolores musculares y articulares, náuseas, vómitos, agrandamiento de ganglios linfáticos o sarpullido. El Dengue grave es una complicación potencialmente mortal porque cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o fallo orgánico. No hay tratamiento específico del Dengue ni del Dengue grave, pero la detección oportuna y el acceso a la asistencia médica disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%.

Rabia

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

Tracoma

Se trata de una enfermedad ocular que resulta de la infección por la bacteria *Chlamydia trachomatis*. Constituye un problema de salud pública en 42 países y es la causa de ceguera o incapacidad visual en 1,9 millones de personas. Hay casi 182 millones de personas que están en riesgo por vivir en zonas donde el tracoma es endémico. La ceguera causada por el tracoma es irreversible. La infección se transmite mediante el contacto personal (a través de manos, ropas o ropa de cama) y a través de moscas que han estado en contacto con secreciones oculares y nasales

de personas infectadas. Cuando se producen episodios repetidos de la infección durante varios años, es posible que el borde del párpado haga frotar las pestañas contra el globo ocular, lo que provoca dolores y malestar, así como daños permanentes en la córnea.

Úlcera de Buruli

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

Treponematosis endémicas

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

Lepra

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

Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana

Se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, el parásito causante de la Enfermedad de Chagas, la mayoría de ellas en América Latina. La transmisión vectorial se produce únicamente en las Américas. Los vectores son insectos de la subfamilia Triatominae (chinches). Inicialmente, la Enfermedad de Chagas estaba confinada a la Región de las Américas, principalmente en América Latina, pero se ha propagado a otros continentes desde entonces. La infección por *Trypanosoma cruzi* se puede curar si el tratamiento se administra al poco tiempo de producirse la infección. En la fase crónica de la enfermedad, un tratamiento antiparasitario puede solamente frenar o prevenir la progresión de la enfermedad. Hasta un 30% de los enfermos crónicos presentan alteraciones cardíacas y hasta un 10% padecen alteraciones digestivas, neurológicas o combinadas. Todas estas manifestaciones pueden requerir un tratamiento específico. El control vectorial es el método más útil para prevenir la Enfermedad de Chagas en América Latina. El cribado de la sangre es decisivo para prevenir la infección mediante las transfusiones sanguíneas y el trasplante de órganos. El diagnóstico de la infección en las embarazadas, sus recién nacidos y los hermanos es esencial.

Enfermedad del Sueño o Tripanosomiasis Africana

Los protozoos parásitos que la causan son dos subespecies pertenecientes al género *Trypanosoma*: *Trypanosoma brucei gambiense* y *T. b. rhodesiense*. Se transmiten al ser humano por la picadura de la mosca tsé-tsé (especies de dípteros del género

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

Leishmaniasis

Las Leishmaniasis son un conjunto de enfermedades que están causadas por diferentes especies de protozoos parásitos del género *Leishmania*, transmitidas por la picadura de dípteros mosquitiformes Phlebotominae infectados. Hay tres formas principales de Leishmaniasis, incluyendo la forma visceral (la más grave, a menudo conocida como Kala-Azar), la forma cutánea (la más común) y la forma mucocutánea. Esta enfermedad, afecta a las poblaciones más pobres del planeta, y está asociada a la malnutrición, los desplazamientos de población, las malas condiciones de vivienda, la debilidad del sistema inmunológico y la falta de recursos. Las Leishmaniasis están vinculadas a varios cambios ambientales, tales como la deforestación, la construcción de presas, los sistemas de riego y la urbanización. Se estima que cada año se producen entre 700.000 y un millón de nuevos casos y entre 20.000 y 30.000 defunciones. Solo una pequeña parte de las personas infectadas por especies de *Leishmania* acaban padeciendo la enfermedad.

Taeniasis/Cisticercosis

En el género *Taenia* se incluyen tres especies de cestodos que afectan al ser humano, *Taenia solium*, *Taenia saginata* y *Taenia asiatica*, si bien solamente *T. solium* causa problemas graves de salud. La Teniasis es una infección intestinal provocada por la tenia adulta. La Teniasis por *T. solium* se transmite al ser humano a través de la ingestión de quistes larvarios (cisticercos) presentes en la carne de cerdo poco cocinada. Los portadores humanos de tenias excretan los huevos por las heces y contaminan el medio ambiente cuando defecan al aire libre. El ser humano también se puede infectar por huevos de *T. solium* al ingerir agua o alimentos contaminados o a consecuencia de una mala higiene. Tras su ingestión, los huevos de *T. solium* se

transforman en larvas en varios órganos del organismo humano, dando lugar a la denominada Cisticercosis o infección humana por el estadio larvario de cisticerco. Cuando alcanzan el sistema nervioso central pueden causar síntomas neurológicos (neurocisticercosis), en particular epilepsia. La especie *T. solium* es la causante del 30% de los casos de epilepsia en muchas zonas endémicas donde hay cerdos en libertad en las proximidades de donde viven las personas. Más del 80% de los 50 millones de personas afectadas en el mundo por epilepsia viven en países de ingresos bajos y medianos bajos.

Dracunculiasis o Enfermedad del Gusano de Guinea

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

Echinococcosis/Hidatidosis

La Equinococosis es un grupo que incluye dos enfermedades parasitarias causadas por dos especies de helmintos cestodos del género *Echinococcus*, en las que el hombre se ve infectado por el estadio larvario llamado hidatide. La especie *Echinococcus granulosus* causa en humanos la denominada Hidatidosis Unilocular, desarrollándose en el sujeto un único quiste hidatídico como consecuencia de su capacidad de gemación endógena (los quistes hijos se originan dentro del quiste madre original). En la otra especie, *Echinococcus multilocularis*, la enfermedad se denomina Hidatidosis Multilocular o más habitualmente también Alveococcosis y en el sujeto se desarrolla un sinnúmero de pequeños quistes resultantes de gemación exógena a partir del quiste madre original. En ambas enfermedades el ser humano se

infecta por la ingestión de huevos de parásitos presentes en alimentos, agua o suelo contaminados, o por contacto directo con perros que son el hospedador definitivo que alberga la tenia adulta en el intestino. El tratamiento a menudo resulta caro y complicado, y puede que requiera cirugía y/o tratamiento farmacológico prolongado. En la Hidatidosis Unilocular, los programas de prevención se centran en el tratamiento vermífugo de perros, y de las ovejas que son los hospedadores intermediarios más habituales, así como también la mejora de la inspección veterinaria de los alimentos, la higiene de los mataderos y las campañas de educación de la población. En cualquier momento dado, hay más de 1 millón de personas afectadas por esta enfermedad. En la Hidatidosis Multilocular o Alveococcosis el hospedador definitivo son zorros silvestres, mientras que los roedores silvestres son los hospedadores intermediarios habituales. La Alveococcosis es una enfermedad casi siempre mortal, debido a que el diagnóstico suele ser demasiado tardío como consecuencia de su desarrollo asintomático. Solamente en los muy raros casos de detección precoz cabe una hepatectomía parcial a tiempo. El tratamiento puede prolongar la supervivencia algunos años.

Trematodiasis de Transmisión Alimentaria

Este es un grupo de helmintiasis causadas por Trematodos (también conocidos como "duelas"), cuya infección se adquiere a través de los alimentos. Incluye las especies que pueden tener consecuencias graves en el ser humano: *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* y *Opisthorchis felinus*, *Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantica*, y varias especies de *Paragonimus* diferentes según los continentes. Todas ellas son enfermedades de origen zoonótico, transmitiéndose naturalmente de los animales vertebrados al ser humano. Estos trematodos siguen ciclos complejos, con un caracol dulceacuícola como primer hospedador intermediario. En *Clonorchis* y *Opisthorchis* el segundo hospedador intermediario son peces de agua dulce, y en *Paragonimus* son crustáceos, mientras que *Fasciola* no necesita de un segundo hospedador intermediario al enquistarse el estadio infestante de metacercaria sobre plantas de agua dulce o permanecer flotando en el agua. El hospedador definitivo en el que se desarrolla el estadio adulto del Trematodo son mamíferos que actúan de reservorio animal. Los humanos se infectan por consumo de peces, crustáceos o verduras crudos o poco cocidos que albergan las metacercarias, y en el caso de la Fascioliasis además con el agua de bebida. Las trematodiasis muestran distribuciones geográficas concretas relacionadas con la distribución de sus caracoles transmisores específicos, excepto la Fascioliasis que es de distribución mundial. Causan enfermedades hepáticas (todas excepto *Paragonimus*) y pulmonares (*Paragonimus*) graves y en algunos casos pueden llegar a ser mortales. Afortunadamente se cuenta con medicamentos eficaces y seguros para prevenir y tratar estas parasitosis. Su prevención y el tratamiento requiere colaboración entre los sectores de la sanidad

humana, la sanidad animal y el medio ambiente.

Filariasis Linfáticas

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

Onchocerciasis o Ceguera de los Ríos

Esta enfermedad parasitaria está causada por el helminto nematodo filárico *Onchocerca volvulus*. La transmisión al ser humano es por exposición repetida a picaduras de moscas negras (especies del género *Simulium*, esencialmente del grupo *S. damnosum*) infectadas. Entre sus síntomas se cuentan prurito intenso, afecciones cutáneas desfigurantes y discapacidad visual, que puede llegar a la ceguera permanente. Más del 99% de las personas infectadas vive en 31 países del África subsahariana. También existen algunos focos de la enfermedad en América Latina y el Yemen. En África, la estrategia fundamental para eliminar esta enfermedad es el tratamiento con ivermectina dirigido por la comunidad, y en las Américas la estrategia es el tratamiento semestral a gran escala con la misma droga. En Julio del año 2016, Guatemala se convirtió en el cuarto país del mundo después de Colombia (2013), Ecuador (2014) y México (2015) en ser verificado libre de Oncocerciasis, después de haber aplicado con éxito, durante decenios, las actividades de eliminación de la enfermedad.

Schistosomiasis o Bilharziasis

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

Helmintiasis Transmitidas por el Suelo

Este grupo de helmintiasis comprende parasitosis de las más comunes en todo el mundo y afectan a las comunidades más pobres y desfavorecidas. Las principales especies involucradas son nematodos como el ascárido *Ascaris lumbricoides*, el tricocéfaló *Trichuris trichiura* y los ancylostómidos *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*. Su transmisión es por los huevos de los parásitos eliminados con las heces fecales de las personas infestadas, los que a su vez contaminan el suelo en zonas donde el saneamiento es deficiente. La infección humana es por ingestión de los huevos infectantes (en *Ascaris* y *Trichuris*) o por penetración transcutánea de estadios larvianos libres (en *Ancylostoma* y *Necator*) que contaminan el suelo en las zonas con malos sistemas de saneamiento. En todo el mundo hay alrededor de 1.500 millones de personas infectadas por estos helmintos. Los niños infectados sufren deterioro físico, nutricional y cognitivo. El control de la enfermedad se basa en (i) la desparasitación periódica de los sujetos infectados, (ii) educación sanitaria para prevenir la reinfección, y (iii) mejora del saneamiento para reducir la contaminación del suelo por huevos infectivos. Se dispone de medicamentos seguros y eficaces para controlar la infección.

Micetoma

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

IV. LAS ZONOSIS EN LA ESTRATEGIA DE QUIMIOTERAPIA PREVENTIVA

La estrategia de quimioterapia preventiva (WHO, 2013, 2020) basada en tratamientos en masa mediante drogas de amplio espectro, se está mostrando eficaz en el caso de enfermedades de transmisión directa o monoxena, en las que el hombre es el único hospedador participante en el ciclo del agente patógeno, por cuanto además de tratar a los infectados se consigue así disminuir la transmisión de la enfermedad. También se está verificando su utilidad en la lucha contra algunas helmintiasis de transmisión vectorial como las helmintiasis del grupo de las Filariasis transmitidas por insectos Dípteros gracias a la ausencia de animales reservorios en estas enfermedades.

El problema de los híbridos

Sin embargo, en algún caso se están comprobando efectos inesperados. Un buen ejemplo es el de la Schistosomiasis Urinaria o Bilharziasis Vesical causada por el trematodo *Schistosoma haematobium*. Esta especie de trematodo del sistema sanguíneo y transmitida por caracoles Planorbidae dulceaquícolas esencialmente del género *Bulinus*, siempre había sido considerada específica del hombre. Numerosos estudios desarrollados en zonas de endemia de Africa nunca habían detectado la infección en otros mamíferos que sugiriera la existencia de animales reservorios

capaces de mantener el ciclo del parásito sin la intervención del hospedador humano. Sin embargo, no se tuvo en cuenta la capacidad de estos trematodos de hibridar con otras especies del mismo género *Schistosoma* propias de animales cuando coinciden en los vasos sanguíneos de un mismo individuo hospedador (Kincaid-Smith et al., 2021).

Así es como la quimioterapia preventiva con la droga altamente efectiva del praziquantel en tratamientos en masa aplicada a las comunidades humanas de los países endémicos y la ausencia de tratamientos contra Schistosomátidos en el ganado afectado por *Schistosoma bovis*, una especie perteneciente al mismo grupo de Schistosomátidos presentando huevos con espolón terminal, ha conducido a las situaciones epidemiológicas actuales en varios países sub-saharianos en las que las formas híbridas de *S. haematobium* x *S. bovis* han desplazado a las formas puras de *S. haematobium* en las infecciones humanas, como en Senegal, Malí y países del mismo entorno geográfico. Este efecto se observa en la morfología de los huevos emitidos por inmigrantes africanos en España (Reguera-Gómez et al., 2021).

Dicho en otros términos, la presión selectiva ejercida por los tratamientos humanos en masa ha transformado una enfermedad específica del hombre en una zoonosis. Y el pasar de controlar una enfermedad estrictamente humana a enfrentarse a una enfermedad con connotaciones de zoonosis implica un incremento considerable de dificultades de acción. En Africa, precisamente, no es que proceder a tratamientos veterinarios del ganado sea una tarea fácil. Y además, todo ello significa tener que involucrar ya no únicamente a personal dependiente del Ministerio de Salud como hasta ahora, sino también a personal veterinario del Ministerio de Agricultura en iniciativas colaborativas en las que no se cuenta con experiencia previa.

Esta problemática se ha extendido a Europa, como consecuencia del fenómeno del calentamiento global en toda la zona del Mar Mediterráneo. Así es cómo la Schistosomiasis urinaria se ha detectado ya en pacientes europeos infectados en la isla de Córcega (Boissier et al., 2015), a raíz de haber sido introducida desde Senegal (Boissier et al., 2016). Nuestros estudios experimentales han demostrado una perfecta adaptación a las actuales condiciones climáticas del Sur de Europa (Mulero et al., 2019), según un fenómeno biológico típico de tipo diapausa. Incluso en el Sur de España hemos podido detectar ya infecciones por Schistosomiasis urinaria en pacientes españoles que nunca habían ido a Africa y consecuentemente debidos a transmisión autóctona (Salas-Coronas et al., 2021). Estamos pues ante un preocupante ejemplo del dinamismo y gran capacidad de adaptación de estas enfermedades a las condiciones cambiantes actuales. Si se tiene en cuenta el progresivo calentamiento del entorno del Mediterráneo, es evidente que habrá que incrementar la vigilancia de esta enfermedad en los años próximos.

Complejidad y especificidad en las zoonosis de transmisión vectorial

La máxima complejidad en la transmisión de una enfermedad infecciosa se encuentra en las enfermedades zoonóticas de transmisión vectorial. El gradiente de complejidad en estas enfermedades se ve aumentado además según la especificidad del agente causal respecto de las especies hospedadoras en las distintas fases del ciclo biológico del agente infeccioso.

Así, cuando el estadio del agente patógeno que se desarrolla en el humano muestra una baja especificidad a nivel de hospedador definitivo, la consecuencia es que también puede infectar y desarrollarse en otras especies de animales, que se convierten en reservorios mantenedores de la enfermedad en la naturaleza. Cuanto más baja esta especificidad, mayor será el número de diferentes especies animales capaces de mantener el ciclo de dicho agente causal.

Idéntica reflexión cabe hacerse a nivel de hospedador intermediario o vector. Cuanto más baja sea la especificidad a nivel de invertebrado vector, mayor número de especies de invertebrados podrán participar en la transmisión de la enfermedad.

El incremento de complejidad con la inclusión de una única especie hospedadora adicional resulta muy elevado, por cuanto cada especie hospedadora implica adicionales factores bióticos y abióticos a considerar en el ciclo. Si la especificidad a nivel de hospedador definitivo es muy baja, el número de especies hospedadoras aumenta, ya no únicamente en una misma zona de endemia sino también con otras especies de reservorios en otras zonas de endemia, cada una de ellas con sus respectivos requerimientos y comportamientos. Resulta fácil pues hacerse una idea de cómo una baja especificidad puede conllevar un incremento muy notorio de la complejidad de la transmisión de una enfermedad.

Un buen ejemplo de la situación opuesta lo encontramos en la Fasciolopsiasis, una trematodiasis del Sur y Oriente de Asia causada por la especie parásita intestinal *Fasciolopsis buski* (Mas-Coma, 2014). A pesar de tener un ciclo de similares características a las del ciclo de *F. hepatica* y *F. gigantica*, en esta especie asiática nunca se ha descrito un impacto del cambio climático sobre la misma. Esto es debido a que este trematodo únicamente utiliza al cerdo como hospedador definitivo animal y reservorio respecto de la infección humana (Mas-Coma et al., 2015). La alta especificidad del estadio adulto de este parásito minimiza el potencial impacto del cambio climático sobre esta enfermedad, a pesar de que su distribución geográfica se superponga a zonas en las que el cambio climático se está manifestando en toda su extensión, como es el caso de sus efectos sobre la Fascioliasis en el Norte de la India (Sunita et al., 2015).

Si adicionalmente la especificidad es también baja a nivel de hospedador intermediario o vector, entonces el número de combinaciones de potenciales vías de transmisión puede llegar a ser de una tal magnitud que la elucidación de la transmisión de una enfermedad zoonótica de transmisión vectorial de estas características puede precisar de estudios multidisciplinarios de campo y experimentales de laboratorio de varias décadas de duración para una única zona de epidemia. Y aquí es donde suele darse la incomprensión por parte de los agentes responsables en salud, tomadores de decisiones, y personal gubernamental y político, que al primar iniciativas de control rápidas sin contar con la base de conocimientos suficiente y necesaria acaban financiando acciones desacertadas y malgastando fondos, esfuerzos y tiempo.

Impacto mundial de la globalización en la dinámica de las zoonosis de transmisión vectorial

Sucede además que el hombre está modificando los factores bióticos y abióticos del medio de manera muy acelerada. Los movimientos de animales de (i) una zona a otra vecina o próxima, (ii) de una zona a otra dentro de un mismo país, (iii) a otros países, e incluso (iv) de un continente a otro mediante importación/exportación de animales, inducen cambios importantes en la fauna de animales domésticos de una zona de epidemia y consecuentemente la potencial introducción de nuevos reservorios (Mas-Coma et al., 2009a). Las recientes introducciones de búfalos en varios países de América Latina es un buen ejemplo (Valero et al., 2018).

Sin embargo, el problema no se circunscribe a movimientos de potenciales reservorios, sino que también tiene lugar con invertebrados capaces de transmitir dichas enfermedades zoonóticas, tanto insectos del grupo de los Dípteros bien conocidos vectores de varias enfermedades infecciosas que son transportados por todo tipo de vehículos (Bargues et al., 2008; Artigas et al., 2021; Cuervo et al., 2021), como también caracoles pasivamente transportados con el intercambio de animales ornamentales, acuarios, plantas exóticas para jardines, etc. (Madsen & Frandsen, 1989; Ng et al., 2016).

Así es como donde antes las características de la epidemiología de una enfermedad en una determinada zona de epidemia se mantenían con pocas variaciones a lo largo de prolongados periodos de tiempo, ahora tales características pueden verse modificadas ostensiblemente en poco tiempo, lo que precisa de esfuerzos continuos de vigilancia epidemiológica y la necesidad de cambios adecuados en las medidas de prevención y control.

Impacto del cambio climático en la evolución de las zoonosis de transmisión vectorial

Se ha demostrado ya suficientemente que las actividades humanas subyacen asimismo en los fenómenos del calentamiento global y el cambio climático en general. Los ciclos biológicos seguidos por muchos agentes infecciosos zoonóticos de transmisión vectorial incluyen (i) fases de vida libre directamente influenciadas por las características climáticas del medio, tanto a nivel macro-ecológico como micro-ecológico, (ii) fases de desarrollo dentro de invertebrados poiquiloterms dentro de los cuales los agentes infecciosos se encuentran con la misma temperatura que la reinante en el medio externo, y (iii) fases del ciclo que se desarrollan dentro de hospedadores homeoterms como los mamíferos y las aves pero que se ven indirectamente influenciados por los efectos de las características del medio externo sobre dichos hospedadores (Mas-Coma et al., 2008). El impacto del calentamiento global sobre aves originariamente migratorias que han dejado de migrar de Europa a África debido al aumento de temperaturas en Europa es un buen ejemplo de este último efecto.

Los efectos del cambio climático modifican también los patrones temporales de transmisión de las enfermedades de transmisión vectorial en las zonas de endemia. Y estas influencias no siempre se manifiestan de manera gradual, sino que muchos fenómenos climáticos cambiantes se caracterizan por su carácter explosivo en un corto periodo de tiempo, como tifones, huracanes o inundaciones.

