

Diagnóstico: extraña dolencia antes de Poe

Aquellos animales extraños, oscuros, chillones, amenazantes, se movían desde hacía días de forma convulsa, caóticamente, parecieran enfermos, afectados por un grave padecimiento de origen desconocido. En ocasiones se laceraban unos a otros, mientras giraban en círculo de manera desordenada, aunque siguiendo un mismo patrón que se repetía sin solución de continuidad, abrazados por un cielo plomizo y elevadas temperaturas que provocaban exceso de sudoración, un ambiente que nunca anunciaba lluvia y contribuía a que las aves –agotadas- cayeran desplomadas, para acabar muriendo agonizantes en medio de estertóreas transformaciones morfológicas, a los pies de los habitantes de la ciudad que, al observar la escena, corrían despavoridos.

Dicen que sus aterradores sonidos (graznidos) eran escuchados más allá de los lindes del entorno, de la urbe victoriosa, arcillosa, opulenta, lasciva y festiva, incluso se oían en las lejanas colinas, en los jardines fragantes suspendidos desde rocas abruptas, en las fronteras, en los valles desérticos. Sin embargo, aquellos sonidos que emitían, en ocasiones a duras penas, no eran los habituales en ellos, los que llevaban a cabo –alegres y vivarachos- en actividades vinculadas a su ciclo biológico, en especial en época de cortejo. Ahora todo era distinto. Por eso, los habitantes del enclave se mostraban sorprendidos, diríase temerosos, ante actitudes tan poco frecuentes en seres que les eran familiares, que nunca les causaban fobias, muy al contrario, se hallaban habituados a observarlos próximos a sus casas, sus graneros, los juegos de sus hijos, los almacenes de provisiones, permanentemente ufanos, altaneros, vehementes, entusiastas...sin miedo a tanta cercanía. Acostumbrados a recibir nuevas después de que un suceso ocurriera sin motivo aparente, los lugareños susurraban -por las noches, a la luz de las antorchas- que algo se disponía a acontecer, pronto, de inmediato, pues comentaban de continuo que se percibían rumores de cautelosos y secretos movimientos de tropas en permanente vigilia, rápidas huidas de soldadesca, incremento del abastecimiento cotidiano, cierre fulminante de tabernas, recluyendo niñas casaderas, reclutando jóvenes imberbes... todos moviéndose al unísono en un enigmático baile de posicionamientos, a la búsqueda de protección, guarida, salvoconducto o refugio ante lo que podría ocurrir. Absortos se hallaban un día, mirando el cielo, observando los misteriosos pájaros, cuando de repente llegó la noticia esperada en las últimas semanas, y no por ello menos temida, un mensaje que –de manera lacónica y antes de que el hecho hubiera sucedido realmente- anunció un emisario enjuto y cansado, en un rincón de la plaza pública, y ... cundió el pánico en toda la comarca.

Epílogo- Durante el verano de 1999, caían muertos desde el cielo de Nueva York, como si de un aterrador cuento de *Edgar Allan Poe* se tratase, numerosos córvidos (cuervos, ver figura 1), provocando gran estupor entre los viandantes. Al mismo

tiempo se producía una excesiva mortandad de aves -de todo tipo- en el zoológico del barrio del Bronx.



En esos días, expertos en enfermedades infecciosas del distrito de Queens, en dicha urbe, comunicaban algunos enigmáticos casos de encefalopatías en humanos (cincuenta y nueve pacientes entre agosto y septiembre de 1999), que aumentaron progresivamente hasta llegar a sesenta y dos, de los que siete fallecieron (12%). La dolencia se había originado por una infección inusual, conocida como *fiebre del Nilo Occidental*, provocada por un virus de la familia Flaviviridae (género *Flavivirus*) que había sido aislado -por primera vez- en un paciente febril en Uganda, allá por el año 1937 (Smithburn *et al.*, 1940).

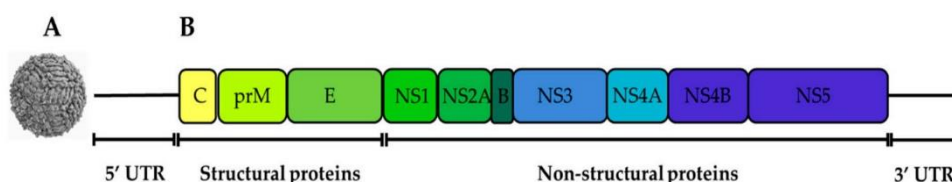
De hecho, entre los años 2002 y 2003, el número de infectados por dicho patógeno llegó a superar las dos mil personas afectadas cada año, catalogándose como serios brotes epidémicos en los que murieron 276 y 243 personas respectivamente. Todo ello coincidía, como hemos señalado, con una epizootia entre aves, que provocó una alta mortandad en la ciudad de Nueva York y sus alrededores (Komar *et al.*, 2001) que, en principio, no se relacionó con la epidemia humana.

