



## DETERMINANTES DE LA ENFERMEDAD DEPENDIENTES DEL HOSPEDADOR.

Ante una alerta sanitaria es prioritario conocer la población en riesgo (grupos de riesgo), con el objetivo de tomar las medidas de prevención y control oportunas. Mientras que en medicina humana existe una sola especie de interés, el amplio abanico de especies de interés en medicina veterinaria complica este objetivo. Además de los determinantes que dependen del hospedador, hay que considerar la idiosincrasia individual (o factor individuo), que permite que algunos individuos permanezcan sanos en colectivos gravemente afectados por una epidemia, o que haya un gradiente biológico de gravedad de los síntomas, en concordancia con el 5º postulado de Evans.

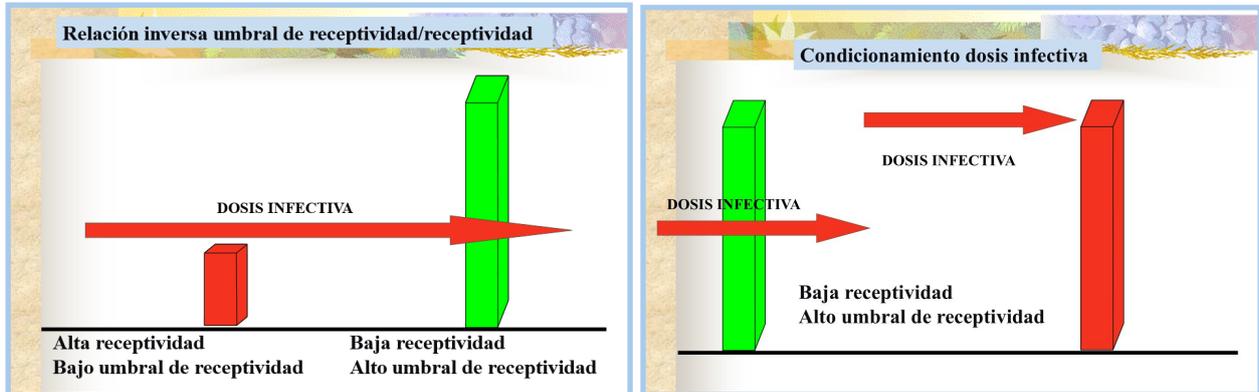
Algunas enfermedades se denominan genéticas, por su fuerte dependencia del genotipo del hospedador, y especialmente las asociadas a genes aberrantes. La influencia de estos genes aberrantes puede ser suficiente para determinar la enfermedad (hemofilia A y B en perros) o formar parte de un complejo multifactorial (p.ej. oncogenes), en el que se integran otros factores. Por otra parte, teniendo en cuenta que la mayoría de los agentes patógenos interactúan con estructuras del hospedador para desarrollar el proceso infeccioso (penetración, fijación y multiplicación) algunos genéticos ironizan con el extremo de que todas las enfermedades infectocontagiosas son enfermedades genéticas, al ser potencialmente susceptibles de controlar mediante modificaciones genéticas, especialmente en los hospedadores. Con relación a las enfermedades genéticas se consideran tres categorías de alteraciones: cromosómicas, mendelianas (hereditarias) y multifactoriales. Los dos primeros casos se consideran enfermedades mayoritariamente genéticas, mientras que el tercer caso representa enfermedades de carácter multifactorial en las que uno de los factores es de tipo genético. Para complicar más el modelo de este tipo de enfermedades, algunas alteraciones genéticas obedecen a un efecto acumulativo (habitualmente aditivo) de varios genes en diferentes regiones cromosómicas (*loci*) por lo que se habla de herencia poligénica. En estos modelos multifactoriales la propensión a la enfermedad aumentará con relación al número y la combinación de genes implicados, así como los factores ambientales asociados. El valor umbral de predisposición a la enfermedad establecerá el límite a partir del cual aparece la enfermedad (Thrusfield, 2007).

Los principales factores intrínsecos dependientes del hospedador son la especie, la raza, el sexo y la edad. Para valorar correctamente la importancia de estos factores tenemos que evitar sesgos (errores sistemáticos). Siempre debemos valorarlos utilizando indicadores sanitarios (prevalencia o incidencia) relacionados con la población susceptible, lo que permite establecer relaciones de riesgo (probabilidad) de la presentación de la enfermedad. Por ejemplo, si en un estudio el 60% de todos los casos de mamitis se presentaran en cabras de 3 a 5 años no deberíamos concluir que a esas edades haya mayor riesgo de mamitis, sin conocer la distribución de edades de las hembras en producción lechera en esa población.