Hasta la respuesta inmune a nivel de mamífero hospedador definitivo tiene influencia en el mayor o menor impacto del cambio climático. Si la infección por un agente infeccioso induce una importante y efectiva respuesta inmune capaz de repeler adicionales olas invasivas por el mismo agente causal, ello actuará de tampón impidiendo mayores cargas infecciosas y consecuentemente menor patogenicidad y menor capacidad de transmisión a nivel de dicho hospedador. Si la respuesta inmune específica tiene además capacidad de memoria, este estado refractario se podrá mantener en el tiempo incluso después de haber eliminado la infección (Mas-Coma et al., 2008). Por el contrario, si una infección no induce premunición o inmunidad coinfecciosa ni tampoco memoria inmunológica específica, entonces el aumento de transmisión inducido en las otras fases del ciclo del agente infeccioso por el impacto del cambio climático no encontrarán ninguna barrera a final de ciclo y la enfermedad exteriorizará mayores prevalencias y mayores intensidades de infección a nivel del hospedador definitivo. La ausencia de premunición y de memoria inmune post-tratamiento son precisamente importantes problemas que se plantean en la Fascioliasis humana (Mas-Coma et al., 2009b).

El cambio climático pasa a ser pues un elemento de obligada consideración en las tareas de vigilancia epidemiológica y consecuentemente también en el momento de diseñar e implementar las medidas de prevención y control. Esta nueva complejidad se añade a la antes citada relacionada con la globalización y las modificaciones antropogénicas del medio externo (Afshan et al., 2014), delineando un conjunto de influencias modificadoras de la transmisión y epidemiología de estas enfermedades. Estos efectos se evidencian en cambios de prevalencias, intensidades de infección, reinfecciones y cambios en la distribución geográfica de las áreas de transmisión.

V. LA ESTRATEGIA "UNA SALUD" PARA LAS ZONOSIS DE TRANSMISIÓN VECTORIAL

Consciente de la insuficiencia de la quimioterapia preventiva en la lucha contra las enfermedades zoonóticas, de la complejidad de estas enfermedades, y de las influencias del cambio climático y el cambio global sobre las mismas, la OMS ha optado recientemente por una campaña de concienciación sobre la necesidad de un enfoque "Una Salud" para estas enfermedades (WHO, 2021).

Desgraciadamente, la base de conocimientos multidisciplinarios necesaria para un correcto diseño de iniciativas de control de esta índole está disponible únicamente para unas pocas zonas de endemia. En determinadas enfermedades zoonóticas, los conocimientos son deslavazados como resultados de incursiones esporádicas en zonas de endemia diferentes.

Varias dificultades obvias subyacen bajo el antedicho escenario, tales como (i) la necesidad de contar con personal con formación multidisciplinar, (ii) esfuerzos muy prologados en el tiempo sobre una misma zona de endemia, (iii) de financiaciones cuantiosas, repetidas, y en proyectos encadenados asegurando continuidad, (iv) el requerimiento de combinar estudios de campo con estudios experimentales de laboratorio, (v) mantenimiento de cepas vivas en el laboratorio y de personal para su mantenimiento, y (vi) de acuerdos de colaboración internacionales y soportes gubernamentales e institucionales. Es evidente que queda mucho trabajo de investigación por delante si se pretende tener la capacidad de implementar enfoques tipo "Una Salud" para el control futuro de estas enfermedades.

El enfoque tipo "Una Salud" en las trematodiasis de transmisión alimentaria

Estas trematodiasis son buenos ejemplos de enfermedades zoonóticas de transmisión vectorial de alta complejidad epidemiológica (Mas-Coma & Bargues, 1997) y actualmente emergiendo en varias partes del mundo (Rim et al., 1994; Hillyer

& Apt, 1997). Afortunadamente, Clonorchiasis, Opisthorchiasis viverrini, Opisthorchiasis felinus y Paragonimiasis son todas ellas enfermedades transmitidas por caracoles dulceacuícolas específicos de restringida distribución geográfica. Ello conlleva que estas enfermedades sean todas de distribución geográfica delimitada y que, por lo menos hasta el momento, no manifiesten ninguna capacidad de expansión más allá de sus áreas tradicionalmente conocidas desde antiguo.

A pesar de su complejidad por las características de sus respectivos ciclos biológicos, su restringida distribución geográfica implica una reducida variación epidemiológica que facilita ostensiblemente la lucha y control de estas trematodiasis (WHO, 1995).

Dentro del grupo de las más importantes trematodiasis de transmisión alimentaria se incluye no obstante a la Fascioliasis que es de distribución mundial y que muestra patrones de transmisión muy diversos y una heterogeneidad epidemiológica inusitada, ya no únicamente en las varias regiones del mundo sino también en las distintas zonas de endemia dentro de un mismo país (Mas-Coma et al., 2009a, 2014a). La Fascioliasis constituye así un ejemplo ideal de enfermedad de enorme complejidad en la que ilustrar las dificultades planteadas por los enfoques multidisciplinarios de tipo "Una Salud"

Fascioliasis, el parásito, su ciclo y su transmisión

Esta enfermedad desatendida, incluida dentro del grupo de las "Trematodiasis de adquisición alimentaria" en la lista de la OMS, está causada por especies del género *Fasciola* (Mas-Coma et al., 2005), tradicionalmente conocidas como "duelas del hígado" debido a que el estadio adulto se ubica en los canales biliares y vesícula biliar del hombre y los animales. Hay dos especies de *Fasciola* involucradas en la Fascioliasis humana:

- A) *Fasciola hepatica*, cuyo estadio adulto alcanza los 2-3 cm de longitud y 1,4 cm de anchura, de distribución en los cinco continentes de Europa, Asia, África, América y Oceanía, y por tanto diseminada casi mundialmente exceptuando los dos polos y latitudes muy nórdicas en las regiones paleártica y neártica e islas nórdicas como Groenlandia e Islandia (Mas-Coma et al., 2009a), afectando no únicamente a países de baja renta sino también infectando humanos en países desarrollados (Mas-Coma, 2020).

- B) *Fasciola gigantica*, cuyo estadio adulto es mayor, de hasta 5,2 cm de longitud si bien más delgada de hasta solamente 1,2 cm de anchura, mucho menos frecuentemente afectando al hombre y extendida únicamente a lo largo de la franja oriental del continente africano desde Egipto y hasta la misma Sud

Africa, además de en Asia desde el Próximo Oriente incluida Turquía y Siria hasta el Extremo Oriente comprendiendo Sur de Mongolia, China, Corea y todo el Sud Este de Asia, sin olvidar islas como Japón y Hawai (Mas-Coma et al., 2009a).

Esta diferente distribución geográfica está relacionada con su especificidad larvaria a nivel de molusco hospedador intermediario o vector, que en ambas especies son caracoles dulceaquícolas de la familia de los Lymnaeidae distribuidos por doquier. Así, *F. hepatica* únicamente se transmite a través de especies de esta familia pertenecientes al grupo *Galba/Fossaria*, que son pequeños caracoles de tipo "tornillito" de usualmente menos de 1,4 cm de longitud y de marcado comportamiento anfibia (durante el día se encuentran usualmente sobre el barro húmedo fuera del agua en las orillas de las colecciones de agua). En cambio, *F. gigantica* utiliza Lymnaeidos más largos y anchos de especies del grupo *Radix* y que habitualmente son caracoles más acuáticos y con menor tendencia anfibia (Bargues et al., 2001).

Las *Fasciola* siguen un ciclo biológico de dos hospedadores (diheteroxeno) con la intervención de un mamífero como hospedador definitivo en el que se desarrolla el estadio adulto del parásito que se reproduce sexualmente a nivel hepático y un caracol dulceaquícola Lymnaeido como vector albergante de los estadios larvarios que se reproducen por multiplicación asexual (Figura 1). A pesar de ser hermafrodita y por tanto capaz de producir huevos por autofecundación de un mismo individuo, el estadio adulto muestra una cierta tendencia a la fecundación cruzada cuando convive con otros especímenes de la misma especie dentro de los canales biliares e incluso de la otra especie de *Fasciola* cuando coexisten en el hígado del mismo animal o humano, lo que se encuentra en la base de las denominadas "Fasciolas híbridas" o "formas intermedias" descritas en amplias zonas de Africa y Asia donde ambas especies de *Fasciola* conviven en una misma área de endemia (Mas-Coma et al., 2009a).

Los adultos de *Fasciola* producen muy numerosos huevos que liberan a la bilis y son posteriormente expelidos al medio externo mediante las heces del mamífero hospedador definitivo, ya humano ya animal, tras alcanzar la luz intestinal vía colédoco. Una vez en el exterior, aquellos que tienen la suerte de llegar al agua dulce van a tener ocasión de embrionar y dar lugar a un primer estadio evolutivo llamado miracidio que eclosiona del huevo abriendo un opérculo terminal del mismo. Este miracidio nada en el agua dulce en búsqueda de un caracol perteneciente a una especie apropiada de Lymnaeido, dentro del cual metamorfoseará y se multiplicará ávidamente para producir numerosísimos estadios larvarios llamados cercarias. Estas cercarias abandonan el caracol y nadan gracias a una larga cola hasta contactar con vegetación acuática, dando lugar al último estadio metacíclico larvario llamado metacercaria dentro de un quiste que queda adherido a hojas y tallos de los vegetales acuáticos (Mas-Coma & Bargues, 1997). Allí permanecerá el parásito a la espera de

tener la suerte de ser ingerido por un mamífero apropiado conjuntamente con el vegetal. Así, los ruminantes herbívoros se infectan al ingerir dichas metacercarias enquistadas conjuntamente con el pasto y los humanos se infectan al consumir berros, diente de león y cualquier otro vegetal de agua dulce incluidos en ensaladas y acompañamientos vegetales varios (Mas-Coma et al., 2018). La metacercaria pasa a desinquistarse a nivel duodenal, atravesar la pared duodenal para luego migrar intrahísticamente por la cavidad abdominal hasta contactar con un lóbulo hepático y penetrar en el parénquima hepático originando túneles hasta encontrar un canal biliar en el cual se establecerán, crecerán y darán lugar a los estadios adultos sexuales que se fecundarán y pondrán huevos. Así se cierra un ciclo que precisa del orden de unos 5 meses en total (Mas-Coma, 2004).

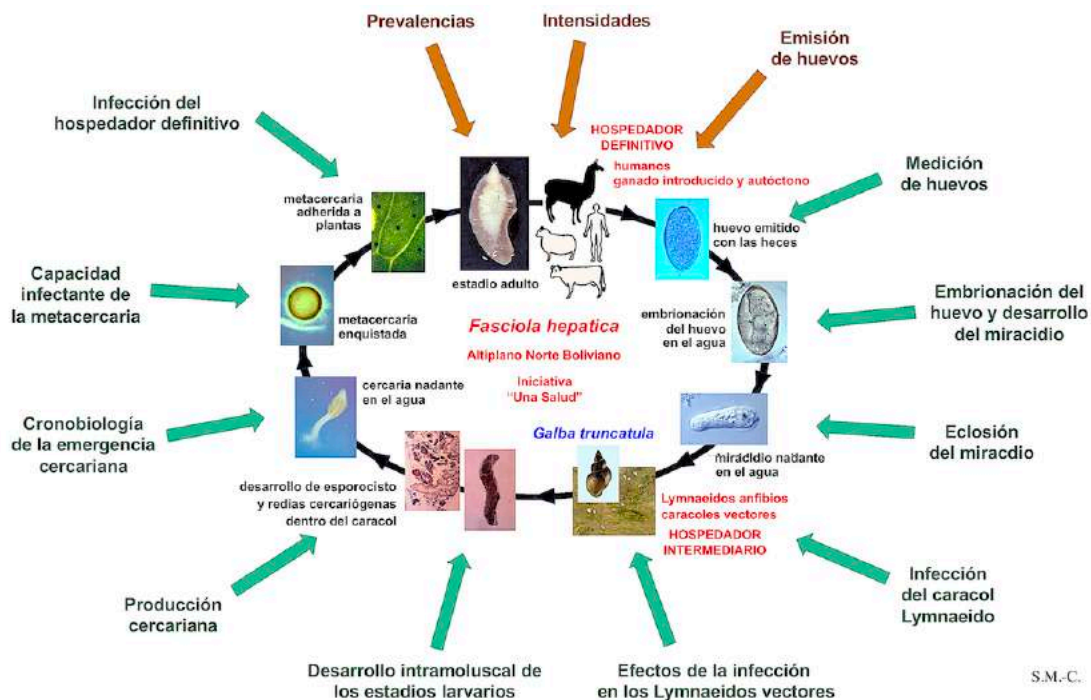


Figura 1. Ciclo biológico de *Fasciola hepatica* mostrando los detalles de las fases de desarrollo y aspectos analizados en la caracterización de la capacidad de transmisión y papel epidemiológico de reservorio de cada especie animal en la zona de hiperendemia humana de Fascioliasis del Altiplano Norte Boliviano mediante estudio comparado de respectivos aislados. Flechas verdes: estudios experimentales; flechas marrones: estudios de campo. Esquema por S. Mas-Coma (publicado en inglés en Mas-Coma et al., 2021, *Animals* 11, 2693).

En este ciclo hay que destacar, además de la especificidad a nivel de Lymnaeido vector, la especificidad a nivel de mamífero albergante del estadio adulto. Las *Fasciola* son parásitos de ruminantes herbívoros, esencialmente del ganado bovino, ovino, caprino y a veces porcino, pero también de búfalos, equinos como asnos, caballos y

mulos, y camélidos tanto del Viejo Mundo como camellos y dromedarios, como los auquénidos del Nuevo Mundo incluyendo llamas, alpacas, guanacos y vicuñas (Mas-Coma & Bargues, 1997). Es precisamente este amplísimo espectro de hospedadores y muy especialmente la relación de *F. hepatica* con el ganado doméstico habitual lo que ha jugado un papel decisivo en la expansión de la Fascioliasis a lo largo de la historia de la humanidad hasta alcanzar su amplísima distribución geográfica actual (Mas-Coma et al., 2009a).

Además, varios herbívoros silvestres también se infectan en la naturaleza y juegan por tanto un papel primordial en la manutención del ciclo del parásito, tal como los Lagomorfos, conejos y liebres, y roedores herbívoros como los Arvicólidos o roedores de gran tamaño como la nutria y las capibaras (Mas-Coma et al., 1988), y por descontado muchos herbívoros de gran tamaño como cérvidos y numerosas especies de bóvidos salvajes en Africa (Mas-Coma & Bargues, 1997).

La enfermedad de la Fascioliasis en humanos y animales

No es difícil hacerse una rápida idea de la patogenicidad de la Fasciolioasis con únicamente tener en cuenta el tamaño del parásito y las características de su migración intraorgánica. La inicial migración intraorgánica e intrahística de la metacercaria atravesando activamente la pared intestinal, la cavidad abdominal y el parénquima hepático explica la gran patogenicidad de la fase migratoria también llamada fase aguda de esta enfermedad. Bien reconocida por las manifestaciones de esta primera fase, en la Fascioliasis siempre se había concedido una menor importancia a la problemática clínica originada en la fase crónica por la presencia de los estadios adultos en el hígado (Chen & Mott, 1990). Sin embargo, los descubrimientos y respectivas amplias descripciones multidisciplinares de áreas de endemia humana por nuestro equipo desde principios de la década de los 1990, como en el altiplano de Bolivia (Mas-Coma et al., 1999), altiplano (Esteban et al., 2002) y valles (Gonzalez et al., 2011) de Perú, Delta del Nilo en Egipto (Esteban et al., 2003; Periago et al., 2021), Puebla en México (Zumaquero-Ríos et al., 2013), Guilan en Irán (Ashrafi et al., 2015), Catamarca en Argentina (Bargues et al., 2016), o el Punjab en Pakistan (Qureshi et al., 2016), entre otros muchos estudios al respecto, había de cambiar por completo la acepción de esta enfermedad en humanos. Así, de una enfermedad importante debido a la reconocida patogenicidad de su fase invasiva aguda pero considerada secundaria por la relativamente baja cifra de afectados de únicamente unos 2500 pacientes a nivel mundial en el periodo 1970-1990 (Chen & Mott, 1990), se pasa a unas estimaciones de 17 millones de personas infectadas que es incluso considerada una subestimación de la realidad como consecuencia de la falta de información sobre amplias regiones de Africa y Asia (Mas-Coma, 2004; Mas-Coma et al., 2005).

Hasta entonces siempre se consideraba la infección humana como situaciones más o menos esporádicas o aisladas en zonas de endemia animal. La detección de áreas de endemia humana (Mas-Coma et al., 1999), con prevalencias e intensidades muy elevadas en humanos habitantes en áreas donde los animales presentan escasas infecciones, a veces claramente inferiores a las detectadas en humanos, y en donde el riesgo de infección es tan alto que la reinfección humana más o menos frecuente subyace bajo las altas cargas parasitarias debido a la inexistencia de premunición, obliga a replantear la epidemiología de la Fascioliasis humana y las consecuencias de una enfermedad causada por un parásito que es capaz de sobrevivir hasta 13,5 años dentro del organismo humano (Valero et al., 2017, 2020).

Pero es que además se constata que en todas las zonas de hiperendemia humana de países en vías de desarrollo los sujetos infectados se encuentran eliminando huevos por las heces y consecuentemente ya en la fase crónica de la enfermedad (Mas-Coma, 2005). Este hecho, unido a los antes aludidos de la falta de paralelismo entre infección humana e infección animal y de las reinfecciones, reconduce las investigaciones hacia la fase crónica de la enfermedad en humanos, a la que tradicionalmente se había prestado menor atención debido a que los pacientes en países desarrollados acudían a la consulta cuando aparecían los primeros síntomas y eran por tanto diagnosticados en la fase aguda de la enfermedad (Mas-Coma et al., 2014b). Y es entonces cuando nos percatamos de que la fase crónica puede llegar a ser muy problemática, tanto desde el punto de vista clínico (Valero et al., 2003, 2006, 2008, 2016) como del inmunológico (Girones et al., 2007) y de diagnóstico (Mas-Coma et al., 2014a). Extenderse aquí en las características clínicas, de patogenicidad y sintomatología de las fases aguda y crónica e la enfermedad se saldría del presente contexto y por tanto conminamos al lector a consultar estos detalles en los trabajos recientemente publicados (Valero et al., 2016; Mas-Coma et al., 2000, 2014b).

En el aspecto de morbilidad destacan las consecuencias de la pronunciada capacidad inmunomoduladora e inmunosupresiva de *Fasciola* sobre el organismo del hospedador en la fase crónica, tanto en infecciones (Girones et al., 2007) como en reinfecciones (Valero et al., 2017). Es precisamente esta capacidad inmunosupresiva lo que subyace bajo la inusitada frecuencia de coinfecciones con otros protozoos y helmintos de patogenicidad reconocida en las áreas de endemia humana, hasta tal punto que se hace muy difícil por no decir completamente imposible encontrar niños que estén infectados solamente por *Fasciola*. En nuestros estudios de campo hemos podido detectar niños coinfectados por *Fasciola* y otros 8 parásitos diferentes, y ello además ya en edades cortas a causa de haber sido infectados inicialmente por *Fasciola* a edades muy tempranas de incluso 2 años (Esteban et al., 1999). En un reciente estudio en Vietnam, hemos podido detectar que la infección por *Fasciola* puede tener lugar incluso a los muy pocos meses después de nacer, y por tanto aún

en periodo de lactancia. Ello significa pues un gran riesgo, si se piensa en la gran patogenicidad de las duelas y que caso de pasar desapercibida la infección o confundirse con cualquier otra etiología, la infección puede originar serios problemas a largo plazo (De et al., 2020).

A todo ello cabe añadir una patogenicidad adicional debida a la capacidad de los productos de secreción y excreción de *Fasciola* de atravesar la barrera hematoencefálica y causar cuadros neurológicos, meningíticos, neuropsíquicos y oftalmológicos de mucha gravedad, a veces irreversibles, y hasta incluso la muerte (Mas-Coma et al., 2013, 2014b). Nuestros esfuerzos en tratar de entender como era posible que duelas presentes en el hígado fueran capaces de originar a distancia efectos a nivel del sistema nervioso central y de los ojos se vieron finalmente compensados al desentrañar el mecanismo subyacente en toda esta patogenicidad. Así, en el excretoma/secretoma de *F. hepatica* pudimos identificar numerosas proteínas capaces de ligar con el plasminógeno, entre ellas varias catepsinas, y que de esta manera inducían un incremento de producción de plasmina. Ello puede causar la rotura de la barrera hematoencefálica tanto por un número alto y simultáneo de pequeñas duelas juveniles durante la fase invasiva de migración intraorgánica en el periodo agudo de la enfermedad, como por la rotura de formaciones encapsulantes de estadios adultos en el parénquima hepático durante la fase crónica. La rotura de la barrera hematoencefálica tiene lugar subsiguientemente por generación dependiente de plasmina del péptido pro-inflamatorio de la bradiquinina en el mecanismo del sistema fibrinolítico y activación de los receptores de la bradiquinina B2, después de varias oleadas de proteínas ligantes de plasminógeno aglomeradas. La inflamación y dilatación de los vasos sanguíneos también está relacionada con alteraciones en la generación de bradiquinina por el sistema de contacto (González-Miguel et al., 2019).