Recordemos que la introducción del *West Nile Virus* (virus del Nilo Occidental, a partir de ahora citado en el texto con las siglas WNV) en América del Norte fue seguida por su propagación progresiva en Estados Unidos (Bialosuknia *et al.*, 2019). De hecho, durante el verano del año 2000, se produjeron veintiún casos de la enfermedad en condados del noreste y, al año siguiente, ya la cifra se elevaba a sesenta y seis. Además de las dolencias en avifauna y humanos, hubo un número sustancial de casos en equinos, patrón que también se había observado en otras partes del mundo. Grandes epizootias, particularmente entre caballos, se habían detectado en Italia, durante los años 1998 y 1999 y, en Francia, en el año 2000. En el verano de 2002, sin embargo, el

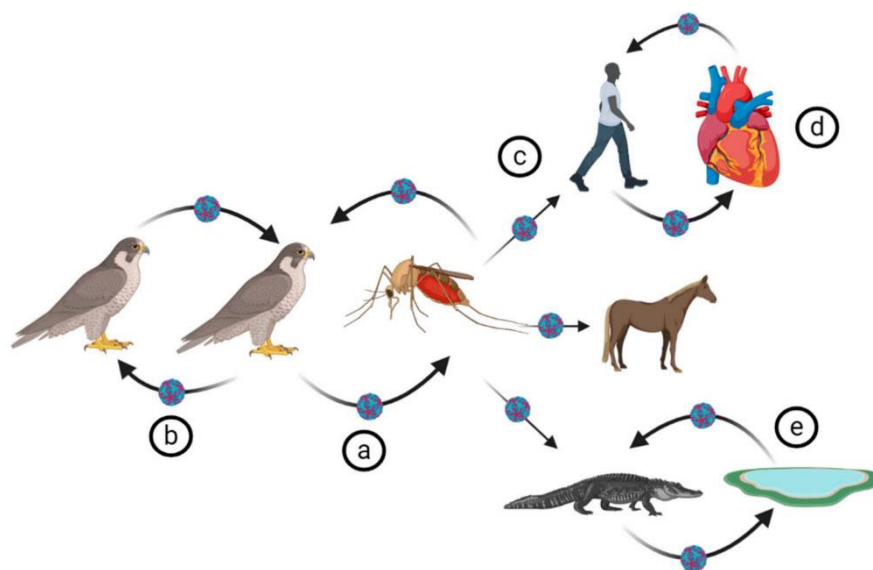
número de casos del WNV en América del Norte no tenía precedentes, era altísimo. Se trataba del mayor brote de meningoencefalitis jamás registrado y documentado en dicha zona de ese hemisferio (Brinton, 2002). Luisiana, Mississippi, el área de Chicago, incluso California, se vieron particularmente afectadas por gran número de casos. Se han confirmado unos 51.747 casos (con 2.381 muertes) en Estados Unidos entre los años 1999 y 2019 (Hadfield *et al.*, 2019; Nash *et al.*, 2001; Pierson & Diamond, 2020).

Según Retana-Salazar *et al.* (2017), el WNV es el agente etiológico de una de las enfermedades virales más extendida (con registro de casos a nivel mundial, salvo en la Antártida) (Kuno *et al.*, 1998; Mukhopadhyay *et al.*, 2005; Habarugira *et al.*, 2020; Pierson & Diamond, 2020). Según Habarugira *et al.* (2029), aunque la patogénesis del WNV ha sido ampliamente investigada en hospedadores naturales y modelos animales (incluyendo roedores, lagomorfos, pájaros y reptiles), la mayoría de las hipótesis propuestas necesitan aún de nuevos estudios (Suen *et al.*, 2015).

Collao *et al.* (2015), explican que la familia Flaviviridae a la que pertenece este patógeno, junto a otras familias y géneros, forman parte de los virus transmitidos por artrópodos, conocidos familiarmente como *arbovirus*. Morfológicamente icosaédricos, envueltos, de tamaño pequeño (40-60 nm), el WNV posee un ARN monocatenario de polaridad positiva que codifica una única poliproteína, que da lugar a tres proteínas estructurales (C, prM y E) y siete no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) que juegan un papel fundamental en la replicación del genoma. Ver figura 2.



Según Simmonds *et al.* (2017), la familia a la que pertenece este virus, Flaviviridae (del latín *flavus*= *amarillo, dorado*), engloba virus ARN (cuyos genomas contienen de 9.000 a 13.000 bases), e incluye cuatro géneros y 89 especies (según ICTV, Comité Internacional de Taxonomía de virus, datos del año 2019; Simmonds *et al.*, 2017). El género *Flavivirus* se hospeda en mosquitos y garrapatas que luego pasan a aves (orden de los Paseriformes preferentemente) y algunos mamíferos como hospedadores primarios, provocándoles variadas infecciones, desde asintomáticas a severas, también fiebres hemorrágicas graves e incluso enfermedades neurológicas (ver figura 3).