### RECEPTIVIDAD

Un hospedador es receptivo a un agente patógeno cuando puede infectarse, con independencia de que enferme o no. La receptividad tiene carácter cualitativo y los hospedadores son, o no, receptivos por razones genéticas a un determinado agente. Sin embargo, los hospedadores receptivos no lo son en todas las circunstancias, existiendo un gradiente cuantitativo en función del umbral de receptividad y la dosis infectiva. Así, para que un hospedador receptivo se comporte como tal, el patógeno debe superar un umbral de receptividad, también actúa la dosis infectiva del agente. Un hospedador muy receptivo (umbral de receptividad bajo), quedará infectado con una dosis infectiva que podría no ser suficiente para infectar a un hospedador con receptividad baja (umbral de receptividad elevado). Sin embargo, ante dosis infectivas altas, incluso hospedadores con baja receptividad serían infectados.

Por otra parte, el umbral de receptividad no es una condición fija, sino que existen factores modificadores de la inmunidad como los relacionados con la alimentación, el manejo, la higiene o las condiciones fisiológicas (preñez, lactación, etc.) o inmunitarias (estrés), entre otras, por lo que al cambiar las condiciones puede modificarse el umbral de receptividad. Al margen de estos cambios menores sobre la receptividad, la mayoría de los factores dependientes del hospedador modifican más la sensibilidad que la receptividad, pues ésta última es más dependiente de las características genéticas del hospedador (especie, y en menor medida raza).



## SENSIBILIDAD O SUSCEPTIBILIDAD

Es la capacidad que tiene un hospedador para desarrollar la enfermedad (clínica o subclínica) después de haber sido infectado por un agente patógeno (o expuesto, en el caso de las enfermedades no infectocontagiosas). Así, diferenciaremos hospedadores:

- \* Refractarios (no receptivos): no son infectados por el agente, lo que no los excluye de participar en la transmisión de la enfermedad (de forma similar a los vectores mecánicos).
- \* Receptivos, pero no sensibles: son infectados por el agente, pero no padecen la enfermedad. Tienen un papel importante en la transmisión de la enfermedad al ser portadores inaparentes de la infección.
- \* Sensibles: son hospedadores que se infectan (receptivos) y que sufren la enfermedad (clínica o subclínicamente).

La sensibilidad y la receptividad deben ser definidas a nivel de especie (o de raza) y no individualmente, pues los individuos de una especie (o raza) receptiva a una infección, pueden presentar amplias variaciones en su sensibilidad a una determinada enfermedad, como consecuencia de la idiosincrasia individual, dentro de un gradiente biológico. En ocasiones los patrones de sensibilidad cambian ya sea por adaptaciones del hospedador, evolución del agente o de ambos, sin olvidar que el medio ambiente puede tener efectos también sobre el agente o el hospedador.

Por otra parte, los patrones de sensibilidad se han visto modificados con el avance del conocimiento. Por ejemplo, desde los pasados años 60 se consideró la resistencia de las zarigüeyas a la infección rábica. Las razones de esta falsa creencia radicaban en su baja temperatura corporal (34.4-36.1 °C) y a la escasa posibilidad que tienen estos pequeños animales (36 cm) de sobrevivir a un ataque de un carnívoro portador de rabia, pero estudios recientes alertaban del riesgo de las zarigüeyas a infectarse y poder actuar como transmisores a humanos del virus rábico (Diana et al., 2015). Tras la detección de clínica paralítica e infección rábica en una zarigüeya en Brasil, junto con una seroprevalencia de rabia en zarigüeyas del 1,6% en un entorno urbano, se activaron las alertas de salud pública. En la actualidad la rabia urbana en Brasil ya no está mantenida por carnívoros domésticos tras el éxito de la vacunación, sino por murciélagos frugívoros e insectívoros, reservorios del virus rábico en los centros

urbanos de América del Sur, con los que las zarigüeyas comparten hábitat. Así, la distribución espacial reveló una superposición en los hábitats entre los murciélagos y las zarigüeyas con rabia positiva en áreas urbanas (Ferreira-Machado et al., 2023).