La importancia clínica de la Fascioliasis se manifiesta también en las secuelas que muestran varios pacientes después de haber recibido un tratamiento correcto y eficaz varios años antes (Rondelaud et al., 2006), demostrando la importancia de diagnosticar y tratar lo más precozmente posible después de la infección. El problema estriba en que muchas infecciones cursan asintómicamente durante varios años y pasan desapercibidas largo tiempo antes de que se manifiesten.

Es este conjunto de descubrimientos lo que condujo a la decisión de la OMS de incluir la Fascioliasis dentro de la lista de las enfermedades desatendidas de la humanidad que merecen una atención prioritaria (WHO, 2013). Dentro del grupo de las Trematodiasis de adquisición alimentaria en que se incluyó, la Fascioliasis es la única enfermedad que muestra una distribución mundial.

VI. LUCHA CONTRA LA FASCIOLIASIS MEDIANTE QUIMIOTERAPIA PREVENTIVA

A raíz del acuerdo alcanzado por OMS con la empresa farmacéutica Novartis Pharma de Basilea, Suiza, sobre la producción y donación anual del medicamento Egaten® (triclabendazol para uso humano) (Gandhi et al., 2019) a la Sede Central de OMS en Ginebra para su subsiguiente distribución a los países endémicos según sus respectivas necesidades, se abrió un amplio abanico de perspectivas para el control de esta enfermedad.

El triclabendazol es una droga de alta eficacia contra trematodos del género *Fasciola*. En este sentido hay que destacar que las especies de *Fasciola* son las únicas especies de trematodos conocidos en las que el praziquantel no resulta efectivo, sin que se sepa cual es la causa de esta singularidad de los Fasciólidos. El triclabendazol es el único fasciolicida conocido que actúa tanto sobre las duelas adultas en los conductos biliares y vesícula biliar, como sobre las formas juveniles en migración intraorgánica inicial. Es consecuentemente útil para el tratamiento de la enfermedad tanto durante la fase aguda como en la fase crónica.

Desgraciadamente, en años recientes se han descrito situaciones de epidemia animal en diferentes continentes en las que las duelas no responden al tratamiento con triclabendazol (véase revisión en Zumaquero-Ríos et al., 2013). Esta resistencia parecía confinada al ganado que se trata con la fórmula de triclabendazol para uso veterinario (Fasinex®) como consecuencia de tratamientos animales incontrolados y también de la producción indiscriminada, no regulada ni evaluada de genéricos. El problema es que por un lado esta resistencia ha aparecido ya en algunas zonas de epidemia humana en Turquía, Perú y Chile y, por otro lado, no disponemos actualmente de ningún fasciolicida alternativo para tratamiento humano que tenga la misma eficacia. Este es un aspecto crucial, por cuanto es evidente que debe procurarse utilizar otros fasciolicidas de aplicación veterinaria y prescindir del uso de triclabendazol para el tratamiento del ganado en zonas de epidemia humana para evitar la aparición de resistencia. En nuestro caso, para el tratamiento de animales formando parte de una iniciativa de tipo "Una Salud" recurrimos al closantel, bien tolerado y suficientemente eficaz.

Iniciativa piloto en Países Andinos

En una reunión de expertos sobre Fascioliasis humana celebrada en OMS Ginebra en 2007 (WHO, 2007), tomamos la decisión de lanzar una iniciativa mundial de lucha contra esta enfermedad. La base de esta decisión fue la pretensión de bajar la morbilidad causada por esta enfermedad esencialmente en niños al disminuir las

intensidades de infección mediante tratamientos anuales con una única dosis baja de 10 mg/kg de triclabendazol. En todas las trematodiasis es bien conocida la relación directa entre carga parasitaria y patogenicidad. El fin último era favorecer las posibilidades de desarrollo de las comunidades rurales afectadas.

Habida cuenta de los diferentes patrones de transmisión y muy heterogéneas características epidemiológicas de las zonas de endemia de Fascioliasis humana, se seleccionaron cuatro países para iniciar los ensayos de control:

- Vietnam: en este país la estrategia se basó en detección pasiva de casos en hospitales tras difusión radiofónica sobre las características de sintomatología y posibilidad de acceso a diagnóstico y tratamiento gratuito en el hospital de cada provincia.
- Egipto: en este país la estrategia se concentró en la zona hiperendémica del Delta del Nilo, mediante detección activa de individuos infectados tanto en encuestas en escuelas como en población total, permitiendo así un tratamiento selectivo dentro de una acción conjunta de lucha y control de la Schistosomiasis, otra trematodiasis muy extendida en la misma zona de endemia.
- Perú: este es el país en el cual la Fascioliasis humana está más extendida, cubriendo toda la extensa cordillera andina y con estimaciones de más de 20 millones de personas en situación de riesgo de verse infectadas y grandes pérdidas en ganado (Espinoza et al., 2010), motivo por el cual se seleccionó la provincia de Cajamarca por ser la zona con mayores prevalencias descritas en humanos en el Perú y para actuar a modo de ejemplo extrapolable.
- Bolivia: este país presenta la zona de hiperendemia con las más altas prevalencias (de hasta 72% en coprología y 100% en serología) (Bjorland et al., 1995; Hillyer et al., 1992, 1996; O'Neill et al., 1998) e intensidades (de hasta más de 8000 huevos por g de heces) conocidas en humanos (Mas-Coma et al., 2009a) y que se circunscribe al Altiplano Norte, a 3800-4100 m de altitud entre el Lago Titicaca, las laderas ascendentes de las elevadas cumbres de la cadena andina oriental y el Valle de la ciudad de La Paz.

En estos dos países andinos, dadas las altas prevalencias y cargas parasitarias, se optó por llevar a cabo una experiencia piloto para verificar la ausencia de efectos colaterales después de tratamiento con 10 mg/kg de triclabendazol, con el fin de vislumbrar la posibilidad subsiguiente y viabilidad de llevar a cabo tratamientos anuales en masa. Los resultados obtenidos fueron excelentes (Villegas et al., 2012), lo que abrió paso al lanzamiento de campañas anuales de quimioterapia preventiva

por parte de los responsables provinciales en salud tras envío de las dosis necesarias de Egaten® desde OMS Ginebra.

Vigilancia epidemiológica en campaña de quimioterapia preventiva

La antedicha iniciativa piloto permitió además evaluar la utilidad de un nuevo test de coproantígeno, de acuerdo con las recomendaciones alcanzadas en otra reunión de OMS y expertos celebrada en Laos en 2009 sobre la conveniencia de proceder al desarrollo de tests de diagnóstico de alta especificidad y capaces de detectar infecciones individuales en situaciones epidemiológicas de bajas cargas parasitarias, como las que se esperaban tras años de campañas de quimioterapia preventiva.

Dicha evaluación demostró no únicamente la idoneidad del test de coproantígeno en especificidad y sensibilidad (Ubeira et al., 2009), sino también el destacable avance que representaba el poder contar con un diagnóstico rápido capaz de detectar infección en un número muy elevado de individuos en un solo procedimiento. Ello permitía subsiguientemente facilitar el estudio cuantitativo de cargas parasitarias, mucho más tedioso y largo, al restringirse solamente a los individuos que previamente habían dado positivo en coproantígeno (Valero et al., 2012).

Después de 10 años ininterrumpidos de campañas de quimioterapia preventiva en la zona hiperendémica del Altiplano Norte Boliviano, en otra reunión de OMS-OPS celebrada en La Paz en el año 2014, se procedió a analizar los resultados obtenidos en las encuestas de vigilancia epidemiológica realizados entre dichas campañas anuales. Este análisis permitió verificar que se estaban dando reinfecciones y nuevas infecciones en las escuelas y localidades incluidas en las campañas anuales de tratamientos. Estas nuevas infecciones y reinfecciones resultan explicables si se tiene en cuenta que (i) el ganado existente en la misma zona de endemia presenta altas tasas de infección y consiguientemente asegura el mantenimiento de la endemia en la zona (Ueno et al., 1995; Buchon et al., 1997; Grock et al., 1998; Mas-Coma et al., 1887, 1999), (ii) que las poblaciones de *Lymnaeidos* vectores están muy extendidas en esta zona, son todas monomórficas (genéticamente clónicas) de una única especie, *Galba truncatula*, introducida desde Europa en época de la colonización (Bargues et al., 2020), y su carácter permanente permite una transmisión continua a lo largo de todo el año y por tanto ello representa un riesgo permanente de infección tanto en humanos como en los numerosos animales domésticos que viven en la zona de endemia (Bargues et al., 2021), y (iii) que la Fascioliasis es una enfermedad que no induce ni memoria inmune suficientemente efectiva ni premunición (inmunidad coinfecciosa) en humanos.

VII. LA ESTRATEGIA "UNA SALUD" EN LA FASCIOLIASIS

Los antedichos resultados de vigilancia epidemiológica claramente sugerían la conveniencia de tomar medidas para tratar de reducir el evidentemente alto riesgo de infección/re-infección en la zona en cuestión. La propuesta final alcanzada en dicha reunión de OMS-OPS fue la de lanzar una iniciativa tipo "Una Salud" para averiguar cómo mejor intervenir con medidas apropiadas para reducir la tasa de transmisión de la enfermedad y así reducir el riesgo de infección/re-infección humana.

La subsiguiente consecución de fondos para poder llevar a cabo las investigaciones multidisciplinarias de este nuevo proyecto, tanto en campo como en laboratorio, condujeron a la obtención de muchos estudios y resultados nunca antes disponibles en una misma zona de endemia de Fascioliasis humana. El análisis del conjunto de los resultados obtenidos hasta la fecha (algunos aspectos siguen bajo investigación aún en el momento de redactar estas líneas) demuestra la gran complejidad de una enfermedad zoonótica de transmisión vectorial con las características de baja especificidad tanto a nivel de animal reservorio como de invertebrado vector, como es el caso de la Fascioliasis.

Idoneidad de una zona para el enfoque de tipo "Una Salud"

La zona de hiperendemia del Altiplano Norte Boliviano comprende un área geográfica de endemia delimitada por el efecto climático temperador del Lago Titicaca y el factor altitudinal (Figura 2) (Mas-Coma et al., 1999; Fuentes et al., 1999). Los márgenes de esta zona están marcados por características geográficas, climáticas y químicas del suelo y colecciones de agua (Bargues et al., 2020). Así definida, la zona endémica se muestra muy estable desde el punto de vista de la enfermedad, incluyendo focos de transmisión marcados por la dinámica poblacional de los caracoles vectores (Bargues et al., 2021a), y mantenida a lo largo de todas las estaciones anuales y a lo largo de periodos plurianuales (Mas-Coma et al., 1999).

La geografía interna del parásito muestra una distribución irregular en islotes ligada a la distribución de las colecciones de agua que por estar habitadas por los caracoles vectores constituyen los focos de transmisión de la enfermedad (Mas-Coma et al., 1999; Bargues et al., 2020, 2021), al igual que en otras enfermedades infecciosas "agua-dependientes" como es bien conocido en la Schistosomiasis (Doumenge et al., 1987). La población rural en riesgo es de alrededor de 350.000 habitantes Aymara y en sus aledaños viven más de 2 millones de personas en las ciudades de La Paz y El Alto (Angles et al., 2022).

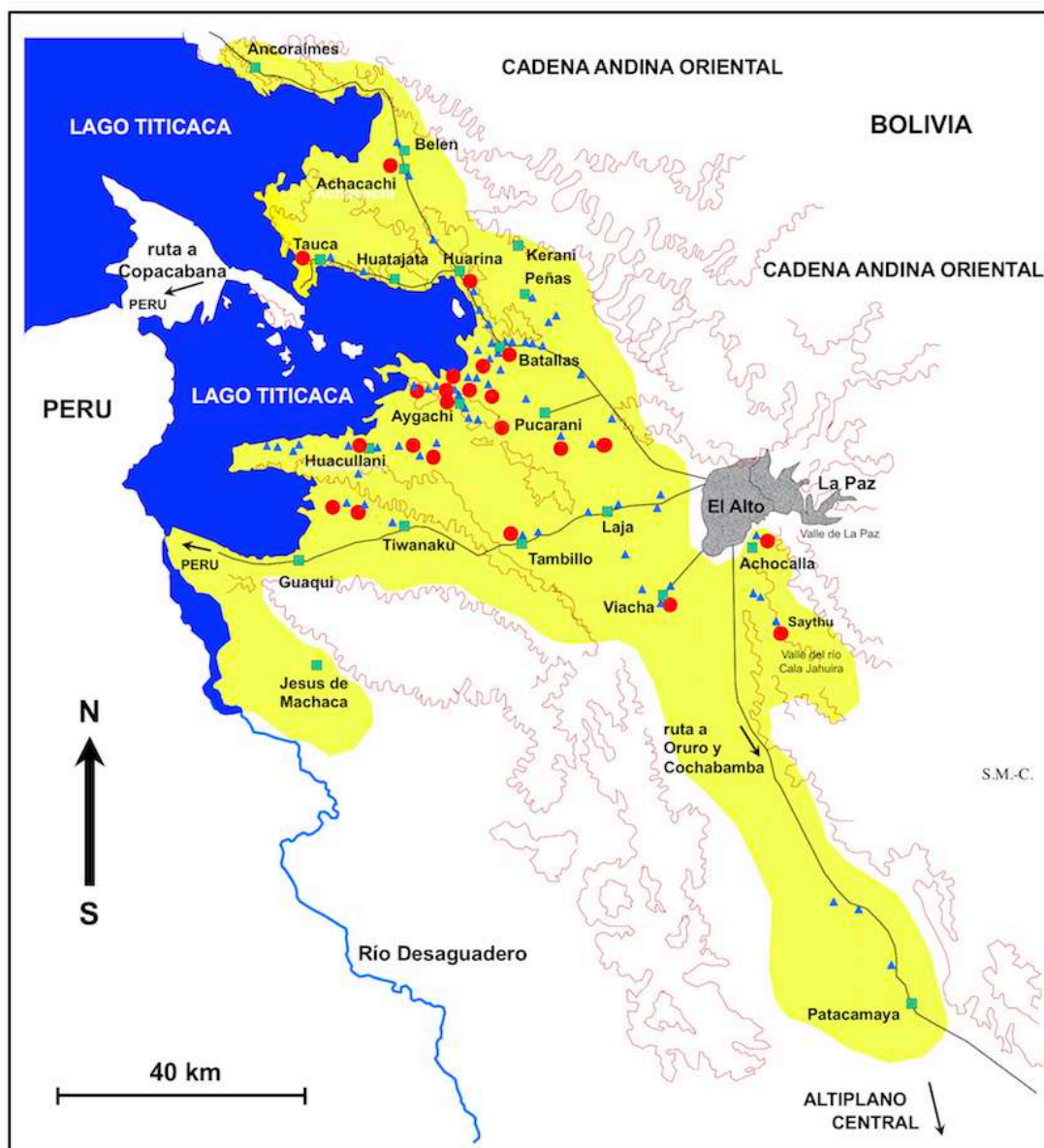


Figura 2. Mapa de la zona de hiperendemia humana de Fascioliasis del Altiplano Norte Boliviano, entre el Lago Titicaca y la ciudad de El Alto y el valle de la ciudad de La Paz: Area amarilla = zona total prospectada; círculos rojos = localidades presentando infección humana por *Fasciola hepatica*; triángulos azules = colecciones de agua habitadas por caracoles vectores de la especie *Galba truncatula*; rectángulos verdes = localidades humanas importantes. Esquema por S. Mas-Coma (publicado en inglés en Angles et al., 2022, International Journal of Environmental Research and Public Health 19, 1120).

Nuestras encuestas han demostrado que las cargas parasitarias en los niños del Altiplano Norte, estimadas mediante diagnóstico cuantitativo de huevos por g de

heces, son las más elevadas jamás descritas en humanos (Esteban et al., 1997a, b, 1999). Ello indica una gran morbilidad, por cuanto la patogenicidad en todas las trematodiasis está directamente relacionada con el número de duelas presentes (Valero et al., 2003, 2006, 2008, 2016). Pero, además, esta morbilidad se va aumentada por la inmuno-supresión que *F. hepatica* induce en su hospedador y que se exterioriza en el hecho de que todos los individuos infectados por *F. hepatica* se muestren co-infectados con otros parásitos, muchos de ellos protozoos y helmintos de reconocida patogenicidad. Esta problemática llega hasta el extremo de que todos los infectados por *F. hepatica* se muestren co-infectados y de que se llegue a situaciones individuales presentando hasta 8 parásitos co-infectantes distintos al mismo tiempo (Esteban et al., 1997a, b).

Todo indica que la gran patogenicidad de la Fascioliasis por si misma unida a la causada por los antedichos protozoos y helmintos co-infectantes son los causantes de una tasa de mortalidad infantil muy elevada. De hecho, la muy alta tasa de mortalidad infantil del 22,3% estimada para el rango de 0 a 14 años en el Altiplano Boliviano se considera una subestimación cuando se considera el Altiplano Norte, en donde la mortalidad anual en ovinos se ha estimado superior al 25%. Los casos de infección fatal reportados en esta zona o en habitantes rurales hospitalizados en La Paz son numerosos (Angles et al., 2022).

La mortalidad infantil llega a un nivel tal que los padres no registran el nacimiento de sus hijos hasta que no alcanzan la edad de 5 años o más, dado que consideran que las probabilidades que tienen de fallecer son muy altas. Solamente cuando alcanzan una cierta edad consideran que un niño tiene probabilidades de sobrevivir y por lo tanto merece la pena registrarlo (Angles et al., 2022). Esta gran mortalidad está a su vez relacionada con la alta tasa de fecundidad. Las mujeres se casan muy jóvenes y tienen un número de hijos muy elevado, con una media de 10 hijos o más por mujer, que funciona como estrategia poblacional compensatoria de la alta mortalidad infantil (Angles et al., 2022). La patogenicidad de la Fascioliasis y la inmunosupresión que induce y da lugar a coinfecciones con otros patógenos subyacen en esta elevada mortalidad infantil.

Las poblaciones de animales domésticos susceptibles de ser infectados por *F. hepatica* en el Altiplano Norte de Bolivia son muy numerosas, comprendiendo muy numeroso bovino, ovino, porcino, asnino, llamas, alpacas, y muy escasos caballos, cabras, cuyes y conejos (Mas-Coma et al., 1999).

Esta zona tiene además un gran valor para el país, por la presencia del aeropuerto internacional, carreteras de salida hacia el Sur de Bolivia y hasta la frontera próxima con el Perú, y gran interés turístico por el Lago Titicaca, las ruinas del antiguo

Tiwanaku y la historia del pueblo Aymara.. El interés del país pues en desarrollar esta zona es evidente.

Esta zona de endemia resulta ideal para llevar a cabo un enfoque de tipo "Una Salud" para Fascioliasis humana por primera vez por los siguientes motivos:

- existencia de una única especie de *Fasciola*, *F. hepatica*, como agente causal;
- existencia de una única especie vectora, *Galba truncatula*;
- conocimientos previos sobre la transmisión y epidemiología de la enfermedad en la zona como en ninguna otra zona de endemia humana en el resto del mundo;
- 10 años de experiencia previa en campañas anuales de quimioterapia preventiva;
- infección y re-infección humana verificadas en adecuadas encuestas de vigilancia epidemiológica previas;
- larga experiencia de exitosa colaboración internacional entre los países involucrados en la investigación multidisciplinar;
- fin ulterior de confección de una guía de procedimiento para este tipo de enfoque extrapolable a otras zonas de endemia humana.

Estos aspectos del muy prolongado estudio de la Fascioliasis humana y animal en la zona de hiperendemia humana del Altiplano Norte Boliviano han sido recientemente resumidos en una extensa publicación (Angles et al., 2022).

Ejes de la acción "Una Salud"

La base de partida consideró los siguientes dos aspectos cruciales para el apropiado diseño de una acción viable y asequible, permitiendo la verificación progresiva de los resultados de las tareas realizadas.

En primer lugar hubo que tener en cuenta la gran extensión de la zona de endemia, de aproximadamente un cuadrado de 100 km de lado (Figura 2). Ello conllevaba una dificultad difícilmente solucionable cual era la verificación de la progresiva reducción del riesgo de infección en una zona tan amplia. Por este motivo, se procedió a seleccionar un área piloto de acción restringida y de abordaje viable alrededor de una localidad bien conocida por sus altas prevalencias e intensidades tanto en niños como en adultos. Es evidente que la selección de una pequeña área piloto implicó la

subsiguiente necesidad de verificar que los resultados obtenidos en la misma eran extrapolables al resto de la zona de endemia.

En segundo lugar, se tuvo en cuenta la alta complejidad de factores interactuando entre humanos, animales domésticos reservorios, mamíferos silvestres, poblaciones de caracoles *Lymnaeidos* vectores, medio externo y climatología. La acción "Una Salud" aplicada al Altiplano Norte Boliviano se dividió pues en 5 ejes de actividades, incluyendo resumidamente:

Objetivos del Eje Medioambiental

Este eje incluye actividades destinadas al afianzamiento de la viabilidad, control y sostenibilidad de la acción a lo largo de toda su duración:

- A) Delimitación de perímetro geográfico de acción y censos de poblaciones humana y animal incluidas;
- B) Identificación y ubicación de todos los lugares de riesgo de infección (colecciones de agua que son focos de transmisión por presentar el vector *Galba truncatula*);
- C) Estudio climatológico mensual mediante set de índices matemáticos, geoespaciales y parasitarios (para establecer cual es la estación idónea - qué meses del año - para efectuar los tratamientos en humanos y animales):
- D) Estudio meteorológico multianual con el mismo set antes citado (para verificación del posible impacto de cambio climático y si hay que tenerlo en cuenta, en que medida y en qué aspectos, ya que la Fascioliasis es muy dependiente del clima).

Objetivos del Eje Biomédico

Este eje se destina esencialmente al mejoramiento en la detección de infectados, incluyendo actividades como las siguientes:

- A) Diagnóstico pre- y post-tratamiento mediante test de diagnóstico cualitativo ultrasensible y rápido por coproantígeno (para detectar bajas intensidades) y test cuantitativo de Kato-Katz (para análisis de la eficacia de la dosis del medicamento), además de diagnóstico directo en campo mediante otro test sanguíneo (para facilitación de monitoreo).
- B) Detección de marcadores patológicos (para distinguir entre morbilidad por Fascioliasis y por coinfección de *Fasciola* y otros parásitos), y marcadores transbarrera hematoencefálica para distinguir entre neuropatología por *Fasciola* y por otras enfermedades (en el Altiplano Boliviano sobre todo Cisticercosis y alcoholismo).

Objetivos del Eje Humano

Este eje se destina a medidas para cortar la transmisión y debe incluir actividades y tareas como las siguientes:

- A) Educación de niños en escuelas y de adultos en reuniones (sobre vías de infección humana y síntomas de la infección):
- B) Determinación de alimentos y agua de bebida en la infección humana (para medidas de prevención de la contaminación humana):
- C) Medidas de mejoramiento del funcionamiento de letrinas (para evitar la defecación humana en el exterior y cortar así la participación de los humanos en la transmisión de la enfermedad).

Objetivos del Eje Veterinario

Este es un eje fundamental en una enfermedad zoonótica y en el caso de la Fascioliasis tiene que incluir actividades y medidas a nivel de ganado:

- A) Determinación de prevalencias e intensidades en bovino, ovino, porcino, asnino, y camélidos sudamericanos (para ver a cuales dar preferencia en los tratamientos);
- B) Delimitación del asno para transporte y viajes dentro/fuera del perímetro;
- C) Tratamientos y verificación del descenso de la parasitación en ganado (por diagnóstico coprológico cuali- y cuantitativo);
- D) Manejo y vallado del ganado para evitar su infestación (bebederos, aislamiento para que los animales no puedan acceder a pasto o agua de bebida en lugares en donde existe el vector).

Objetivos del Eje Biológico

Este quinto eje concierne a las actividades a desarrollar a nivel de caracoles vectores, tanto en estudios de campo de los focos de transmisión como estudios experimentales en el laboratorio:

- A) Seguimiento anual de la dinámica poblacional mensual del vector (para establecer en que meses tiene lugar la transmisión y deducir cuando es mejor efectuar los tratamientos de los humanos y los animales):
- B) Caracterización genética de las poblaciones del vector mediante marcadores de ADN nuclear, ribosomal y mitocondrial (para saber si las distintas poblaciones del vector tienen igual o diferente capacidad de transmisión de la enfermedad y estimar si van a responder por un igual a las medidas de control).

Es de remarcar el hecho de que en la zona de hiperendemia del Altiplano Norte Boliviano se partía ya de una base muy extensa de conocimientos previos fruto de alrededor de más de 30 años de investigaciones por los mismos expertos. En zonas en que dicha base de conocimientos sea inferior (de hecho pues en todas las demás zonas de endemia humana descritas hasta la fecha), no habrá otro remedio que incluir más actividades y objetivos dentro de los 5 ejes antedichos.

En los capítulos siguientes procedo a resumir los resultados obtenidos hasta la fecha. Los estudios realizados demuestran de manera evidente la gran complejidad que entraña y dificultades que plantea un estudio de índole tan multidisciplinar.

VIII. EL COMPARTIMENTO DEL PARASITO

En la zona de hiperendemia humana del Altiplano Norte Boliviano hay una única especie de agente causal, *F. hepatica*, al igual que en todo el Nuevo Mundo. La secuenciación de marcadores del ADN nuclear ribosomal demostraron que las poblaciones de este parásito en el Altiplano derivaban de las originalmente introducidas por los primeros colonizadores españoles con el ganado transportado desde España en los barcos a través del Océano Atlántico (Mas-Coma et al., 2001).

Nuestro estudio fenotípico y genotípico reciente en Ecuador ha venido a demostrar que la ausencia de Lymnaeidos pertenecientes al género *Radix* representa una barrera decisiva que no permite la introducción de *F. gigantica* en América aún y a pesar de haber tenido lugar su introducción más de una vez mediante importación de ganado desde Asia y Africa (Bargues et al., 2021b). La especificidad a nivel de vector actúa a modo de filtro evolutivo, eliminando el genotipo de *F. gigantica* en pocas décadas, si bien restos fenotípicos como el mayor tamaño del estadio adulto puede permanecer más tiempo, probablemente debido al incremento del número de copias del operón ribosomal en los linajes mixtos descendientes de la hibridación local inicial tras la liberación del ganado asiático o africano importado en las nuevas tierras sudamericanas y su infección por *F. hepatica* autóctona.

Singularidades de *Fasciola hepatica* en el Altiplano Norte

Los factores extremos de la gran altitud de los 3800 a los 4100 m en los que se encuentra la zona de hiperendemia constituyen un cuadro inhóspito para la vida. La pobreza faunística y vegetal de la gran altitud es bien conocida en general. Sorprende *a priori* pues que una especie de trematodo cuyo ciclo incluye varias fases mostrando una gran dependencia respecto de factores medioambientales haya no solamente

sido capaz de colonizar el Altiplano Norte Boliviano, sino que además haya desarrollado una tal adaptación que le permite tasas de transmisión altísimas como las necesarias para dar lugar a las mayores prevalencias e intensidades conocidas en humanos.

Para comprender este fenómeno no hubo otro remedio que proceder a numerosos estudios de campo y experimentales de laboratorio. Con este fin, se reprodujo el ciclo biológico completo de aislados altiplánicos de *F. hepatica* obtenidos a partir de ovino y bovino de la zona de endemia en sofisticadas cámaras climáticas que permitieron reproducir las condiciones altiplánicas a grandes rasgos (Figura 1). Los resultados obtenidos se compararon luego con las características conocidas del mismo parásito en los mismos animales e idéntico vector en las tierras bajas de Europa.

Dicho análisis permitió alcanzar las siguientes conclusiones sobre las estrategias desarrolladas por *F. hepatica* para adaptarse al medio inhóspito de la gran altitud (Mas-Coma et al., 2001):

- En el ciclo biológico de *F. hepatica* del Altiplano Norte de Bolivia no se detectó ninguna fase que se mostrara negativamente modificada, esto es, en que la transmisión fuera inferior a la de esta misma fase en Europa.
- . Varios aspectos del ciclo en altitud demostraron características similares a las de los mismos aspectos en las tierras bajas de Europa, concretamente en lo referente a:
 - duración del desarrollo del miracidio dentro del huevo;
 - infectividad miracidial de los caracoles vectores;
 - duración del periodo prepatente;
 - infectividad de las metacercarias.
- Sin embargo, determinados aspectos se mostraron muy significativamente modificados, todos ellos en el sentido de favorecer la transmisión:
 - el periodo de emisión cercariana demostró ser mucho más largo, de hasta el doble de tiempo de duración que en Europa;
 - la producción cercariana, estimada por el número medio de cercarias emitidas por caracol infectado, fue muy superior a la conocida en Europa;
 - el notable superior rendimiento de los dos aspectos antedichos se mostró ligado a la mayor longevidad de los caracoles altiplánicos infectados.

Los resultados de estos estudios demuestran como un mismo sistema trematodo/caracol puede llegar a modificarse para adaptarse a las condiciones locales, hasta el punto que dicha adaptación puede modificar las características de la transmisión de la enfermedad. Ello representa un toque de atención importante,

porque significa que un mismo binomio *Fasciola* sp./*Lymnaea* sp. no tiene porqué comportarse igual en distintas zonas endémicas y consecuentemente que hay que tener cuidado en el momento de las extrapolaciones simplistas de conocimientos de un lugar en que son conocidas a otro en que nunca han sido analizadas.

Diferencias respecto de los Fasciólidos en otras regiones

En varios países de África y Asia, ambas especies *F. hepatica* y *F. gigantica* coexisten, ya en solapamiento local por coexistencia de los respectivos caracoles específicos en las mismas o vecinas colecciones de agua como sucede en el Delta del Nilo en Egipto (Periago et al., 2021), ya en solapamiento zonal debido a trashumancia vertical entre tierras bajas cálidas y tierras altas templadas o frías como sucede en la provincia de Guilán al Norte de Irán (Mas-Coma et al., 2009a; Ashrafi et al., 2015).

En estas situaciones de solapamiento de ambas especies de Fasciólidos se producen híbridos. Esta hibridación es consecuencia de la capacidad de estos trematodos hermafroditas de proceder a fecundación cruzada cuando dos especímenes se encuentran dentro del mismo canal biliar. A pesar de tratarse de dos especies de validez sistemática indiscutible, la distancia genética entre las dos especies a nivel de genes y espaciadores del ADN ribosomal nuclear es lo suficientemente corta como para permitir la hibridación (Mas-Coma et al., 2009a).

Así es como, desde el punto de vista de un enfoque tipo "Una Salud", la complejidad difiere significativamente entre una situación endémica solamente causada por una especie de Fasciólido, ya sea por *F. hepatica* o por *F. gigantica*, de las situaciones en que coexisten las dos especies de *Fasciola*, tanto la producción de híbridos sea frecuente como que sea menos frecuente o rara. La diferente capacidad de adaptación y desarrollo en las distintas especies de reservorios, especificidad a los diferentes niveles del ciclo, diferente estacionalidad, necesidad de la presencia de diferentes especies de Lymnaeidos cada una de ellas con requerimientos micro- y macro-ecológicos distintos, etc., son factores que incrementan la complejidad de modo muy considerable. No mencionemos ya si además hay que contar con la existencia de híbridos que pueden llegar a ser genéticamente muy diversos y numerosos, desde los genéticamente próximos a *F. hepatica* hasta los genéticamente próximos a *F. gigantica*. Solamente la dilucidación de las vías de transmisión de cada tipo de híbrido presente en una única zona de endemia puede precisar de estudios experimentales durante varios años. A todo ello hay que añadir el tiempo necesario para conseguir la adaptación de las cepas geográficas al laboratorio.

IX. EL COMPARTIMENTO DEL RESERVORIO

Los conceptos de hospedador definitivo y reservorio en Fascioliasis

En lo que concierne a animales reservorios, hay que considerar que *F. hepatica* tiene una especificidad baja a nivel de estadio adulto, y que es capaz de infectar y desarrollarse en especies animales muy diversas, si bien preferentemente en mamíferos herbívoros, aunque también en omnívoros.

Debe tenerse en cuenta, no obstante, que en el ciclo de este parásito, la infección de una especie de mamífero hospedador no debe interpretarse como la capacidad de dicha especie hospedadora para desarrollar el papel de reservorio en la transmisión y epidemiología de la enfermedad (Mas-Coma et al., 2020a, b, 2021a, b). Así, *F. hepatica* puede infectar y cerrar la migración intraorgánica hasta el microhábitat final hepático pero no producir huevos, o caso de producirlos éstos no ser capaces de embrionarse en el medio acuático externo, o perder su viabilidad a lo largo de las fases evolutivas subsiguientes de eclosión miracidial, hallazgo e infección de un caracol Lymnaeido, metamorfosis a estadio de esporocisto y de generaciones rediales siguientes, producción y emisión de cercarias, capacidad de enquistamiento del estadio de metacercaria, e infectividad de este último estadio larvario en especies de hospedadores definitivos, incluyendo desarrollo del estadio adulto y producción de huevos. En ciertos aislados, los huevos emitidos son capaces de cerrar el ciclo, pero esa especie de hospedador no es capaz de mantener el ciclo biológico del parásito por sí sola. Dicho en otros términos, la capacidad de una especie de mamífero de poder actuar como reservorio de la enfermedad y no únicamente como hospedador definitivo debe ser demostrada experimentalmente. Y además tener en consideración que una cepa geográfica de una especie hospedadora determinada puede diferir respecto de estos cometidos según el lugar. Así, por ejemplo, el cerdo se muestra muy resistente a la infección por *F. hepatica* en Europa pero es un excelente reservorio en América Latina. Incluso el hombre muestra diferencias de este tipo, como la extrema rareza de la producción de huevos por *F. hepatica* en pacientes europeos frente a la gran emisión de huevos por pacientes andinos (Mas-Coma et al., 2014a).

El potencial papel de la fauna silvestre

La inhospitalidad de la extrema altitud de la zona de endemia del Altiplano Norte Boliviano subyace en la escasez de fauna silvestre, que se ve restringida a un número reducido de especies de pequeños mamíferos, incluyendo Lagomorfos como liebres y conejos, ambas especies introducidas, y varias especies sudamericanas autóctonas de roedores herbívoros como *Akodon boliviensis*, *Akodon cf. boliviensis*,

Akodon sp., *Calomys lepidus*, *Phyllotis osilae*, *Auliscomys sublimis* y *Auliscomys pictus* dentro de la familia Cricetidae, además de *Cavia porcellus*, y *Galea musteloides* de la familia Caviidae, a las que cabe añadir la especie peridoméstica *Mus musculus* de la familia Muridae.

Los roedores silvestres son de importancia en Fascioliasis. La rata negra *Rattus rattus* ya demostró su capacidad de participar en la transmisión de *F. hepatica* en la isla mediterránea de Córcega e incluso de desarrollar el papel de reservorio en determinadas zonas de dicha isla (Valero et al., 1998, 2002). Por otro lado, los denominados "cuyes" son ejemplares domésticos de la especie de roedor *Cavia porcellus*, que han demostrado verse infectados con frecuencia en zonas endémicas de Fascioliasis en los Andes, como es el caso de la provincia peruana de Cajamarca (Torrel Pajares et al., 2022).

Afortunadamente, ningún roedor ni lagomorfo estudiado en nuestras encuestas realizadas sobre fauna libre en el Altiplano mostró infección por la duela del hígado, por lo que se pudo descartar a la fauna silvestre en lo referente a la transmisión de la enfermedad en esta zona de hiperendemia (Fuentes et al., 1997).

El ganado local

El ganado de los Aymara habitantes en la zona rural del Altiplano Norte Boliviano consiste esencialmente en bovinos, ovinos y cerdos antiguamente introducidos a partir de origen europeo. También existe caprino, pero las cabras son tan raras y aisladas que cabe despreciarlas en la Fascioliasis local (Mas-Coma et al., 1997). El equino incluye sobre todo asnos, siendo el caballo totalmente despreciable desde el punto de vista de la enfermedad por su número tan escaso y presencia esporádica. Destaca la ausencia de mulas, tan frecuentes y jugando un importante papel en la Fascioliasis en otros lares andinos (Mera y Sierra et al., 2020), aunque es bien cierto que las mulas al igual que las cabras no encuentran un medio idóneo en la planicie altiplánica. El ganado autóctono se restringe a llamas y alpacas, si bien estos camélidos sudamericanos resultan escasos, excepto si cabe en el territorio de una granja localizada al norte de la zona de endemia humana (Mas-Coma et al., 1997, 2021b).

Todas las especies antedichas son bien conocidas como hospedadores de *F. hepatica*, excepto el cerdo que siempre ha sido considerado un mamífero inmunológicamente refractario a la infección por *Fasciola*. Los correspondientes estudios de campo sobre prevalencias, intensidades y capacidad diaria de emisión fecal de huevos de *F. hepatica* al medio demostraron la esperable infección frecuente en bovinos y ovinos a pesar de las extremas condiciones de altitud (Mas-Coma et al.,

2020a). Inesperadamente, empero, las tasas de infección en cerdos (Mas-Coma et al., 2021a) y asnos (Mas-Coma et al., 2020b) también resultaron elevadas, mientras que no se detectó infección en llamas y alpacas en la zona de endemia (Mas-Coma et al., 2021b), a pesar de que se había descrito su infección frecuente en la granja localizada al norte (Ueno et al., 1995). La ausencia de infección por *F. hepatica* en la zona de endemia se explica por la presencia restringida de estos camélidos en áreas áridas de la zona de endemia carentes de colecciones de agua habitadas por Lymnaeidos (Mas-Coma et al., 2021b).

Para verificar la participación del potencial papel de reservorio de cada una de esas especies hospedadoras se procedió a un completo estudio experimental de aislados altiplánicos de *F. hepatica* a partir de cada especie hospedadora y contando con poblaciones del vector *G. truncatula* del mismo Altiplano (Mas-Coma et al., 2020a, b, 2021a, b), comprendiendo el estudio de embrionación de los huevos y desarrollo del miracidio a diferentes temperaturas constantes y diferentes día/noche, eclosión miracidial, infección experimental de caracoles a diferentes dosis miracidiales incluyendo periodo prepatente, infectividad, y tasa de caracoles emisores, cuantificación de la emisión de cercarias, periodo patente y cronobiología de la emisión cercariana, y también los efectos de la infección sobre la longevidad de los caracoles infectados y no infectados, así como la supervivencia de los infectados después de terminar la emisión de cercarias. Subsiguientemente se analizó la infectividad de las metacercarias mediante infección experimental de un hospedador definitivo de laboratorio, incluyendo la edad de la metacercaria, así como también el número total y medio de estadios adultos obtenidos según la dosis metacercariana administrada (Figura 1).

Orden de priorización de especies animales según su papel de reservorio

El análisis de estos completos resultados experimentales conjuntamente con los resultados de las encuestas de campo antedichas permitieron ya no únicamente demostrar que especie hospedadora era además un reservorio, sino también cuantificar y ordenar a estas especies según su mayor o menor importancia como reservorios y consecuentemente establecer un orden de prioridades a tener en cuenta en el momento de adjudicar los fondos para las medidas de control. Dicho en otras palabras, definir que prioridad debía darse al tratamiento y prevención de infección a cada especie animal.

Está muy generalizada la creencia simplista de que el enfoque "Una Salud" consiste solamente en extender los tratamientos al mundo veterinario. Pero cuando uno se enfrenta a una zona de endemia donde hay varias especies animales potenciales reservorios en un país pobre que no alcanza a poder dedicar grandes esfuerzos

económicos para paliar los problemas de salud en las zonas rurales, la situación es bien diferente. El montante de fondos y personal disponible es reducido e insuficiente y no hay otro remedio que priorizar. Si solamente podemos tratar a dos o tres especies animales, ¿por cuáles empezamos para conseguir un mayor impacto de disminución de la transmisión de la enfermedad?

En este sentido, los arduos y prolongados estudios antes descritos proporcionaron varios resultados inesperados y sorprendentes:

- el ovino demostró ser el reservorio que más contribuía a la transmisión de la enfermedad y consecuentemente las ovejas merecían la prioridad No. 1 (Mas-Coma et al., 2020a);
- el bovino también demostró ser un gran reservorio pero, al contrario de lo que se esperaba, contribuyendo menos que el ovino, por lo que merecía la prioridad No. 2 (Mas-Coma et al., 2020a);
- el cerdo demostró una totalmente inesperadamente muy alta capacidad de actuar como reservorio de la enfermedad, aunque su menor número de cabezas le confería una menor contribución a la transmisión, mereciendo el orden de prioridad No. 3 (Mas-Coma et al., 2021a);
- el asno demostró también su capacidad de actuar como reservorio aunque a nivel inferior, si bien destacando su papel como difusor geográfico tanto del parásito como de caracoles vectores adheridos con barro a sus pezuñas al ser utilizado por los Aymaras como animal de carga y transporte de un lugar a otro de la zona de epidemia, mereciendo pues el orden de prioridad No. 4 (Mas-Coma et al., 2020b).;
- la llama ha sido uno de los resultados más inesperados, por cuanto la reducida viabilidad de su aislado, la alta patogenicidad de *F. hepatica* en los camélidos sudamericanos y el hábito de defecación de estos animales siempre en los mismos cúmulos de excretas en lugares bien alejados de las colecciones de agua, permiten descartar a llamas y alpacas en la lista de prioridades de reservorios (Mas-Coma et al., 2021b);
- el muy escaso número de individuos aislados de caballos y cabras también permite descartar a estas dos especies de animales (Mas-Coma et al., 1997).

Si se compara esta lista de prioridades con los tratamientos animales que tradicionalmente se llevan a cabo en el Altiplano Norte Boliviano se observa cuan equivocados han estado los responsables de salud bolivianos durante décadas. En

el Altiplano Norte Boliviano la prioridad de tratamiento siempre se había otorgado al bovino, seguido de alpaca y llama, mientras que casi nadie trataba al ovino y por descontado nadie trataba ni a cerdos ni a asnos. Este estudio demuestra pues hasta que punto las apariencias pueden confundir y también cómo los intereses de los propietarios por la importancia económica de cada animal puede diferir de la trascendencia de cada una de estas especies animales desde el punto de vista de la salud.

Resulta fácil imaginar la enorme complejidad que estudios de este tipo pueden plantear en una zona de endemia en la cual coexistan *F. hepatica*, *F. gigantica* y formas híbridas.