## **INMUNIDAD INDIVIDUAL Y COLECTIVA**

Además del agente causal, en la evolución de una enfermedad interviene la inmunidad de los individuos y la estructura y dinámica de la población. Los individuos receptivos pueden frenar la infección, o la enfermedad, mediante la inmunidad. La inmunidad innata se debe a la pertenencia a una especie o raza no receptiva, mientras que la inmunidad adquirida se consigue de forma activa (contacto previo con el agente) o pasiva (maternal a través de la placenta o del calostro). Ambas pueden adquirirse de forma artificial (vacunas, sueroterapia, encalostamiento artificial, etc.).

Se suelen establecer tres niveles de inmunidad individual (alta, moderada y baja), lo que se corresponde con la evolución de la infección y la aparición de enfermedad. Las diferencias individuales en la inmunidad explican las variaciones en la sensibilidad de animales del mismo lote sometidos al mismo manejo y condiciones ambientales, por lo que unos desarrollaran la enfermedad clínica y otros no.

Similarmente a la inmunidad individual, la inmunidad colectiva, de rebaño o de grupo determina que un agente pueda, o no, mantenerse en el colectivo, y es el tipo de inmunidad que interesa para combatir la enfermedad. Esta inmunidad colectiva es la capacidad de las poblaciones para resistir la infección, o para minimizar la extensión y el efecto de la enfermedad.

La inmunidad colectiva se relaciona con la tasa básica de reproducción ( $R_0$ ) y se cuantifica mediante la Proporción Crítica de Vacunados ( $P_c = 1 - 1/R_0$ , ver tema de determinantes del agente) y está condicionada por:

\* El número de individuos resistentes del grupo, que depende de las altas y bajas de la población (nacimientos, muertes, eliminaciones), así como también de exposiciones previas de la población al agente.

\* La frecuencia (“tasa”) de contacto, que depende de las instalaciones, condiciones de estabulación, manejo y conducta de los animales, entre otros. Si la tasa de contacto es baja o hay muchos animales resistentes en la población, no se difundirán la mayoría de los agentes infecciosos, incluso pueden extinguirse. Por el contrario, si la tasa de contacto es alta o hay pocos animales resistentes, el agente infeccioso se difundirá con mayor facilidad.

\* La magnitud y duración de la inmunidad individual.

En los primeros años de la pandemia de Covid-19, el umbral para considerar la inmunidad de rebaño se estableció entre el 60–70% de la población, bien a través de inmunidad natural (exposición al virus) o artificial (vacunación). Sin embargo algunos científicos consideraron que sería improbable alcanzar esa protección y entre los factores aludidos destacaron la incapacidad de las vacunas de evitar la infección, la desigualdad de la distribución de las vacunas en diferentes países, el inicial desconocimiento sobre la duración de la inmunidad en los expuestos, el rechazo a las vacunas por cierto sector de la población, la aparición de nuevas variantes, el retraso en el inicio de las vacunaciones a la población infantil y el cambio de comportamiento en las poblaciones inmunizadas, que incrementan actitudes de riesgo en sus rutinas tras la vacunación (Aschwanden, C., 2021).

## DETERMINANTES DE LA ENFERMEDAD DEPENDIENTES DEL HOSPEDADOR

### Especie y raza

La epidemiología de enfermedades que tienen diferentes hospedadores se complica al afectarse de forma diferente las distintas especies (o razas). Ante la aparición de un brote será necesario describir cuales se afectan, en qué proporción, con qué intensidad y cuáles son las manifestaciones clínicas en los individuos de las especies afectadas, para orientar el diagnóstico (p.ej., ante una sospecha de fiebre aftosa, los équidos permanecerán sanos mientras enfermarán los rumiantes y cerdos que pudiera haber en la granja). Clásicamente, los hallazgos encontrados en el ganado ovino se han extendido al caprino (“pequeños rumiantes”) lo que ha generado errores ancestrales, como asumir la similitud fisiológica de sus glándulas mamarias, cuando funcionan con mecanismos secretores muy diferentes (fundamentalmente merocrino en ovino y apocrino en caprino, respectivamente). Además, hay que considerar la diversidad racial dentro de la misma especie, que nos puede condicionar diferentes estratos de sensibilidad a una misma enfermedad (p.ej. las razas cárnicas del ganado vacuno tienen una mayor sensibilidad a los procesos respiratorios).