X. EL COMPARTIMENTO DEL VECTOR

En la zona de hiperendemia del Altiplano Norte Boliviano se tiene la suerte de contar únicamente con una única especie de Lymnaeido vector. Se trata de *G. truncatula* importada desde España en las primeras épocas de la colonización (Mas-Coma et al., 2001). Esta especie es el vector por excelencia de la Fascioliasis en Europa (Rondelaud et al., 2009).

Nuestros estudios moleculares mediante secuenciación completa de genes codificantes del ADN mitocondrial de evolución rápida han demostrado que todas las poblaciones de este caracol en la zona de endemia son monomórficas, esto es, clónicas descendientes a partir de un primer individuo fundador. Desgraciadamente, este primer fundador era un individuo altamente susceptible y todos sus descendientes han heredado su gran capacidad de transmisión (Bargues et al., 2020).

Singularidad de las poblaciones altiplánicas del vector

Es de destacar el hecho de que la misma especie de Lymnaeido *G. truncatula* es la única responsable de la transmisión de la enfermedad en Europa (las demás especies involucradas solamente lo son esporádicamente y en situaciones especiales) (Bargues et al., 2001), pero en cambio en Europa la Fascioliasis se transmite en tierras bajas y las poblaciones de *G. truncatula* en altitudes europeas o no transmiten o no son igual de susceptibles que las de las tierras bajas.

Numerosos estudios de campo a lo largo de las diferentes estaciones de un mismo año y de varios años, además de varios estudios experimentales efectuados con especímenes de poblaciones altiplánicas de este caracol adaptadas al laboratorio demostraron que las poblaciones de *G. truncatula* del Altiplano Norte Boliviano

muestran varias características fenotípicas diferenciales que cabe interpretar como adaptaciones a las condiciones extremas de la gran altitud (Bargues et al., 2021a):

- actividad sexual: marcadamente precoz, comenzando la puesta de huevos incluso antes de iniciarse la cuarta semana de vida;
- capacidad reproductora: muy alta, superior a la descrita en otras poblaciones de la misma especie en Europa;
- cronología de desarrollo: crecimiento muy rápido, alcanzando el tamaño de 4 mm apropiado para la infección por *F. hepatica* antes que otras poblaciones europeas de la misma especie y únicamente parecida a la obtenida en experimentos en los que se suministró una dieta suplementaria a los caracoles;
- longevidad: prolongada supervivencia similar a la de las poblaciones más longevas conocidas en esta especie;
- adaptación a condiciones de altitud: mayor longevidad bajo condiciones ambientales de 22 °C/5 °C día/noche, lo que exterioriza su adaptación a las condiciones extremas del Altiplano;
- supervivencia a la infección: la longevidad de los caracoles altiplánicos infectados por *F. hepatica* es mayor que en los infectados en tierras bajas, incluso con capacidad de producir huevos una vez terminado el periodo de emisión de cercarias, a diferencia de lo que sucede en tierras bajas.

Aguas permanentes, generaciones anuales del vector y riesgo de infección

Es de destacar también que, en el Altiplano Boliviano, los focos de transmisión de Fascioliasis son colecciones de agua permanentes a lo largo de todo el año (Mas-Coma et al., 1999), en las cuales se encadenan dos generaciones anuales de esta especie de Lymnaeido de manera que en ellas se encuentran poblaciones activas sin discontinuidad (Bargues et al., 2021a). Este hecho está relacionado con la alta evapotranspiración a esa extrema altitud (Fuentes et al., 1999), que conduce a una muy breve duración de las colecciones de agua originadas por agua de lluvia y que impide la colonización de las mismas por estos caracoles (Bargues et al., 2021a). Ello resulta crucial pues asegura la transmisión continua de la enfermedad en el Altiplano a lo largo de todo el año y por consiguiente el riesgo de infección humana y animal en todos los meses del año. Esto difiere muy significativamente de lo que sucede por ejemplo en las tierras bajas de Europa, donde la presencia de Lymnaeidos vectores

en colecciones de agua temporales define la transmisión estacional de esta enfermedad (Mas-Coma & Bargues, 1997; Mas-Coma, 2004).

En el Altiplano Boliviano, la época de sequía conlleva no obstante que algunos pocos focos de transmisión concretos se sequen durante unos escasos meses. En estas casos, sus poblaciones de *Lymnaeas* demuestran seguir una dinámica poblacional consistente en una única generación anual, enterrándose y aletargándose ante la ausencia de agua y emergiendo de nuevo cuando el agua retorna (Bargues et al., 2021a).

Estos resultados demuestran hasta que punto las poblaciones locales de *Lymnaeidos* vectores proceden a desarrollar fenómenos de adaptación a las condiciones de la zona de endemia. El aspecto fundamental aquí estriba en que estas adaptaciones influyen en la dinámica poblacional del vector, la transmisibilidad de la enfermedad, en el riesgo estacional de infección de humanos y animales, y por tanto finalmente también en el diseño de las campañas de control respecto del momento o momentos más apropiados para llevar a cabo las campañas de tratamiento.

Si para desentrañar toda esta dinámica a nivel de vector se ha precisado de años de estudios de campo y experimentales sobre una zona de endemia en donde la enfermedad es transmitida únicamente por poblaciones genéticamente clónicas de una misma especie de vector (Bargues et al., 2020, 2021a), no es difícil deducir los grandes esfuerzos y años de estudios que serán necesarios para dilucidar como funciona el sistema a nivel de vector cuando en la zona de endemia se encuentren poblaciones genéticamente diferentes de una misma especie de vector con requerimientos ecológicos y dinámicas poblacionales diversas.

Y no cabe ya pensar en la situación habitual de la existencia de más de una especie de *Lymnaeido* transmitiendo la enfermedad en una misma zona de endemia, que es precisamente lo habitual en América Latina, Africa y Asia (Mas-Coma et al., 2009). En estos dos últimos continentes, además, la solapación de especies diferentes de caracoles, unas transmitiendo *F. hepatica* y otras *F. gigantica* dentro de la misma zona de endemia, define un cuadro muy complejo, por los diferentes requerimientos medioambientales diferentes de los Fasciolídos y sus respectivos vectores (Periago et al., 2021). Solamente considerando los márgenes de desarrollo de estos trematodos y vectores, cabe esperar una estacionalidad de transmisión diferente, con un riesgo de infección por *F. hepatica* en épocas del año distintas de las del riesgo de infección por *F. gigantica*. Si a ello se añade la existencia de formas híbridas de características fenotípicas intermedias, entonces la complejidad resultante es enorme.

XI. EL COMPARTIMENTO DEL MEDIO EXTERNO

La zona de endemia del Altiplano Norte Boliviano está constituida por planicies que transcurren a lo largo de corredores definidos por cadenas montañosas bajas que separan un corredor del corredor vecino (Figura 2). Nuestras prospecciones realizadas en trabajos de campo a lo largo de expediciones en muchos años buscando y analizando la existencia de Lymnaeidos en colecciones de agua permitió (i) definir los límites externos de la zona de endemia y (ii) establecer la distribución geográfica de los focos de transmisión a lo largo y ancho de la zona de endemia en cuestión (Mas-Coma et al., 1999; Bargues et al., 2020; Angles et al., 2022).

Hay que considerar que en la Fascioliasis los estudios de infección en humanos y en animales dan lugar a resultados sesgados debido a sus movimientos, pues un humano puede haberse infectado en un lugar y encontrarse en un lugar distinto en el momento de la toma de muestra a estudiar. En esta enfermedad la duración de la fase crónica diagnosticable por detección de huevos en heces puede durar hasta 13,5 años (Mas-Coma & Bargues, 1997), un periodo muy prolongado dentro del cual la posibilidad de haber realizado desplazamientos es muy elevada. Algo semejante sucede con los animales domésticos, sobre todo el ganado que circula libre en dicha zona altiplánica de endemia (Mas-Coma et al., 2020a, 2021a). Así pues, detectar un humano o animal infectado no necesariamente significa que en ese lugar haya transmisión de la enfermedad. El único modo fehaciente de establecer los límites y la distribución interna de la enfermedad es pues estudiando la presencia de caracoles vectores en las colecciones de agua.

Tanto los límites externos de la zona de endemia como la distribución geográfica de los focos de transmisión dentro de la zona de endemia son elementos cruciales en una estrategia de control según el enfoque de tipo "Una Salud". Los responsables en salud tienen que saber que cobertura geográfica deben tener las campañas de quimioterapia preventiva, hasta donde y en que lugares concretos, tanto en lo que se refiere a humanos como a animales domésticos.

Los límites externos de la zona de endemia

Nuestros estudios demostraron que la zona de endemia se encontraba limitada por las aguas saladas del Lago Titicaca en su borde occidental (*G. truncatula* no sobrevive bajo mínimas condiciones de salinidad), el valle urbanizado de La Paz en su borde oriental, las laderas ascendentes de las estribaciones de la Cadena Oriental Andina al Norte, y la extensa planicie hacia el Sur cuando se pierde el efecto templador del Lago Titicaca dando lugar a temperaturas nocturnas muy bajas no soportables por los

caracoles Lymnaeidos (Mas-Coma et al., 1999; Bargues et al., 2020; Angles et al., 2022).

Estos márgenes de endemidad fueron verificados durante varios años, mediante la ausencia de detección de aguas presentando caracoles vectores en prospecciones efectuadas fuera de los límites antes anotados.

Inesperadamente, no obstante, en prospecciones rutinarias de seguimiento y verificación, se detectó la existencia de colecciones de agua con presencia de poblaciones numerosas de caracoles Lymnaeidos en el extrarradio de los límites conocidos de la zona de endemia (Bargues et al., 2020):

- La detección de tres nuevos focos de transmisión en un corredor repetida- y concienzudamente prospectado sin éxito con anterioridad vino a indicar una expansión de la zona de endemia hacia el Norte.
- La detección de dos nuevos focos de transmisión en una cadena montañosa separando dos de los corredores endémicos fue la primera vez que se encontraban Lymnaeidos en alguna de estas cadenas montañosas.
- La detección de otros tres nuevos focos de transmisión a lo largo de la planicie meridional demostró una expansión de la zona de endemia hacia el Sur.

Los Lymnaeidos de estos nuevos focos de transmisión fueron sometidos a secuenciación de marcadores de ADN nuclear ribosomal y ADN mitocondrial. Los correspondientes resultados permitieron descartar una potencial introducción desde otros lugares y así demostrar que en realidad derivaban de poblaciones de la misma zona de endemia del Altiplano. Es pues la misma zona endémica la que se está expansionando (Bargues et al., 2020).

Estas detecciones de nuevos focos de transmisión en el año 2018, fuera de la zona de endemia antes conocida y establecida a lo largo del periodo previo desde el año 1992, vino a demostrar que (i) la zona de endemia era dinámica y no estable, que (ii) en un futuro habría que seguir con la vigilancia epidemiológica en el extrarradio de la zona de endemia con lo que ello representa de esfuerzos, tiempo y fondos necesarios, y (iii) que la unidad gubernamental encargada de las campañas de quimioterapia preventiva tenían que revisar su cobertura para incluir a las nuevas áreas de transmisión. La expansión meridional vino incluso a representar la necesidad de incluir a una nueva provincia nunca antes considerada, con lo que ello implica desde el punto de vista de gestión (Bargues et al., 2020).

La distribución interna de los focos de transmisión

Las encuestas de campo recientes han demostrado que la distribución de los focos de transmisión dentro de la zona de hiperendemia se mantiene estable. Únicamente algunas modificaciones antropogénicas del medio han conducido a la desaparición de algún que otro foco de transmisión previamente existente. Entre las aludidas modificaciones del medio cabe contar esencialmente con las extensas obras de pavimentación y construcción de nuevas carreteras desde El Alto hasta las fronteras con el Perú, así como el cierre de algunas fuentes que habían demostrado estar relacionadas con la infección de los niños en escuelas próximas (Bargues et al., 2020).

En este sentido cabe destacar los resultados de nuestros estudios que demostraron una relación directa entre la prevalencia de infección infantil por *F. hepatica* en las comunidades y la distancia entre la localidad de dicha comunidad y el foco de transmisión más próximo (Mas-Coma et al., 1999). Esta relación de distancia recuerda la característica similar en la Onchocerciasis, en la cual las prevalencias en humanos son mayores en las proximidades de los ríos presentando los lugares de cría de los Dípteros Simúlidos vectores, de manera que estas tasas de infección decrecen gradualmente a medida que la distancia entre las comunidades y el río aumenta.

Esta relación directa en la Fascioliasis en el Altiplano Norte Boliviano hemos demostrado recientemente como está a su vez ligada al comportamiento tradicional de los Aymara habitantes en la zona rural de endemia y sus hábitos para conseguir agua de bebida y creencias sobre la madre naturaleza o "pachamama" (Angles et al., 2022).

XII. EL COMPARTIMENTO DEL CLIMA

Los factores climáticos son muy importantes en la Fascioliasis, influenciando de manera notoria en varias fases del ciclo biológico del agente causal y de sus caracoles vectores, y consiguientemente en la transmisión y la epidemiología de la enfermedad (Mas-Coma & Bargues, 1997; Fuentes et al., 1999). En el Altiplano Norte Boliviano la característica distintiva fundamental la marca la gran altitud, aunque influida también ésta por la acción temperadora de la gran masa de agua del Lago Titicaca y la proximidad de las muy altas cumbres de la Cadena Oriental Andina (Mas-Coma et al., 1999). Estas características conforman un conjunto muy singular que hay que tener en cuenta en el momento de comparar con las características de transmisión y epidemiología de otras zonas de endemia, todas ellas muy diferentes. En este sentido climático, pues, las extrapolaciones deben realizarse con mucha cautela.

Desde el punto de vista de los factores climáticos de reconocida influencia sobre esta enfermedad, cabe destacar las temperaturas, la pluviometría y la evapotranspiración (Ollerenshaw, 1971; Fuentes et al., 1999).

La temperatura media permanece casi todo el año por debajo de los 10 °C, lo que resulta sorprendente si se piensa que la temperatura mínima de desarrollo para los estadios larvarios de *F. hepatica* es precisamente esa misma. Pero la proximidad al ecuador y la típica alternancia de temperaturas diurnas altas con temperaturas nocturnas bajas conlleva un efecto tampón en el cual las temperaturas diurnas son suficientes para compensar las temperaturas nocturnas nocivas (Fuentes et al., 1999). A ello hay que añadir que nuestros estudios a nivel micro-ecológico han demostrado que la temperatura del agua en los focos de transmisión no sufre unas alteraciones tan marcadas como la temperatura ambiental, siendo así que la temperatura nocturna del agua nunca desciende por debajo de los 10 °C (Bargues et al., 2021a).

A una tal gran altitud, la muy elevada evapotranspiración se convierte en un factor climático decisivo para la Fascioliasis, por cuanto las colecciones de agua temporales resultantes de las lluvias no llegan a una duración suficiente como para ser colonizadas por caracoles Lymnaeidos. Esto permite comprender la estrecha relación que estos caracoles muestran en el Altiplano con colecciones de agua permanentes (Mas-Coma et al., 1999). Y en aquellas que no los son, la interrupción de agua superficial disponible es siempre por un corto periodo de tiempo que estos caracoles salvan fácilmente aletargándose tras enterrarse para esperar el retorno de la disponibilidad de agua en el lugar, emerger y proceder rápidamente a la puesta de huevos para en poco tiempo volver a originar una numerosa población (Bargues et al., 2021a).

La trascendencia de este fenómeno es enorme, por cuanto la existencia permanente de poblaciones activas de caracoles asegura la posibilidad de una transmisión anual continua en la zona de endemia. Ello se une a la larga viabilidad de las metacercarias en temperaturas generalmente frías y/o templadas (Valero & Mas-Coma, 2000), y en su conjunta explican el continuo riesgo de infección de humanos y animales a lo largo de todo el año, la consiguiente consecución de altas prevalencias e intensidades en todos ellos, y la frecuencia de infecciones y re-infecciones debido a la ausencia de memoria inmune y de premunición en esta enfermedad.

En la actualidad estamos realizando estudios profundos con modelización matemática basada en factores climáticos, análisis de tipo teledetección satelital mediante sensores remotos espaciales, y también aplicando sistemas de información geográfica (SIG), para tratar de definir la evolución de la transmisión y la epidemiología de la enfermedad en esta zona de endemia, tanto en el pasado como

en el futuro a corto y medio plazo, con la esperanza de que estas herramientas ayuden a predecir y a poder prepararse adecuadamente con antelación.

XIII. EL COMPARTIMENTO DEL HOSPEDADOR HUMANO

La Fascioliasis humana es epidemiológicamente muy diferente a la Fascioliasis animal. Pensar en lo opuesto ha sido una gran equivocación durante muchísimos años. Esto es debido en gran parte al comportamiento humano y su gran diversidad en los diferentes países del mundo. Hoy en día sabemos que las grandes diferencias en tradiciones y dieta alimenticia subyacen en los diferentes patrones de transmisión y en la gran heterogeneidad epidemiológica de esta enfermedad en los humanos (Mas-Coma et al., 2018).

Así es como el estudio de aspectos diversos como la dieta alimenticia, hábitos de bebida, comportamiento, tradiciones, aspectos sociales, creencias religiosas, vivienda y manejo del ganado llegan a tener una gran importancia en esta enfermedad. Se trata de multitud de factores que están relacionados con la transmisión de la enfermedad y con el riesgo de infección tanto en los humanos como en sus animales domésticos. El análisis de todos estos aspectos resulta pues crucial en una iniciativa de tipo "Una Salud" (Angles et al., 2022).

Prospección de hábitos alimenticios mediante cuestionario

Las encuestas mediante cuestionario son el método más útil para averiguar que especies de vegetales consumen los habitantes de la zona de endemia. Si estas encuestas se realizan además en personas en las que se verifica si están o no infectadas, el análisis de la relación entre infección y consumo individual puede proporcionar valiosa información sobre qué vegetales concretos se encuentran incriminados en la infección humana y el riesgo relativo que cada especie de vegetal representa. Este método es más eficaz e informativo que el de la búsqueda de metacercarias enquistadas adheridas a cada planta en la naturaleza, que además de llevar mucho tiempo precisa de la confirmación de que las metacercarias pertenecen a *F. hepatica* y no a ninguna otra especie de trematodo (por ejemplo, de aves), ya por secuenciación de marcadores de ADN ya por infección experimental en animal de laboratorio (Mas-Coma et al., 2018).

En el Altiplano Boliviano, el problema estriba en que los niños constituyen el grupo de edad más afectado y los niños no suelen diferenciar bien entre una y otra especie de planta dulceaquícola. Las madres pueden ayudar en estas encuestas a niños en lo que se refiere a los vegetales que consumen en casa (Angles et al., 2020), pero

siempre permanecerá el interrogante sobre cuales plantas silvestres chupan, mascan o se meten en la boca a lo largo del trayecto diario de ida y vuelta desde casa hasta la escuela. Este trayecto ha sido relacionado con la infección de los niños no únicamente en esta zona de endemia humana, sino también en muchas zonas rurales en que se ha descrito la infección de niños por *F. hepatica* (Mas-Coma et al., 2018).

Averiguar que especies de vegetales están relacionadas con el riesgo de infección humana es crucial para medidas de prevención individual y control general de la enfermedad en una zona de endemia y constituye un componente esencial en toda acción de educación a realizar tanto a habitantes adultos como a niños en escuelas formando parte de una iniciativa de tipo "Una Salud". Nuestra experiencia nos ha demostrado que la utilización de posters en colores, hoy en día económicamente muy asequibles y fáciles de componer con fotografías, resultan muy eficaces y de gran ayuda para esta labor educacional (Angles et al., 2020).

Estudios etnográficos

La consecución de información sobre muchos otros aspectos relacionados con la vida cotidiana de los habitantes de la zona de endemia resulta mucho más complicada y en casos como el del Altiplano Norte Boliviano en que los habitantes de la zona rural pertenecen a una etnia concreta como los Aymara, esta tarea es muy difícil. Los Aymara no son precisamente de fácil acceso y son muy reacios a comentar sobre sus hábitos, tradiciones y creencias que pueden estar relacionados con la transmisión y riesgo de infección por *Fasciola*. En el caso de las mujeres y de las niñas, ello es a veces incluso imposible, sobre todo cuando el interrogatorio se hace en público. Nuestra experiencia nos ha demostrado como las respuestas eran mucho más creíbles cuando el interrogatorio se difumina dentro de una simple conversación esporádica con personas que uno se tropieza por casualidad durante los estudios de campo (Angles et al., 2020),

Esta información obtenida directamente a partir de los habitantes de la zona de endemia se debe tratar de verificar con observaciones personales de los miembros del equipo investigador, siempre jugando con triangulación como comprobación ulterior. Aún y así, no hay que desestimar los potenciales sesgos introducidos por la impresión subjetiva. La única manera de reducir esos posibles sesgos se encuentra en la realización repetida de estas observaciones en distintas horas de un mismo día, distintas estaciones del año y a lo largo de varios años, con anotación detallada de las mismas en fichas adecuadas incluyendo debidamente fecha, hora y nombre del observador. En toda esta labor resultan muy importantes los documentos fotográficos, tanto por ilustrativos como por recordatorios (Angles et al., 2020).

En el caso de tratar con este tipo de etnias, como sucede con los Aymara o también con las etnias africanas, hay que tener en cuenta que lo usual es que una literatura sobre todos estos aspectos suele brillar por su ausencia. Dicho de otro modo, las fuentes bibliográficas suelen ser inexistentes o, si existen algunas, suelen ser insuficientes en lo referente a aspectos que puedan estar relacionados con la transmisión de la enfermedad y el riesgo de infección en el lugar en cuestión.