Las razones de la receptividad ligada a la especie se comprenden por las diferencias genéticas que condicionan la fijación de los patógenos (especialmente virus) a determinados receptores propios de la especie. Sin embargo, no todas las razones de variabilidad de la sensibilidad ligada a la especie están explicadas, aunque se sabe que los mecanismos inmunes contra los agentes infecciosos desarrollan un papel fundamental. Por ejemplo, los humanos no son habitualmente sensibles a la infección por *Babesia* spp., pero las personas esplenectomizadas pueden sufrir la enfermedad.

La historia está repleta de anécdotas relativas a la aparición de nuevas enfermedades al introducir especies, o razas, alóctonas en un nuevo ecosistema. La adaptación ancestral al ecosistema permitió a las especies y razas autóctonas adaptarse a los patógenos propios del entorno, permaneciendo sanos (receptivos, pero no sensibles), mientras que las especies o razas importadas enferman, a veces con alarmante mortalidad (p.ej. las pestes africanas -equina o porcina-). Esta variación genética adaptativa tiene un elevado potencial y debe conocerse, y aprovecharse, antes de importar razas alóctonas con menor capacidad adaptativa al entorno. Igualmente, la conservación de las razas autóctonas, al margen de cuestiones culturales y de aprovechamiento de los recursos de forma eficiente, tiene importancia por la conservación de genes que podrían explicar en el futuro, entre otros, patrones desconocidos de resistencia a las enfermedades, por lo que tenemos la obligación de conservar las razas autóctonas al ser parte de nuestro patrimonio genético.

La raza también puede ser una variable confusora al estar asociada a una aptitud concreta (p.ej. láctea de alto rendimiento) y por lo tanto a un estrés productivo que determina un mayor riesgo de enfermedad, lo que debe siempre considerarse en los estudios epidemiológicos, diferenciando los determinantes genéticos y los asociados a las condiciones de explotación. De forma análoga, las razas poco cosmopolitas pueden indicar, a priori, un menor riesgo de determinadas enfermedades, circunstancia que no se mantiene cuando son explotadas en otras condiciones.

Genética y enfermedad colectiva. Los especialistas en genética animal han desarrollado métodos analíticos especializados para la identificación de la heredabilidad de los caracteres de producción continua. Estas técnicas se han modificado para estudiar la heredabilidad de caracteres discretos tales como presencia o ausencia de enfermedad.

La genética de las poblaciones está muy condicionada por recogida y análisis de datos a partir de estudios observacionales. En los esquemas de selección de algunas razas se han incorporado, por error, factores hereditarios, como los ligados a la conformación anatómica, que pueden influir en la aparición de enfermedades: aplomos (problemas podales), conformación mamaria (mamitis), estructura del

canal pélvico (distocias). Incluso en programas de mejora genética a gran escala basados en la selección de los reproductores y la aplicación de inseminación artificial, se han cometido errores al incorporar enfermedades de componente genético. Entre ellas, las enfermedades lentas como las producidas por lentivirus o priones resultan más difíciles de controlar al tardar tiempo en evidenciar sus consecuencias. En la actualidad los esquemas de mejora genética están asistidos por programas de la detección de portadores de ciertas enfermedades y en ocasiones estos programas tienen carácter oficial, como el programa nacional de selección genética para la resistencia a las encefalopatías espongiiformes transmisibles en ovino (Real Decreto 21/2013). Cuando los programas de mejora genética se basan en parámetros productivos específicos (ej., producción y calidad de la leche mediante controles oficiales lecheros) las enfermedades que afectan específicamente los órganos responsables (ej., enfermedades de la glándula mamaria) puede inducir a errores cuando se aplican los mismos criterios en zonas con diferentes prevalencias de estos procesos (ej.: agalaxia contagiosa de los pequeños rumiantes, mamitis clínicas o subclínicas). En ese sentido, también habrá que valorar la existencia de factores que pudieran modificar el parámetro a valorar (ej., granjas con lactancia natural o artificial).

La resistencia genética a las enfermedades infectocontagiosas resulta de gran interés. Se han conseguido estirpes resistentes a ciertas enfermedades y se sugiere que la heredabilidad de los componentes genéticos asociados a las enfermedades permitiría disminuir su tasa de incidencia mediante la selección de los reproductores. La biología molecular abre un interesante, e incierto, panorama con la producción de animales genéticamente resistentes a ciertas enfermedades.