Fuentes hídricas de infección

La Fascioliasis es una enfermedad que se puede adquirir tanto a través de los alimentos como a través de agua de bebida, así como también a través de combinaciones de ambos, como en jugos, infusiones, etc. (Mas-Coma et al., 2018). Ello está relacionado con la capacidad de *F. hepatica* de producir metacercarias flotantes que pueden ingerirse conjuntamente con agua de bebida cuando ésta es de procedencia natural. En el Altiplano Boliviano no existe red de agua potable alguna que proporcione suministro, ni a las viviendas individuales ni a las comunidades. Los habitantes recurren pues a provisionarse a partir de colecciones naturales de agua próximas a la localización de sus viviendas y que en muchos casos son los mismos cuerpos de agua a los que recurre el ganado que circula libremente alrededor de la comunidad (Angles et al., 2022) y en los que se encuentran poblaciones de caracoles vectores constituyendo pues focos de transmisión de la enfermedad (Bargues et al., 2020, 2021a)

Sucede que ya pudimos constatar la presencia de numerosas metacercarias flotantes en las aguas superficiales de un riachuelo que atraviesa uno de los poblados y además precisamente en el centro de dicha localidad (Bargues et al., 1996a). En el momento actual estamos investigando experimentalmente cual es la proporción del riesgo de infección a través de vegetales contaminados y cual el riesgo de infección a través de agua de bebida.

Es sorprendente constatar como, si bien la infección por agua de bebida ha sido ya reconocida en algunos estudios y resaltada como más que probable vía de infección en varios casos publicados sobre pacientes individuales, lo usual es no incluir medida preventiva alguna cuando se diseñan los programas de control de esta enfermedad. La infección por vía hídrica es habitualmente ignorada. En el Altiplano Norte Boliviano es evidente que debe hacerse referencia a esta vía de riesgo en las medidas de educación, y, más aún, resaltar que la necesidad de proporcionar un sistema de red de agua potable que alcance a todas las viviendas de la zona rural resulta evidentemente imprescindible.

Características de la vivienda

Las características de las viviendas de los Aymara habitantes en la zona de endemia presentan una serie de carencias que influyen en la transmisión de la Fascioliasis y el riesgo de infección. La ausencia o insuficiencia de redes de distribución de agua potable, electricidad, gas y alcantarillado resultan trascendentales ante esta enfermedad (Angles et al., 2022).

Al carecer de suministro de agua potable por conducción directa, los habitantes de la zona rural seleccionan donde construir su vivienda teniendo en cuenta una fuente natural de agua lo más cercana posible. Como sea que sus animales domésticos circulan libremente alrededor de las viviendas, estas colecciones de agua próximas constituyen los focos de transmisión más importantes.

Al no contar con suministro individual de gas, y en muchos casos tampoco de electricidad (aunque los tendidos por cableado eléctrico aéreo están poco a poco solventando esta situación), la labor culinaria de calentar las comidas es una ardua tarea. Hay que considerar que el modo más eficiente de destruir las metacercarias es por calor y que el lavado de los vegetales con agua natural a veces conlleva contrariamente a la contaminación de comida y de utensilios de cocina (Mas-Coma et al., 2018).

La inexistencia de redes de alcantarillado subyace en el hábito de defecar en el medio externo por ausencia de baño dentro de las viviendas. Como es lógico, el hábito es proceder a la defecación en lugares donde haya agua "purificadora" que limpie, y esos son precisamente las colecciones de agua superficiales, poco profundas, en que el caracol *G. truncatula* encuentra su biotopo predilecto. Como sea que hemos podido verificar que los aislados humanos de *F. hepatica* del Altiplano Norte son viables (Bargues et al., 1996b), la consecuencia es que el humano constituye un hospedador y reservorio adicional en esta zona de endemia.

En la zona rural del Altiplano Norte Boliviano, en áreas alejadas de los poblados que constituyen nudos de comunicaciones localizados en las muy pocas carreteras pavimentadas, las comunidades Aymara están conformadas por viviendas dispersas, sin distribución ordenada alguna según calles. Esta distribución dispersa de las casas implica la circulación libre de los animales domésticos alrededor y entre las viviendas, así como la existencia de colecciones de agua habitadas por caracoles vectores dentro de la misma comunidad dispersa. Esto significa que el parásito *F. hepatica* circula libremente dentro de las mismas comunidades, conformando así un sistema natural en el que los humanos viven en medio de la circulación de la enfermedad.

Conocimientos de los habitantes sobre el parásito y la enfermedad

Fasciola hepatica es un parásito de gran tamaño, perfectamente visible a simple vista. Los Aymara abaten regularmente a ovinos y porcinos junto a determinados ríos en mataderos carentes de todo tipo de inspección y control (Mas-Coma et al., 2021a). Es en estos mataderos semanales en que los propietarios encargados del sacrificio y despiece de sus propios animales tienen la oportunidad de visualizar la existencia de duelas en el hígado de sus animales. Es así como los Aymara conocen a este parásito, al que se denomina "talpalako" en el idioma Aymara.

Durante las prospecciones de campo, es habitual comprobar como los habitantes de las diferentes partes de la zona de endemia conocen la existencia de este parásito y en muchos casos aluden incluso a los tratamientos que ellos mismos o sus conocidos aplican al ganado.

Varias personas lugareñas demuestran también saber que *F. hepatica* puede infectar e infecta a los humanos. Ello no quiere decir, empero, que vislumbren una relación de la parasitación por *F. hepatica* con los síntomas de la enfermedad. En varios casos este hecho subyace en el rechazo al tratamiento mediante pastillas de triclabendazol, mientras que recurren a la medicina tradicional Aymara (Angles et al., 2022).

Los conocimientos sobre cómo se transmite la enfermedad y cómo se adquiere suelen ser nulos (Angles et al., 2022). La expresión de incredulidad de los adultos cuando se les enseña un caracol Lymnaeido en una colección de agua y se les trata de hacer entender que ese pequeño caracol aparentemente inofensivo es el responsable de la infección y la enfermedad, sugiere una gran dificultad en las labores de educación que inevitablemente deben de iniciarse a nivel escolar. Sea como sea, una reacción parecida es habitual en todas las zonas rurales del mundo con endemia humana en que hemos trabajado. De aquí la gran importancia del componente educativo formando parte de Iniciativas "Una Salud". Desgraciadamente, estas acciones de tipo educativo necesitan de un tiempo prolongado hasta proporcionar los réditos pretendidos, si bien luego la eficacia es a largo plazo. El ejemplo de Suiza con la educación sobre la Alveococosis es un buen ejemplo,

Comportamientos, tradiciones, hábitos sociales y aspectos religiosos

Los Aymara son una etnia con creencias ancestrales peculiares transmitidas oralmente de generación en generación. Su profundo respeto a la "pachamama" o madre naturaleza marca sus comportamientos, hábitos, tendencias sociales y creencias religiosas. Aunque las jóvenes generaciones estén cambiando en este sentido en los últimos años, fruto esencialmente de los contactos con las zonas

urbanas próximas gracias al creciente tráfico de intercambio, en la zona rural alejada de las carreteras por las cuales circulan los medios de transporte como autobuses que conectan con las ciudades de El Alto y La Paz, estas tradiciones siguen manteniéndose muy arraigadas.

Nuestros estudios etnográficos nos permitieron detectar un sinfín de comportamientos, hábitos, tendencias sociales y creencias religiosas relacionados de alguna manera con la transmisión de la enfermedad y el riesgo de infección (Angles et al., 2020).

Entre los numerosos aspectos, cabe citar los hábitos del consumo periódico de vegetales tanto de agua como de humedad recolectados directamente de la naturaleza, incluyendo varias especies de vegetales frecuentes en los focos de transmisión y que consiguientemente están relacionadas con la infección en las comidas en casa.

Es muy de destacar la participación de las niñas desde una muy temprana edad en las labores en la cocina, preparado de alimentos y lavado de utensilios. Este hecho se relaciona indudablemente con las mayores intensidades de infección que las niñas muestran respecto de los niños y que no son más que el resultado de re-infecciones debidas al mayor y continuo riesgo de infección de las niñas por su habitual labor en la cocina con vegetales y agua de bebida procedentes de la naturaleza.

En las comunidades rurales Aymara, la tradición contempla a mujeres y niños como encargados del pastoreo de los animales domésticos. En la época de sequía, esta labor incluye el dirigir a los rebaños hacia colecciones de agua donde abrevar y que consisten siempre o casi siempre en focos de transmisión por presentar caracoles vectores. De especial interés epidemiológico consiste esta labor cuando efectuada por niñas y niños, por cuanto estos adolescentes, normalmente de muy corta edad, suelen llevarse a la boca vegetales silvestres durante las muchas horas de tedio.

En el aspecto social del mundo rural de los Aymara destaca la importancia del número de cabezas de ganado ostentadas por cada familia. La posición, prestigio y respeto de una familia dentro de una comunidad vienen en gran parte marcados por esa propiedad animal. El problema estriba en que las especies de animales domésticos que conforman el rebaño familiar comprenden ovejas, vacas, cerdos y asnos, precisamente las cuatro especies animales que constituyen los cuatro grandes reservorios de la enfermedad en esta zona de endemia. Resulta curioso observar como se llevan también a los asnos cuando salen a pastorear a las vacas y ovejas (Angles et al., 2020).

Manejo del ganado

El manejo del ganado es un factor determinante muy bien conocido en una enfermedad zoonótica y de tanta importancia veterinaria como la Fascioliasis. En el Altiplano Norte Boliviano, la dependencia de los habitantes de la zona rural respecto del ganado es mayor que en otras zonas de endemia debido al hecho de que las condiciones extremas de la altitud no son propicias para una alta producción agrícola. Los cultivos vegetales requieren de grandes esfuerzos a dicha altitud y los pocos existentes son en general iniciativas restringidas a satisfacer las necesidades a nivel de una sola comunidad.

En lo que concierne al ganado, con la excepción de la existencia de dos granjas de animales, una localizada en Norte de la zona de endemia en la cual destaca la crianza de alpacas y llamas, y otra granja en los alrededores de la población de Viacha, al Sur de la zona de endemia dirección hacia el Altiplano Central y más destinada a crianza de bovino, el ganado es de propiedad familiar.

En ninguna parte de la zona de endemia existe vallado alguno para el mantenimiento de los animales. Bovinos, ovinos, porcinos y asinos pululan libres, con la excepción de algunos lugares en que se utiliza el mantenimiento *in situ* del animal por el método rudimentario de estaca y cuerda (Angles et al., 2020). Incluso así, es frecuente observar como en un mismo rebaño algunos animales están atados y otros no. Cabe resaltar que estos animales se encuentran habitualmente en los alrededores de las casas, formando parte de un conjunto en el que los animales acercan la enfermedad al entorno humano.

El mantenimiento del ganado corresponde a las mujeres y a los niños y niñas. Este quehacer no forma parte de las responsabilidades del hombre en las tradiciones Aymara del Altiplano.

En las comunidades Aymara altiplánicas, la finalidad de estos animales es primariamente para alimentación humana y producción de leche, secundariamente para la obtención de pieles y cuero, y únicamente en el caso del asno para transporte de productos y enseres tanto de una parte a otra de la misma zona de endemia como para transporte hasta las ciudades aledañas, en este caso en combinación ulterior con transporte por autobús.

Es en este cometido que el asno desarrolla un importante papel en la difusión tanto del parásito como del vector. Este hecho convierte al asno en un problema en los estudios de enfoque tipo "Una Salud", por cuanto implica la salida de y entrada en el perímetro marcado para la zona piloto, dificultando así el análisis de la eficacia de las medidas de control aplicadas dentro de la zona piloto.

Los Aymara no aplican ninguna medida preventiva para reducir el riesgo de infección de sus animales. y los tratamientos se dedican esencialmente a bovinos y alpacas, solamente de manera esporádica a ovinos. Además hay que tener en cuenta que las familias rurales cuentan usualmente con medios económicos muy escasos, lo que conlleva que los tratamientos se efectúan cuando pueden y habitualmente de manera irregular y discontinua. Ello explica la escasa eficacia, si es que hay alguna, en el control de la enfermedad a nivel veterinario en la zona rural de endemia.

XIV. CONCLUSIONES

En las enfermedades zoonóticas resulta evidente que la estrategia de quimioterapia preventiva no es suficiente para llegar a mantener a raya a estas enfermedades, porque la circulación del parásito se mantiene con los animales reservorios. Peor aún es el escenario planteado por las enfermedades zoonóticas cuando éstas son además de transmisión vectorial. Proceder a complementar la quimioterapia preventiva con acciones de control basadas en iniciativas previas de tipo "Una Salud" no es únicamente recomendable, sino evidentemente el mejor y obligado camino a seguir.

La Fascioliasis es una enfermedad zoonótica de transmisión vectorial que constituye un ejemplo ideal para analizar la complejidad que implica una iniciativa con enfoque de tipo "Una Salud". Nuestra larga experiencia en estudios de índole multidisciplinar sobre esta enfermedad, tanto en una misma zona de hiperendemia humana como en zona de endemia humana en muchos otros países de todos los continentes nos demuestra que una iniciativa de este tipo se enfrenta inevitablemente a una gran complejidad que conlleva muchas dificultades y la necesidad de grandes y prolongados esfuerzos.

En el momento de programar una acción de tipo "Una Salud", hay que tener muy en cuenta que el estudio de las interacciones entre los numerosos factores necesitará:

- una combinación de estudios de campo y estudios experimentales de laboratorio;
- suficiente personal con experiencia de trabajo en zona de endemia, incluyendo como mínimo expertos en la toma y transporte de muestras de humanos, animales domésticos y silvestres, caracoles dulceacuícolas, análisis químicos y físicos de aguas, y análisis meteorológicos y climáticos;
- personal cualificado, grandes cámaras climáticas de alta resolución y permisos adecuados para el mantenimiento de animales vivos, esencialmente cultivos de

caracoles Lymnaeidos aislados a partir de la zona de endemia y adaptados al laboratorio;

- considerar que estos estudios precisan de mucho tiempo y por lo tanto la necesidad de asegurar una financiación suficiente muy prolongada y una colaboración científica y de logística internacional con equipos y organismos gubernamentales tanto nacionales como locales para la intervención en la zona de endemia.

En lo referente al monitoreo periódico de los resultados que progresivamente se van a ir obteniendo formando parte de la iniciativa "Una Salud", hay que considerar:

- selección previa del área endémica tras analizar si se cuenta con suficientes estudios previos sobre la enfermedad en la misma, en lo que se refiere a conocimientos sobre las especies de agentes causales y especies de vectores involucradas localmente, así como sobre las características de la transmisión y epidemiología de la enfermedad en dicha zona;
- un monitoreo apropiado para la obtención de verificadores significativos de la eficacia de las actividades desarrolladas en el proyecto no resulta viable si se abarca toda la extensión de una zona de endemia humana;
- es preciso designar inicialmente un área piloto de tamaño lo suficientemente asequible, controlable y de características que representen al resto de la zona de endemia, dentro de la cual ensayar y poder verificar la eficacia de los efectos de las medidas preventivas y de control sin o con los menores sesgos posibles;
- necesidad de analizar y verificar que las acciones y medidas aplicadas dentro del área piloto sean realizables a lo largo y ancho de toda la zona de endemia.

En el caso de la Fascioliasis, la zona de hiperendemia del Altiplano Norte Boliviano es la única en la que se cuenta con una base de conocimientos suficiente. En la zona de hiperendemia humana de la provincia de Cajamarca en el Perú, donde las prevalencias de infección humana son las más altas conocidas después del Altiplano y en la que ya se propuso una intervención de tipo "Una Salud" (Rinaldi et al., 2012) aunque nunca se ha implementado, ni siquiera se ha conseguido aún delimitar la extensión de la zona de endemia (Bardales-Valdivia et al., 2021). Lo mismo sucede con la zona de hiperendemia en el amplísimo Delta del Nilo en Egipto (Periago et al., 2021). Y en Vietnam, la enfermedad se ha extendido en pocos años a casi todas las provincias del país, sin que sepamos aun cuales son sus límites altitudinales en el interior del país (De et al., 2020).

De especial interés es la consideración del número de especies de *Fasciola* y de caracoles Lymnaeidos en una zona de endemia. El Altiplano Norte Boliviano ofrece la gran ventaja de que la enfermedad está causada únicamente por *F. hepatica* y está transmitida solamente por una única especie de caracol vector, *G. truncatula*, cuyas poblaciones son además genéticamente clónicas. La importancia de estos hechos es trascendental, porque indica que se va a tener eficacias y respuestas a medidas de prevención y control que serán similares en las distintas partes de la zona de endemia. Esta zona resulta pues ideal para en primer ensayo de tipo "Una Salud" en Fascioliasis y es evidente que la experiencia está siendo muy provechosa.

Pero en zonas de endemia con coexistencia de *F. hepatica*, *F. gigantica* y formas híbridas intermedias, y de varias especies de caracoles Lymnaeidos distintas participando en la transmisión de la enfermedad y con sus muy diferentes requerimientos bióticos y abióticos, la complejidad de factores interactuantes representa un desafío muy notable. Y todo ello sin considerar que, en algunas zonas se presentan además especies crípticas de Lymnaeidos que no transmiten la enfermedad (Bargues et al., 2011) y que vienen a dificultar más aún si cabe la labor de campo de los profesionales en salud.

Es evidente pues que a las nuevas generaciones les queda mucho trabajo por hacer, desde gobiernos e instituciones hasta científicos y profesionales en los campos de la Medicina y Veterinaria. Los retos presentes y futuros son indudablemente de gran envergadura.

He dicho.

XV. BIBLIOGRAFIA CITADA

- Afshan K., Fortes-Lima C.A., Artigas P., Valero M.A., Qayyum M., Mas-Coma S., 2014. Impact of climate change and man-made irrigation systems on the transmission risk, long-term trend and seasonality of human and animal fascioliasis in Pakistan. *Geospatial Health*, 8 (2), 317-334.
- Angles R., Buchon P., Valero M.A., Bargues M.D., Mas-Coma S., 2021. One Health action against human fascioliasis in the Bolivian Altiplano: Food, water drinking, housing, behavioral traditions, social aspects, and livestock management practices linked to infection sources. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19:,1120 (44 pp.).
- Artigas P., Reguera-Gómez M., Valero M.A., Osca D., Pacheco R.S., Rosa-Freitas M.G., Silva-Do-Nascimento T.F., Paredes-Esquivel C., Lucientes J., Mas-Coma S., Bargues M.D., 2021. *Aedes albopictus* diversity and relationships in south-western Europe and Brazil by rDNA/mtDNA and phenotypic analyses: ITS-2, a useful marker for spread studies. *Parasites & Vectors*, 14, 333 (23 pp.).

- Ashrafi K., Valero M.A., Peixoto R.V., Artigas P., Panova M., Mas-Coma S., 2015. Distribution of *Fasciola hepatica* and *F. gigantica* in the endemic area of Guilan, Iran: relationships between zonal overlap and phenotypic traits. *Infection, Genetics and Evolution*, 31, 95-109.
- Bardales-Valdivia J.N., Bargues M.D., Hoban-Vergara C., Bardales-Bardales C., Goicoechea-Portal C., Bazan-Zurita H., Del Valle-Mendoza J., Ortiz P., Mas-Coma S., 2021. Spread of the fascioliasis endemic area assessed by seasonal follow-up of rRNA ITS-2 sequenced lymnaeid populations in Cajamarca, Peru. *One Health*, 13, 100265 (8 pp.).
- Bargues M.D., Funatsu I.R., Oviedo J.A., Mas-Coma S., 1996a. Natural water, an additional source for human infection by *Fasciola hepatica* in the Northern Bolivian Altiplano. In: VIIth European Multicolloquium of Parasitology (EMOP VII) (Parma, Italy, 2-6 September 1996), Abstracts, *Parassitologia*, 38 (1-2), D6 03, 251.
- Bargues M.D., Oviedo J.A., Funatsu I.R., Mas-Coma S., 1996b. The human host, a viable definitive host for *Fasciola hepatica* in the Northern Bolivian Altiplano. In: VIIth European Multicolloquium of Parasitology (EMOP VII) (Parma, Italy, 2-6 September 1996), Abstracts, *Parassitologia*, 38 (1-2), D6 04, 252.
- Bargues M.D., Vigo M., Horak P., Dvorak J., Patzner R.A., Pointier J.P., Jackiewicz M., Meier-Brook C., Mas-Coma S., 2001. European Lymnaeidae (Mollusca: Gastropoda), intermediate hosts of trematodiasis, based on nuclear ribosomal DNA ITS-2 sequences. *Infection, Genetics and Evolution*, 1 (2), 85-107.
- Bargues M.D., Klisiowicz D.R., Gonzalez-Candelas F., Ramsey J.M., Monroy C., Ponce C., Salazar-Schettino P.M., Panzera F., Aabad F., Sousa O.E., Schofield C.J., Dujaardin J.P., Guhl F., Mas-Coma S., 2008. Phylogeography and genetic variation of *Triatoma dimidiata*, the main Chagas disease vector in Central America and its position within the genus *Triatoma*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2 (5), e233 (19 pp.).
- Bargues M.D., Malandrini J.B., Artigas P., Soria C.C., Velasquez J.N., Carnevale S., Mateo L., Khoubbane M., Mas-Coma S., 2016. Human fascioliasis endemic areas in Argentina: Multigene characterisation of the lymnaeid vectors and climatic-environmental assessment of the transmission pattern. *Parasites & Vectors*, 9, 306 (20 pp. + 1 Suppl. Table + 2 Suppl. Figs.).
- Bargues M.D., Artigas P., Angles R., Osca D., Duran P., Buchon P., Gonzales-Pomar R.K., Pinto-Mendieta J., Mas-Coma S., 2020. Genetic uniformity, geographical spread and anthropogenic habitat modifications of lymnaeid vectors found in a One Health initiative in the highest human fascioliasis hyperendemic of the Bolivian Altiplano. *Parasites & Vectors*, 13, 171 (19 pp.).
- Bargues M.D., Angles R., Coello J., Artigas P., Funatsu I.R., Cuervo P.F., Buchon P., Mas-Coma S., 2021a. One Health initiative in the Bolivian Altiplano human fascioliasis hyperendemic area: Lymnaeid biology, population dynamics, microecology and climatic factor influences. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, 30 (2), e025620 (24 pp.).
- Bargues M.D., Valero M.A., Trueba G.A., Fornasini M., Villavicencio A.F., Guaman R., De Elias-Escribano A., Pérez-Crespo I., Artigas P., Mas-Coma S., 2021b. DNA multi-marker genotyping and CIAS morphometric phenotyping of *Fasciola gigantica*-sized flukes from Ecuador, with an analysis of the *Radix* absence in the New World and the evolutionary lymnaeid snail vector filter. *Animals*, 11, 2495 (27 pp.).
- Bjorland J., Bryan R.T., Strauss W., Hillyer G.V., McAuley J.B., 1995. An outbreak of

- acute fascioliasis among Aymara Indians in the Bolivian Altiplano. *Clinical Infectious Diseases* 21, 1228-1233.
- Boissier J., Mone H., Mitta G., Bargues M.D., Molyneux D., Mas-Coma S., 2015. Schistosomiasis reaches Europe. *Lancet Infectious Diseases*, 15 (7), 757-758.
- Boissier J., Grech-Angelini S., Webster B.L., Alliene J.F., Huysa T., Mas-Coma S., Toulza E., Barre-Cardi H., Rollinson D., Kincaid-Smith J., Oleaga A., Galinier R., Foata J., Rognon A., Berry A., Mouahid G., Henneron R., Mone H., Noel H. & Mitta G., 2016. Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): An epidemiological case study. *Lancet Infectious Diseases*, 16 (8), 971-979.
- Buchon P., Cuenca H., Quiton A., Camacho A.M., Mas-Coma S., 1997. Fascioliasis in cattle in the human high endemic region of the Bolivian Northern Altiplano. *Research and Reviews in Parasitology*, 57 (2), 71-83.
- Chen M.G., Mott K.E., 1990. Progress in assessment of morbidity due to *Fasciola hepatica* infection: a review of recent literature. *Tropical Diseases Bulletin*, 87, R1-R38.
- Cuervo P.F., Artigas P., Mas-Coma S., Bargues M.D., 2021. West Nile virus in Spain: Forecasting the geographical distribution of risky areas with an ecological niche modelling approach. *Transboundary and Emerging Diseases*, <https://doi.org/10.1111/tbed.14398> (17 pp.).
- De N.V., Le T.H., Agramunt V.H., Mas-Coma S., 2020. Early postnatal and preschool age infection by *Fasciola* spp.: Report of five cases from Vietnam and worldwide review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103, 1578-1589.
- Doumenge J.P., Mott K.E., Cheung C., Villenave D., Chapuis O., Perrin M.F., Reaud-Thomas G., 1987. Atlas of the Global Distribution of Schistosomiasis. CEGET-CNRS, Talence and OMS/WHO, Genève. Presses Universitaires de Bordeaux, Talence, France, pp. 1-398. + pl. 1-47.
- Espinoza J.R., Terashima A., Herrera-Velit P., Marcos L.A., 2010. Fasciolosis humana y animal en el Perú: Impacto en la economía de las zonas endémicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 27, 604-612.
- Esteban J.G., Flores A., Aguirre C., Strauss W., Angles R., Mas-Coma S., 1997a. Presence of very high prevalence and intensity of infection with *Fasciola hepatica* among Aymara children from the Northern Bolivian Altiplano. *Acta Tropica*, 66, 1-14.
- Esteban J.G., Flores A., Angles R., Strauss W., Aguirre C., Mas-Coma S., 1997b. A population-based coprological study of human fascioliasis in a hyperendemic area of the Bolivian Altiplano. *Tropical Medicine and International Health*, 2, 695-699.
- Esteban J.G., Flores A., Angles R., Mas-Coma S., 1999. High endemicity of human fascioliasis between Lake Titicaca and La Paz valley, Bolivia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93 (2), 151-156.
- Esteban J.G., González C., Bargues M.D., Angles R., Sanchez C., Naquira C., Mas-Coma S., 2002. High fascioliasis infection in children linked to a man-made irrigation zone in Peru. *Tropical Medicine and International Health*, 7 (4), 339-348.
- Esteban J.G., González L.C., Curtale F., Muñoz-Antoli C., Valero M.A., Bargues M.D., El Sayed M., El Wakeel A., Abdel-Wahab Y., Montresor A., Engels D., Savioli L., Mas-Coma S., 2003. Hyperendemic fascioliasis associated with schistosomiasis in villages in the Nile Delta of Egypt. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 69 (4), 429-437.
- Fuentes M.V.; Coello J.R., Bargues M.D., Valero M.A., Esteban J.G., Fons R., Mas-Coma S. 1997. Small mammals (Lagomorpha and Rodentia) and fascioliasis

- transmission in the Northern Bolivian Altiplano endemic zone. *Research and Reviews in Parasitology*, 57 (2), 115-121.
- Fuentes, M.V., Valero M.A., BARGUES M.D., Esteban J.G., Angles R., Mas-Coma, S., 1999. Analysis of climatic data and forecast indices for human fascioliasis at very high altitude. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 93, 835-850.
- Gandhi P., Schmitt E.K., Chen C.W., Samantray S., Venishetty, V.K., Hughes, D., 2019. Triclabendazole in the treatment of human fascioliasis: a review. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 113, 797-804.
- Gironés N., Valero M.A., García-Bodelón M.A., Chico-Calero M.I., Punzón C., Fresno M., Mas-Coma S., 2007. Immune suppression in advanced chronic fascioliasis: an experimental study in a rat model. *Journal of Infectious Diseases* 195 (10), 1504-1512.
- González L.C., Esteban J.G., BARGUES M.D., Valero M.A., Ortiz P., Naquira C., Mas-Coma S., 2011. Hyperendemic human fascioliasis in Andean valleys: An altitudinal transect analysis in children of Cajamarca province, Peru. *Acta Tropica*, 120, 119-129.
- González-Miguel J., Valero M.A., Reguera-Gomez, M., Mas-BARGUES, C., BARGUES M.D., Simon-Martin F., Mas-Coma, S., 2019. Numerous *Fasciola* plasminogen-binding proteins may underlie blood-brain barrier leakage and explain neurological disorder complexity and heterogeneity in the acute and chronic phases of human fascioliasis. *Parasitology*, 146, 284-298.
- Grock R., Morales G., Vaca J.L., Mas-Coma S., 1998. Fascioliasis in sheep in the human high endemic region of the Northern Bolivian Altiplano. *Research and Reviews in Parasitology*, 58 (2), 95-101.
- Hillyer G.V., Apt W., 1997. Food-borne trematode infections in the Americas. *Parasitology Today*, 13, 87-88.
- Hillyer G.V., Soler de Galanes M., Buchon P., Bjorland J., 1996. Herd evaluation by enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of *Fasciola hepatica* infection in sheep and cattle from the Altiplano of Bolivia. *Veterinary Parasitology*, 61, 211-220.
- Hillyer G.V., Soler de Galanes M., Rodriguez-Perez J., Bjorland J., Silva de Lagrava M., Ramirez Guzman S., Bryan R.T., 1992. Use of the Falcon Assay Screening Test - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (FAST-ELISA) and the Enzyme-Linked Immuno-electrotransfer Blot (EITB) to determine the prevalence of human Fascioliasis in the Bolivian Altiplano. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 46, 603-609.
- Kincaid-Smith J., Tracey A., de Carvalho Augusto R., Bulla I., Holroyd N., Rognon A., Rey O., Chaparro C., Oleaga A., Mas-Coma S., Allienne J.F., Grunau C., Berriman M., Boissier J., Toulza E., 2021. Morphological and genomic characterisation of the *Schistosoma* hybrid infecting humans in Europe reveals admixture between *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma bovis*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15 (12): e0010062 (18 pp.).
- Madsen H., Frandsen F., 1989. The spread of freshwater snails including those of medical and veterinary importance. *Acta Tropica*, 46, 139-146.
- Mas-Coma S., 2004. Human fascioliasis. In: *World Health Organization (WHO), Waterborne Zoonoses: Identification, Causes and Control* (J.A. Cotruvo, A. Dufour, G. Rees, J. Bartram, R. Carr, D.O. Cliver, G.F. Craun, R. Fayer & V.P.J. Gannon edit.), IWA Publishing, London, UK, Chapter 19, pp. 305-322.

- Mas-Coma S., 2005. Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. *Journal of Helminthology*, 79 (3), 207-216.
- Mas-Coma, S., 2014. Helminth-Trematode: *Fasciolopsis buski*. In: *Encyclopedia of Food Safety* (Y. Motarjemi, G.G. Moy & E.C.D. Todd edit.), Elsevier Major Reference Works, ScienceDirect Online Platform, Elsevier, Academic Press, Waltham, MA, Vol. 2. Hazards and Diseases: 146-157.
- Mas-Coma, S., 2020. Human fascioliasis emergence risks in developed countries: from individual patients and small epidemics to climate and global change impacts. *Enfermedades Emergentes y. Microbiología Clínica*, 38, 253-256.
- Mas-Coma, S., Bargues M.D., 1997. Human liver flukes: a review. *Research and Reviews in Parasitology*, 57 (3-4), 145-218.
- Mas-Coma S., Fons R., Feliu C., Bargues M.D., Valero M.A., Galán-Puchades M.T., 1988. Small mammals as natural definitive hosts of the liver fluke, *Fasciola hepatica* Linnaeus, 1758 (Trematoda: Fasciolidae): a review and two new records of epidemiologic interest on the island of Corsica. *Rivista di Parassitologia*, 5 (49), 1, 73-78.
- Mas-Coma, S., Rodríguez A., Bargues M.D., Valero M.A., Coello J.R., Angles R., 1997. Secondary reservoir role of domestic animals other than sheep and cattle in fascioliasis transmission in the Northern Bolivian Altiplano. *Research and Reviews in Parasitology*, 57 (1), 39-46.
- Mas-Coma S., Esteban J.G., Bargues M.D., 1999a. Epidemiology of human fascioliasis: a review and proposed new classification. *Bulletin of the World Health Organization*, 77 (4), 340-346.
- Mas-Coma S., Angles R., Esteban J.G., Bargues M.D., Buchon P., Franken M., Strauss W., 1999b. The Northern Bolivian Altiplano: a region highly endemic for human fascioliasis. *Tropical Medicine and International Health*, 4 (6), 454-467.
- Mas-Coma S., Bargues M.D., Marty A.M., Neafie R.C., 2000. Hepatic Trematodiasis. In: *Pathology of Infectious Diseases, Vol. 1 Helminthiasis* (W.M. Meyers, R.C. Neafie, A.M. Marty, D.J. Wear edit.), Armed Forces Institute of Pathology and American Registry of Pathology, Washington D.C., pp. 69-92.
- Mas-Coma S., Funatsu I.R., Bargues, M.D., 2001. *Fasciola hepatica* and lymnaeid snails occurring at very high altitude in South America. *Parasitology* 123, S115-S127.
- Mas-Coma S., Bargues M.D., Valero M.A., 2005. Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. *International Journal for Parasitology*, 35, 1255-1278.
- Mas-Coma, S., Valero M.A., Bargues M.D., 2008. Effects of climate change on animal and zoonotic helminthiasis. In: *Climate Change: Impact on the Epidemiology and Control of Animal Diseases* (S. de La Rocque, G. Hendrickx & S. Morand coord.). Scientific and Technical Review, World Organisation for Animal Health (OIE), Paris. *Revue Scientifique et Technique de l'Office Internationale des Epizooties*, August, 27 (2), 443-457.
- Mas-Coma S., Valero M.A., Bargues M.D., 2009a. *Fasciola*, lymnaeids and human fascioliasis, with a global overview on disease transmission, epidemiology, evolutionary genetics, molecular epidemiology and control. *Advances in Parasitology*, 69, 41-146.
- Mas-Coma S., Valero M.A., Bargues M.D., 2009b. Climate change effects on trematodiasis, with emphasis on zoonotic fascioliasis and schistosomiasis. *Veterinary Parasitology*, 163 (4), 264-280.

- Mas-Coma S., Agramunt V.H., Valero M.A., 2013. Direct and indirect affection of the central nervous system by *Fasciola* infection. In: Handbook of Clinical Neurology, 3rd Series (M.J. Aminoff, F. Boller, D.E. Swaab edit.), Volume 114 Neuroparasitology and Tropical Neurology (H.H. García, H.B. Tanowitz, O.H. Del Brutto edit.), Elsevier, Amsterdam, Chapter 24, pp. 297-310.
- Mas-Coma S., Bargues M.D., Valero M.A., 2014a. Diagnosis of human fascioliasis by stool and blood techniques: Update for the present global scenario. Parasitology, 141 (Special Issue), 1918-1946.
- Mas-Coma S., Agramunt V.H., Valero M.A., 2014b. Neurological and ocular fascioliasis in humans. Advances in Parasitology, 84, 27-149.
- Mas-Coma S., Valero M.A., Bargues M.D., 2015. *Fasciola* and *Fasciolopsis*. In: Biology of Foodborne Parasites (L. Xiao, U. Ryan & Y. Feng edit.), Food Microbiology Series (D. Liu edit.), CRC Press - Taylor & Francis Group, Boca Raton, USA, Chapter 20: 371-404.
- Mas-Coma S., Bargues M.D., Valero M.A., 2018. Human fascioliasis infection sources, their diversity, incidence factors, analytical methods and prevention measures. Parasitology, 145 (13, Special Issue), 1665-1699.
- Mas-Coma S., Buchon P., Funatsu I.R., Angles R., Artigas P., Valero M.A., Bargues M.D., 2020a, Sheep and cattle reservoirs in the highest human fascioliasis hyperendemic area: Experimental transmission capacity, field epidemiology and control within a One Health initiative in Bolivia. Frontiers in Veterinary Science. 7, 583204 (14 pp.).
- Mas-Coma S., Bucho, P., Funatsu I.R., Angles R., Mas-Bargues C., Artigas P., Valero M.A., Bargues M.D., 2020b. Donkey fascioliasis within a One Health control action: Transmission capacity, field epidemiology, and reservoir role in a human hyperendemic area. Frontiers in Veterinary Science. 7, 591384 (17 pp.).
- Mas-Coma S., Funatsu I.R., Angles R., Buchon P., Mas-Bargues C., Artigas P., Valero M.A., Bargues M.D., 2021a, Domestic pig prioritized in one health action against fascioliasis in human endemic areas: Experimental assessment of transmission capacity and epidemiological evaluation of reservoir role. One Health, 13, 100249 (14 pp.).
- Mas-Coma S., Cafrune M.M., Funatsu I.R., Mangold A.J., Angles R., Buchon P., Fantozzi M.C., Artigas P., Valero M.A., Bargues M.D., 2021b, Fascioliasis in llama, *Lama glama*, in Andean endemic areas: Experimental transmission capacity by the high altitude snail vector *Galba truncatula* and epidemiological analysis of its reservoir role. Animals 11, 2693 (25 pp.).
- Mera y Sierra R., Neira G., Bargues M.D., Cuervo P.F., Artigas P., Logarzo L., Cortiñas G., Ibaceta D.E.J., Lopez Garrido A., Bisutti E., Mas-Coma, S., 2020. Equines as reservoirs of human fascioliasis: Transmission capacity, epidemiology and pathogenicity in *Fasciola hepatica* infected mules. J. Helminthol. 94, e189 (12 pp.).
- Mulero S., Rey O., Arancibia N., Mas-Coma S. & Boissier J., 2019. Persistent establishment of a tropical disease in Europe: The preadaptation of schistosomes to overwinter. Parasites & Vectors, 12, 379 (10 pp.).
- Ng T.H., Tan S.K., Wong W.H., Meier R., Chan S.Y., Tan H.H., Yeo D.C.J., 2016. Molluscs for sale: Assessment of freshwater gastropods and bivalves in the ornamental pet trade. PLoS ONE, 11, e0161130.
- O'Neill S.M., Parkinson M., Strauss W., Anglés R., Dalton J.P., 1998. Immunodiagnosis of *Fasciola hepatica* (Fascioliasis) in a human population in the

- Bolivian Altiplano using purified cathepsin L cysteine proteinase. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 58, 417-423.
- Ollerenshaw C.B., 1971. The influence of climate on the life cycle of *Fasciola hepatica* in Britain with some observations on the relationship between climate and the incidence of fascioliasis in the Netherlands. In: *Facts and Reflections, Symposium Proceedings* (3 June 1971), Parasitology Department of the Centraal Diergeneeskundig Instituut, Lelystad, 41-63.
- Periago M.V., Valero M.A., Artigas P., Agramunt V.H., BARGUES M.D., Curtale F., Mas-Coma S., 2021. Very high fascioliasis intensities in schoolchildren of Nile Delta governorates: The Old World highest burdens found in lowlands. *Pathogens*, 10, 1210 (20 pp.).
- Qureshi A.W., Tanveer A., Mas-Coma S., 2016. Epidemiological analysis of human fascioliasis in northeastern Punjab, Pakistan. *Acta Tropica*, 156, 157-164.
- Reguera-Gómez M., Valero M.A., Oliver-Chiva M.C., De Elias-Escribano A., Artigas P., Cabeza-Barrera M.I., Salas-Coronas J., Boissier J., Mas-Coma S., & BARGUES M.D., 2021. First morphogenetic analysis of parasite eggs from *Schistosomiasis haematobium* infected sub-Saharan migrants in Spain and proposal for a new standardised study methodology. *Acta Tropica*, 223, 106075 (16 pp.).
- Rim H.J., Farag H.F., Sornmani S., Cross J.H., 1994. Food-borne trematodes: ignored or emerging? *Parasitology Today*, 10, 207-209.
- Rinaldi L., Gonzalez S., Guerrero J., Carol Aguilera L., Musella V., Genchi C., Cringoli G., 2012. A one-health integrated approach to control fascioliasis in the Cajamarca valley of Peru, *Geospatial Health*, 6, S67-S73.
- Rondelaud D., Dreyfuss G., Vignoles P., 2006. Clinical and biological abnormalities in patients after fascioliasis treatment. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 36, 466-468.
- Rondelaud D, Vignoles P, Dreyfuss G. 2009. La Limnée tronquée. Un mollusque d'intérêt médical et vétérinaire. Presses Universitaires de Limoges, Limoges, 283 pp.
- Salas-Coronas J., BARGUES M.D., Lozano-Serrano A.B., Artigas P., Martinez-Orti A., Mas-Coma S., Merino-Salas S., Abad Vivas-Perez J.I., 2021. Evidence of autochthonous transmission of urinary schistosomiasis in Almeria (southeast Spain): An outbreak analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 44, 102165 (6 pp.).
- Sunita K., Mas-Coma S., BARGUES M.D., Sadaf, Khan M.A., Habib M., Mustafa S., Husain S.A., 2021. Buffalo infection by *Fasciola gigantica* transmitted by *Radix acuminata* in Uttar Pradesh, India: A molecular tool to improve snail vector epidemiology assessments and control surveillance. *Acta Parasitologica*, 66 (4), 1396-1405.
- Torrel Pajares T.S., Rojas-Moncada J., Estela Collantes J.E., Vargas-Rocha L., 2022. *Fasciola hepatica* en *Cavia porcellus* de 10 comunidades del distrito de Chota, Cajamarca, Perú. *Revista de Investigación Veterinaria del Perú*, 33 (2), e20880.
- Ubeira F.M., Muiño L., Valero M.A., Periago M.V., Perez-Crespo I., Mezo M., Gonzalez-Warleta M., Romaris F., Paniagua E., Cortizo S., Llovo J., Mas-Coma S., 2009. MM3-ELISA detection of *Fasciola hepatica* coproantigens in preserved human stool samples. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81, 156-162
- Ueno H., Arandia R., Morales G., Medina G., 1975. Fascioliasis of livestock and snail host for *Fasciola* in the Altiplano region of Bolivia. *National Institute of Animal Health*