### **Edad**

El mayor riesgo a padecer algunas enfermedades muestra una clara asociación con la edad, por lo que ésta es una de las variables universales que siempre se estudian. En general, el mayor riesgo se asocia con las edades tempranas, bien por la ausencia de inmunidad, bien por la baja resistencia del hospedador y sus dificultades para adaptarse a los cambios ambientales y en ocasiones causan estragos en las salas de lactancia de ciertas explotaciones (p.ej. diarreas neonatales). Asimismo, los individuos viejos tienen mayor riesgo de enfermedades crónicas, tumoraciones, etc. No obstante, en las explotaciones de renta los individuos suelen ser eliminados (“desviejados”) cuando su rendimiento productivo supera su coste de mantenimiento, por lo que las pirámides poblacionales están truncadas en altura. Por ello, pueden contabilizarse determinadas enfermedades en menor proporción, lo que no ocurre en animales de compañía. Las particularidades epidemiológicas relacionadas con la edad definen a muchas enfermedades, por lo que una adecuada descripción de la edad de las poblaciones afectadas puede ser muy útil al inicio de un brote, orientando el diagnóstico de la enfermedad. Así, por ejemplo, la enfermedad de *Aujeszky* determinará una clínica diferente dependiendo de la edad de los cerdos afectados, la enfermedad vírica hemorrágica del conejo no afecta a los gazapos de menos de 8-10 semanas, y los tumores testiculares, se presentan más frecuentemente en perros de más de 8 años.

La mayor frecuencia de enfermedad en jóvenes y viejos genera una representación gráfica de la frecuencia de enfermedad, en función de la edad, curvilínea o en forma de U. En ocasiones no es fácil desligar la edad de otros factores (ambientales, de manejo, ...), que también influyen en la enfermedad, pudiendo el riesgo de enfermar asociarse a la edad, a los factores ambientales ligados a la misma, o al efecto conjunto de ambos. Así, el destete es un momento crítico para los lactantes, pero puede agravarse ante un destete precoz, malas condiciones ambientales, hacinamiento, falta de higiene, alimento inadecuado, incorrecta inmunidad pasiva por inadecuada inmunización de las madres o fallos en el encalostamiento, etc.

### **Sexo**

Algunas enfermedades están relacionadas con el sexo de los animales, apareciendo con más frecuencia (o en exclusiva) en uno o en otro sexo y pueden ser atribuidas a diferentes determinantes, por lo que es

una de las variables universales a considerar. La asociación del sexo con la enfermedad puede tener diferentes fundamentos:

### Genéticos

La herencia ligada al sexo ocurre cuando los genes responsables de la enfermedad se localizan en un cromosoma. Por ejemplo, la hemofilia canina (o humana) A y B se hereda de forma recesiva con el cromosoma X, siendo predominante en machos.

La herencia limitada por el sexo se produce cuando la enfermedad sólo puede expresarse en un sexo (p.ej. abortos, orquitis infecciosas, etc.).

La herencia influenciada por el sexo permite que el umbral para la expresión de una característica (modelo genético multifactorial ya comentado) sea menor en un sexo que en el otro.

### Hormonales

Algunas hormonas pueden favorecer la aparición de ciertos tumores, que serán más frecuentes en machos o hembras. Así, por ejemplo, las perras tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* que los perros.

### Aptitud

Las hembras de aptitud láctea sufren un mayor desgaste como consecuencia de gestaciones repetidas o lactaciones prolongadas que los machos de la misma explotación, mostrando mayor sensibilidad a enfermedades crónicas (tuberculosis, paratuberculosis, etc.).

### Sociales y etológicos

Los machos tienen un comportamiento más territorial y agresivo, por lo que están más expuestos a enfermedades transmitidas por mordeduras o arañazos, como ocurre con la rabia en perros y gatos, la inmunodeficiencia felina, etc. Por otra parte, diferencias en la capacidad para la carrera u otras aptitudes de trabajo pueden diferir entre los sexos, dando lugar a que unos u otros se encuentren más expuestos a lesiones.

Aunque muchas enfermedades se asocian al sexo, están en realidad asociadas con otros determinantes por lo que entramos en el terreno de las variables confusoras. P.ej. en regiones productoras de leche, los terneros machos acusan mayor mortalidad que las hembras en algunas explotaciones lecheras, siendo el manejo la variable explicativa pues, mientras que las hembras se les cuida mejor más al formar parte de la reposición del rebaño, a los machos, destinados mayoritariamente a un cebadero externo a la granja, pueden tener peores condiciones de manejo.

## **OTROS DETERMINANTES DEL HOSPEDADOR**

### Tamaño, peso y conformación

Aunque el tamaño y conformación están ligados a la raza, la edad y el sexo, son determinantes propios de enfermedad. Así los animales más pesados tendrán más riesgo de padecer lesiones articulares y podales. Igualmente, una inadecuada conformación de aplomos contribuye a la presencia de laminitis en ganado vacuno.

## Color de la capa

Los animales de piel clara tienen un mayor riesgo de melanomas y otras alteraciones dérmicas, especialmente fotosensibilizaciones. Como ejemplo llamativo de la diferencia entre capas podemos comentar la fotosensibilización secundaria o hematógena, que determina cuadros graves en las ovejas de raza latxa variedad “cara rubia”, pero no en la variedad “cara negra”. Este es un proceso que afecta a los rumiantes que consumen forraje contaminado con las esporas de un hongo (*Pithomyces chartarum* –hongo de la pradera), cuya micotoxina (esporodesmina A) determina alteraciones hepáticas. Estas alteraciones hepáticas impiden la excreción de filoeitrina, metabolito de la clorofila de actividad fotodinámica, que al interactuar con los rayos ultravioleta provoca lesiones en las áreas expuestas a la luz, además de otras alteraciones como rinopatías obstructivas (Aguado et al., 2022). Estas lesiones cutáneas sólo se producen en los ovinos de raza latxa variedad cara rubia, pero no en las de la variedad cara negra que han estado expuestas a las mismas condiciones, ya que la melatonina actúa como factor protector y evita la fotosensibilización.

## **Referencias**

- Aguado, C., Bertrán, H., del Olmo, L., Pomar, M., Quílez, P.J., Vilellas, S., Garcíandía, A., Rivas, A., Castells, E., 2022. Rinopatía obstructiva asociada al consumo de pasto contaminado con *Pithomyces chartarum*. Mundo ganadero Sep-Nov: 20-23.
- Aschwanden, C., 2021. Five reasons why COVID herd immunity is probably impossible. Nature 591, 520–522. doi:10.1038/d41586-021-00728-2.
- Diana, N., Mitchell, K. & Feldman, K. 2015. Shedding light on rabies in opossums. JAVMA-Journal Of The American Veterinary Medical Association, 247, 1229-1229.
- Ferreira-Machado, E., Conselheiro, J. A., Bernardes Da Silva, B. E., Matsumoto, P. S. S., Castagna, C. L., Nitsche, A., De Lima, C. S., Presotto, D., Nunes Da Silva, M. C. R., Ervedosa, T. B., Navas-Suárez, P. E., De Jesus, Í. P., De Carvalho, J., Ressio, R. A., Dos Santos Cirqueira, C., Barone, G. T., Del Castillo Saad, L., Brandão, P. E., Catão-Dias, J. L., Guerra, J. M. & De Azevedo Fernandes, N. C. C. 2023. Naturally Acquired Rabies in White-Eared Opossum, Brazil. Emerging Infectious Disease journal, 29, 2541.
- Real Decreto 21/2013, de 18 de enero, por el que se establece el programa nacional de selección genética para la resistencia a las encefalopatías espongiiformes transmisibles en ovino. BOE 33: 11037. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/01/18/2>.
- Thrusfield, M. Determinants of disease. Chapter 5. Págs. 75-97. En: Veterinary Epidemiology. Ed. Blackwell Science. Oxford. 2007.
- Toma, B., Dufour, M., Sanaa, J., Bénet, P., Ellis, F., Mouto, Loazà, A. Épidémiologie appliquée á la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures. Association pour l'étude de l'épidémiologie des maladies animales. Maisons-Alfort. 1996.
- Yus, E., Sanjuán, M.L., Corrales, J.C. Factores determinante de la enfermedad dependientes del hospedador. Capítulo 7. Págs. 67-78. En “Epidemiología Veterinaria”, Contreras, A., Sánchez, A., y Corrales, J.C. Eds. Diego Marín Librero. Murcia. 2004.