- Quarterly, 15, 61-67.
- Valero M.A., Mas-Coma S., 2000. Comparative infectivity of *Fasciola hepatica* metacercariae from isolates of the main and secondary reservoir animal host species in the Bolivian Altiplano high human endemic region. *Folia Parasitologica*, 47, 17-22.
- Valero M.A., Marcos M.D., Fons R., Mas-Coma S., 1998. *Fasciola hepatica* development in experimentally infected black rat, *Rattus rattus*. *Parasitology Research*, 84, 188-194.
- Valero M.A., Panova M., Comes A.M., Fons R., Mas-Coma S., 2002. Patterns in size and shedding of *Fasciola hepatica* eggs by naturally and experimentally infected murid rodents. *Journal of Parasitology*, 88 (2), 308-313.
- Valero M.A., Santana M., Morales M., Hernandez J.L., Mas-Coma S., 2003. Risk of gallstone disease in advanced chronic phase of fascioliasis: an experimental study in a rat model. *Journal of Infectious Diseases*, 188, 787-793.
- Valero M.A., Navarro M., García-Bodelón M.A., Marcilla A., Morales M., García J.E., Hernández J.L., Mas-Coma S., 2006. High risk of bacterobilia in advanced experimental chronic fasciolosis. *Acta Tropica*, 100 (1-2), 17-23.
- Valero M.A., Gironés N., García-Bodelón M.A., Periago M.V., Chico-Calero M.I., Khoubbane M., Fresno M., Mas-Coma S., 2008. Anaemia in advanced chronic fasciolosis. *Acta Tropica*, 108: 35-43.
- Valero M.A., Periago M.V., Perez-Crespo I., Angles R., Villegas F., Aguirre C., Strauss W., Espinoza J.R., Herrera P., Terashima A., Tamayo H.I., Engels D., Gabrielli A.F., Mas-Coma S., 2012. Field evaluation of a coproantigen detection test for fascioliasis diagnosis and surveillance in human hyperendemic areas of Andean countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6, e1812 (11 pp.).
- Valero M.A., Bargues M.D., Khoubbane M., Artigas P., Quesada C., Berinde L., Ubeira F.M., Mezo M., Hernández J.L., Agramunt V.H., Mas-Coma S., 2016. Higher physiopathogenicity by *Fasciola gigantica* than by the genetically close *F. hepatica*: experimental long-term follow-up of biochemical markers. In: *Food-borne Trematodes* (T. Petney, R. Andrews, P. Sithithaworn, J. Webster, guest edit.), *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (Special Issue)*, 110 (1), 55-66.
- Valero M.A., Pérez-Crespo I., Chillón-Marinás C., Khoubbane M., Quesada C., Reguera-Gómez M., Mas-Coma S., Fresno M., Gironés N., 2017. *Fasciola hepatica* reinfection potentiates a mixed Th1/Th2/Th17/Treg response and correlates with the clinical phenotypes of anemia. *PLoS ONE*, 12 (3): e0173456 (23 pp.).
- Valero M.A., Bargues M.D., Calderon L., Artigas P., Mas-Coma S., 2018. First phenotypic and genotypic description of *Fasciola hepatica* infecting highland cattle in the State of Mexico, Mexico. *Infection, Genetics and Evolution*, 64, 231-240.
- Valero M.A., Gironés N., Reguera-Gomez M., Perez-Crespo I., Lopez-Garcia M.P., Quesada C., Bargues M.D., Fresno M., Mas-Coma S., 2020. Impact of fascioliasis reinfection on *Fasciola hepatica* egg shedding: relationship with the immune-regulatory response. *Acta Tropica*, 209, 105518 (11 pp.).
- Villegas F., Angles R., Barrientos R., Barrios G., Valero M.A., Hamed K., Grueningr H., Ault S.K., Montresor A., Engels D., Mas-Coma S., Gabrielli A.F., 2012. Administration of triclabendazole is safe and effective in controlling fascioliasis in an endemic community of the Bolivian Altiplano, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6, e1720 (7 pp.).
- World Health Organization, 1995. Control of foodborne trematode infections. WHO

- Technical Report Series 849, 1-157.
- World Health Organization, 2007. Report of the WHO Informal Meeting on use of triclabendazole in fascioliasis control. World Health Organization, Headquarters Geneva, 17–18 October 2006: WHO/CDS/NTD/PCT/2007.1.
- World Health Organization, 2012. Atlas of Health and Climate. World Health Organization and World Meteorological Organization, Geneva, 64 pp.
- World Health Organization, 2013. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Department of Control of Neglected Tropical Diseases, Geneva: World Health Organization, WHO Headquarters, 128 pp.
- World Health Organization, 2014. Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s (S. Hales, S. Kovats, S. Lloyd, D. Campbell-Lendrum edit.). Public Health and Environment Department, Health Security and Environment Cluster, World Health Organization, Geneva, 115 pp.
- World Health Organization, 2020. Ending the Neglect to Attain the Sustainable Development Goals. A Road Map for Neglected Tropical Diseases 2021–2030; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020; pp. 1–47. Available online: https://www.who.int/neglected_diseases/Ending-the-neglect-to-attain-the-SDGs--NTD-Roadmap.pdf (accessed on 23 July 2020).
- World Health Organization, 2021. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals. One Health companion document to the neglected tropical diseases road map 2021–2030. Draft for Public Consultation (updated 19 October 2021), World Health Organization, WHO Headquarters, Geneva, 23 pp. draft-for-public-consultation-one-health-companion-document-for-ntd-road-map.pdf (accessed 9 November 2021).
- Zumaquero-Ríos J.L., Sarracent-Pérez J., Rojas-García R., Rojas-Rivero L., Martínez-Tovilla Y., Valero M.A., Mas-Coma S., 2013. Fascioliasis and intestinal parasitoses affecting schoolchildren in Atlixco, Puebla State, Mexico: Epidemiology and treatment with nitazoxanide. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7 (11), e2553 (16 pp.).

XVI. DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL EXCMO. SR.
DON ANTONIO R. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ

Con la Venia

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores

Una cadena de casualidades me trae a este honor: el encargo y la responsabilidad de contestar en nombre de la Real Academia Nacional de Farmacia, de España, al discurso preceptivo de toma de posesión de Santiago Mas Coma.

A nadie entre nosotros se le escapa que la invitación al Profesor a incorporarse a esta Casa, se hizo por mi sugerencia. También, por la presentación que hice como preámbulo a una memorable conferencia por él aquí impartida, todos recuerdan que es parasitólogo de largo alcance. Así es, desde los 24 años de edad ha dedicado los 50 siguientes, con gran éxito nacional e internacional, a la Parasitología Animal, como acertadamente se llamó a la asignatura en Farmacia, cuando heredera de la Materia Farmacéutica Mineral y Animal se creó en 1945.

Dada la feliz circunstancia de que el académico Dr. Sentandreu, durante largos años compañero de claustro en la Facultad de Farmacia de Valencia, había sido uno de los que avaló su presentación, juzgamos que era la persona adecuada a contestar en nombre de la academia. Desafortunadamente, trastornos de salud le impidieron realizarlo, por lo que en mi recayó la tarea de la que evadía. Aquí estoy y lo hago gustoso. Con un aceptable conocimiento de causa ya que como compañero parasitólogo he seguido su excelente carrera y la casualidad también nos ha aproximado en varios momentos de las respectivas vidas curriculares. Entre otras, en el lugar y tiempo de su oposición a Profesor Agregado de Parasitología, a sus 31 años, ante un tribunal de cinco miembros, de cinco universidades distintas, ¡¡qué tiempos!!". Una larga oposición de la que fui huésped y espectador al celebrarse en los locales de nuestro Departamento en Madrid. Situación que con crudeza renovó el recuerdo de la mía, en el mismo escenario, y edad próxima, 10 años antes; Mas Coma también fue el nº 1 de aquel combate de cinco ejercicios.

Me corresponde ahora resumirles su *Curriculum vitae*, y no es tarea fácil. Nace en Barcelona en 1949 y realiza sus estudios de bachillerato, coronados con Premio Extraordinario, en la Escuela Suiza, estudios que van a ahormar su formación lingüística. Además de sus dos lenguas maternas catalán y español, adquirió el alemán al ser la lengua vehicular de su bachiller, más el francés e

inglés como lenguas “extranjeras”. Así, gracias a su capacidad destacada, obtiene la herramienta más útil de su ejercicio profesional y proyección.

Realizó en los siguientes cinco cursos la licenciatura de Ciencias Biológicas, 1972 y la Licenciatura en Farmacia, 1973, alcanzando en ésta el Premio Extraordinario. Atraído al Departamento de Parasitología del Prof. Don Jaime Gállego, de feliz recuerdo, empieza su tesis doctoral estudiando la helmintofauna de los micromamíferos de las Islas Baleares. Se documenta para el trabajo en el Centro de Ecología Animal, Biología Tropical y Mediterránea, de la Universidad de Perpiñán (1974) con su otro mentor, Dr. Jourdane y en el Instituto de Zoología de la Universidad de Múnich (1975) con el Prof. Kahmann (1975) gran especialista en micromamíferos. Lee su tesis doctoral en 1976 en la que describe cuatro nuevas especies.

Esta tesis inicia la primera línea y etapa de su trabajo parasitológico que se prolonga hasta 1997. Describe en este tiempo 20 nuevas especies para la ciencia, creando cuatro géneros.

Tras su brillante oposición, antes mencionada, se incorpora a la Universidad de Valencia. Lo hace, confiesa, para una breve estancia pues está dotada una Agregación de Parasitología en Barcelona a la que podrá optar por simple traslado, pero Valencia, donde al año siguiente obtiene la Cátedra, le atrapó en todos los sentidos: en lo personal, en lo profesional, en lo científico. Allí “lanzó la creación” del Departamento de Parasitología en la Facultad de Farmacia creando, mano de hierro, el equipo de investigación en el cual varios de sus miembros – catedráticos ahora de Universidad - destacan como parasitólogos.

Nominado Experto de la Organización Mundial de la Salud desde 2001 y miembro de su Comité WHO-STAG (grupo consejero estratégico y técnico) 2009-2014, obtiene para su Laboratorio en Valencia las designaciones de “WHO Collaborating Centre on Fascioliasis and Its Snail Vectors” (2011) y de “FAO- United Nations, Reference Centre for Parasitology” (2013); unidades de los que continúa siendo director.

Ha sido llamado al desempeño de cargos en Parasitología y en Medicina Tropical: Presidente de la Sociedad Española de Parasitología (SEP, 2003-2007), Presidente de la European Federation of Parasitologists (EFP, 2004-2012) donde también fue Coordinador General del Parasitic Disease Threat Quick Response Committee (EFP-PDTQRC, 2012-2016), miembro de la Directiva de la World Federation of Parasitologists (WFP, 2006-2014), y Presidente Electo y Presidente de la International Federation for Tropical Medicine (IFTM, 2012-2016 y 2016-2022).

Organizador nato de numerosos encuentros científicos, destaco entre otros, el IX European Multicolloquium of Parasitology (EMOP 9) Valencia 2004, un macro-evento con participación de 110 países y 2100 asistentes, distinguido como el mejor congreso del año en su campo en Europa.

Docente de largo recorrido en universidades españoles, europeas, norteamericanas y sudamericanas, destaca en todo como creador del Master Internacional en Enfermedades Parasitarias Tropicales en 1987.

Investigador también. Sus primeros años los dedica a la ecología y evolución de los helmintos parásitos de micromamíferos. Posteriormente derivó hacia el estudio de enfermedades parasitarias zoonóticas desatendidas en países en vías de desarrollo y de transmisión indirecta por insectos vectores y moluscos hospedadores intermediarios. Ha publicado **430 artículos**, además de libros y artículos en enciclopedias en los campos de: Parasitología, Medicina Tropical, Salud Pública, Ecología, Biología Molecular, Genética y Evolución, de las cuales más de 200 aparecieron en revistas indexadas. Algunas de estas publicaciones han alcanzado el grupo del 1% de artículos más citados en su disciplina a nivel mundial en un año concreto. Con un índice **h = 62** un artículo suyo en "Advances in Parasitology" ha sido hasta ahora el más citado en los 100 años de existencia de la revista. Recientemente, ha sido incluido en el 0,2% de los científicos más influyentes del mundo en los campos de Micología y Parasitología (1a opción), Medicina Tropical (2ª opción) e Investigación Biomédica (3a opción), y en el 0,5% de los científicos más influyentes en el conjunto de todas las disciplinas (Ioannidis et al., 2019, PLoS Biology 17, 8, e3000384).

Asesor de numerosas agencias nacionales e internacionales, así como de varias editoras, su trayectoria ha merecido premios, medallas y distinciones, que no es el caso enumerar ahora.

Todo este relato de éxitos se apoya, en buena parte, en su esposa, la Dra. M^a Dolores BARGUES; farmacéutica, bióloga molecular --, más la colaboración con múltiples equipos de especialistas del mundo entero y la amplia financiación pública y privada lograda a través de 50 proyectos financiados, contratos y acciones concertadas de investigación.

Sus contribuciones multifocales sobre la fasciolosis humana han conducido a que la OMS/WHO haya incluido esta enfermedad entre sus prioridades.

Este trabajo global aquí resumido, se sostiene en dos creaciones bajo su iniciativa: la *Red mundial de colaboración en fasciolosis humana*, y, en el ámbito sudamericano, la *Red permanente de colaboración entre centros* que estudian el control, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas, y sus vectores.

Sobre el discurso

Para el parasitólogo, es divertidísima la primera porción conceptual del discurso, tocando problemas sobrevenidos como el cambio climático y el avance del Sur hacia el Norte de las enfermedades parasitarias y de sus vectores y hospedadores intermediarios, como la vuelta a Europa de *Schistosoma haematobium* (foco de Almería) o de Córcega, en este caso con el escape evolutivo del parásito que persiste hibridando con el esquistosoma local de animales.

Hace, en su discurso el Prof. Mas Coma un informado paso por estos límites de la epidemiología y se centra en las enfermedades desentendidas de transmisión vectorial y aquí incluye, lo que no es habitual en el mundo parasitológico, a las trematodosis humanas, y entre ellas, a la que han sido objeto particular de sus estudios, las fasciolosis ocasionadas por *Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantica*. Sólo por puro practicismo, en mi criterio empobrecedor, por acuerdo de la American Society of Tropical Medicine and Hygiene, seguido por la OMS, se llama vectores a las pobres lymneas hospedadores intermediarios – entre paréntesis – muy probablemente más antiguos para fasciola que los mamíferos herbívoros y omnívoros actuales; posiblemente aquí está también la razón de la alta especificidad del molusco y la baja de los mamíferos; el hígado de muchos mamíferos, el hepatopáncreas sólo de *Galba* y algunos parientes estrechos; con fósiles que se remontan al Jurásico y por ello presentes en los continentes nacidos de Pangea; razón también de la extensión de enfermedades parasitarias como la fasciolosis que está presente en todos los continentes, salvo la Antártida, incrementada por la difusión que con los animales de carga hizo el hombre en caminos como la Ruta de la Seda (durante unos 1500 años) o la que hicieron las expansiones imperiales como la española a América, seguida de la europea a Norteamérica, o la europea – también española – a Oceanía en los últimos 500 años. Por ejemplo, la fasciolosis llegó a América con los mamíferos domésticos de los españoles. Ovejas, vaca, y en menor medida, cabras, cerdos, equinos (caballo, asno, mulos y burdéganos); así explicamos la génesis de la fasciolosis humana en el Altiplano Norte de Bolivia, estudiada en inicio por George V. Hillyer, académico correspondiente extranjero de esta academia, y especialmente por Mas Coma y su grupo de Valencia. Allí durante milenios, en economía de subsistencia que aún perdura, vivió el pueblo de lengua Aymara y a una nómina de plantas acuáticas: variedades de *Totora Schoenoplectus californicus*, planta utilísima con la que se fabrican cestos, embarcaciones, mamparas y un largo etc. ... , que es también comestible y como planta acuática dulceacuícola, lugar preferente ahora donde se enquistan, esperando ser consumidas por el herbívoro de turno, las metacercarias de fasciola. De totora se consumen directamente los brotes, así como tallos y raíces. Los brotes que servían de tentempié a los pastorcillos de

llamas antes de la llegada de los europeos; pastores de ovejas, vacas y cerdos feraces hoy. Con estos animales que enriquecieron sus pobres haciendas, que aportaron leche y carne en nueva abundancia, llegó también *Fasciola hepatica* y – el grupo del Prof. Mas Coma, lo ha comprobado molecularmente –, la misma *Galba truncatula* de la Península ibérica. Ahora, toda esa nómina de plantas acuáticas comestibles, crudas, las totoras autóctonas y en menor medida las uvillas, además de los introducidos berros, portan también metacercarias, y con ellas se infectan personas y animales.

Las zoonosis siempre tienen detrás la mano incorrecta del hombre en la naturaleza. Especialmente las zoonosis, de las que hemos tenido ejemplos recientes como Chicungunha y Zika, de transmisión vectorial por mosquitos hematófagos, o de transmisión directa por contacto, Ébola, o por vía aerógena: las olas de gripe o las olas de las sucesivas estirpes del último coronavirus que aun sufrimos, en esta adaptación mutua parásito hospedador que aceleramos, en nuestro favor, a través de las vacunas.

Resume muy bien el discurso, el conjunto de factores concomitantes, agravantes de las zoonosis: globalización; modificaciones antropogénicas del medio: deforestación, monocultivos, regadíos, desecación de tierras; así como, el cambio climático hacia el calentamiento y el desplazamiento de Sur a Norte antes citado. Y todo este preámbulo conceptual confluye en el enfoque, tarde adoptado también por la OMS (2021) “one health”, que al español debemos traducir como “una sola salud”, abarcando al tiempo el medio ambiente, los animales de compañía y domésticos de producción y el hombre. Como el eje principal del discurso es la fasciolosis, el enfoque de una-sola-salud es muy oportuno. La fasciolosis es una trematodosis y estas enfermedades cumplen al pie de la letra los tres ámbitos a modificar en post de la salud en el control, sino la erradicación de la enfermedad: el medio donde viven y prosperan los hospedadores intermediarios; los reservorios animales, salvajes y domésticos; el hombre y sus hábitos alimentarios. Nada es nuevo para los parasitólogos que venimos manejando estos tres pies de una sola salud; en realidad, este concepto ha venido a dar nombre al trabajo de control de los parasitismos. Ocurre con esto ahora, como lo acontecido el siglo pasado con el nacimiento de la Ecología. Una de sus ramas, la ecología de las comunidades, Sinecología, estudia las simbiosis, comensalismos, parasitismos, infecciones, objetos ya de la Parasitología y Patología infecciosa del hombre y animales domésticos y útiles. Algunos entre nosotros hacíamos de modo activo ambas prácticas: ecología y “one health”. Como bien lo analiza el discurso, se vino a modificar con la colonización en el Altiplano americano dos espacios de una-sola-salud: el medio ambiente donde progresó con éxito inusitado del introducido *Galba truncatula*, y los animales domésticos reservorios. Hasta tal punto, que esta zoonosis clásica, en ausencia de animales domésticos, permanece como antroponosis, con el hombre y sus hábitos alimentarios como único sostén de la enfermedad para la que hay un

único fármaco – *triclabendazol* - eficaz contra los juveniles y adultos de fasciola. Y la resistencia al fármaco está llegando, porque nunca una única barrera detuvo la evolución de las especies; tampoco el más eficaz de los fármacos eficaces. Por ello, abordar el control de la fasciolosis humana en el foco del Altiplano alrededor del Lago Titicaca, tan bien estudiado por el grupo del Dr. Mas Coma, requiere el enfoque una-sola-salud: en el eje humano - educación alimentaria que sólo puede asentarse en la falta de necesidad: si los niños van a la escuela desayunados o los zagales salen así al campo, no tienen necesidad de comer totora dulce, porque no la necesitan y les han enseñado el peligro que conlleva; en el eje del reservorio animal, la evidencia de que los animales rinden más si son tratados y, para frenar la llegada de la resistencia al triclabendazol, usando salicilanilidas como tratamiento; en el eje medio ambiente, intervenciones mínimas, en todo caso favoreciendo los consumidores de moluscos (no cazando las aves, controladoras naturales de moluscos; cuando así se hizo resurgió la fasciolosis).

Los parasitólogos conocen bien que la salud es una y siempre, en mayor o menor medida, suma de saludes. Y lo difícil surge siempre del antropocentrismo de nuestra cultura, desde el Génesis (1. 28 y 29) en que se especifica que todo lo creado se pone al servicio del hombre - para su correcto uso, apostillo.

Como una buena proporción de las enfermedades humanas son zoonóticas, importa siempre que la buscada salud humana vaya acompañada o precedida de la salud animal; y queda, el tercer componente, el medio ambiente. Sí, es cierto que la salud animal descansa en un medio ambiente saludable y la pregunta surge, ¿es también saludable, la salud alcanzada del hombre y sus animales, para el medio? El medio, sometido a nuestras necesidades de salud es con frecuencia el perjudicado. En casos varios, a una-sola-salud le falta una parte, que es y será en el futuro el basamento del edificio. El perjudicado frecuente es el medio y esto forma parte de otra verdad de moda, el ecologismo, el temor al cambio climático, la desconfianza; embriones de un futuro diferente - algo, como siempre, intuído y que será distinto. Y será para otros.

Y llega aquí el fin de mi contestación. Reitero a la Junta de Gobierno mi agradecimiento por hacerlo en nombre de la academia. Entra un número uno de su especialidad en Europa, en plena madurez. Debemos felicitarnos todos por esta incorporación. Te deseo, querido ahora doblemente colega, una larga y fructífera vida al servicio de esta corporación. Recibe nuestra fraternal bienvenida a esta tu Casa.

He dicho.