Esta familia vírica es causante de numerosas dolencias, no solo el virus del Nilo Occidental, también fiebre amarilla, dengue o encefalitis japonesa... provocando unos 400 millones de personas afectadas cada año. Según ICTV (2019), aunque incluidos en un supergrupo II de virus ARN, los virus de la familia Flaviviridae, presentan estructura del virión y otros aspectos observados distintos y no parecen homólogos a los del grupo.

De amplia distribución a nivel mundial, algunos virus se hallan restringidos a áreas epidémicas o endémicas específicas del Planeta. Por ejemplo, *el virus de la fiebre amarilla* a regiones tropicales y subtropicales de África y Sudamérica; *el virus del dengue* a áreas tropicales de Asia, Oceanía, África, Australia y América; *el virus de la encefalitis japonesa* al Sudeste asiático (Mackenzie *et al.*, 2004; Melian *et al.*, 2010); o *el virus de la encefalitis de las garrapatas* a Europa y Norte de Asia.

Curiosamente, aunque las epidemias de mayor magnitud del WNV se han producido en Estados Unidos (Turell *et al.*, 2001) (documentadas oficialmente a partir del año 1999), son destacables algunas anteriores, como la ocurrida en Israel (Orsham *et al.*, 2008; Lustig *et al.*, 2019), partes de Europa, África, India y Rumanía, o las de distribución en el Medio Oriente o Asia. Kain & Bolker (2019) han señalado que el virus del Nilo Occidental ha provocado numerosos brotes desde 1937, cuando se aisló por primera vez en Uganda, en enclaves que se encuentran –además– a lo largo de las principales rutas de las aves migratorias. Precisamente, Prosser & Nagel (2014) han establecido que unos cincuenta millones de individuos, de los centenares (200-400) de billones de aves existentes, realizan migraciones, es decir, se desplazan miles de kilómetros cada año. Según Altizer *et al.* (2011), estas migraciones de animales (donde se incluyen, principalmente, aves) son importantes vías de contagios de patógenos zoonóticos para humanos (Battisti *et al.*, 2020). No obstante, aunque dichas migraciones facilitan contagios, recientes investigaciones ponen de manifiesto que pueden tener un efecto equilibrante, al permitir escapar a los animales de lugares contagiados y reduciendo los niveles de infección, puesto que los organismos que se

hallan enfermos no migran exitosamente, facilitando por lo general una evolución hacia patógenos menos virulentos (Dusek *et al.*, 2009). Y es que las aves contribuyen a la propagación de enfermedades infecciosas emergentes (las conocidas como *EID*, siglas en inglés de *Emerging Infectious Diseases*, 75% de las cuales son zoonóticas) de forma análoga a los humanos que viajan o se desplazan en aglomeraciones en los diversos medios de transporte. Por ejemplo, desde su introducción en América (Kilpatrick, 2007; 2011), el WNV ha sido contraído por casi dos millones de seres humanos, y aunque estudios recientes han demostrado que las aves paseriformes migratorias son importantes vehículos de su dispersión (Dusek *et al.*, 2009; Owen *et al.*, 2006) e introducción en nuevas regiones (Rappole *et al.*, 2000), no está perfectamente clarificado si las aves migratorias provocaron la introducción del virus en América del Norte (Rappole & Hubálek, 2003; Reed *et al.*, 2003). Recordemos que, una vez establecidas en América del Norte, las especies neotropicales que migran entre América del Norte, el Caribe y América Central y del Sur parecen presentar un mecanismo potencial para la dispersión del virus en estas regiones.

Según Swaddle & Calos (2008), modelos recientes sobre enfermedades infecciosas ilustran un conjunto de mecanismos que pueden dar lugar a una menor incidencia de ciertas enfermedades en zonas con mayor diversidad de hospedadores: lo que se conoce como *efecto dilución*. Los autores estudian en su trabajo (Swaddle & Calos, op. cit) si dicho *efecto de dilución* puede observarse en la relación entre la incidencia de la infección por el virus del Nilo Occidental y la diversidad de aves (huéspedes), en concreto al este de los Estados Unidos, construyendo un novedoso análisis de contrastes geoespaciales que compara las diferencias en la diversidad aviar de condados colindantes en Estados Unidos. Teniendo en cuenta el clima, la variación regional del tipo de mosquito vector, la urbanización y factores socioeconómicos humanos, encuentran una menor incidencia del WNV en aquellos enclaves con mayor diversidad aviar. Estas sólidas relaciones enfermedad-diversidad confirman que este *efecto de dilución* puede observarse en varias patologías infecciosas emergentes, y señalando/recalcando/confirmando un importante servicio proporcionado por la biodiversidad, algo que -según los autores- debería considerarse en los planes de salud y seguridad pública.

Por ello, una mejor comprensión de los patrones de migración de fauna, en relación a las enfermedades infecciosas en aves, sería útil para ayudar a predecir futuros brotes debidos a patógenos zoonóticos (Reed *et al.*, 2003). Y es que en esta dolencia (WNV), al igual que en la gripe aviar, el síndrome respiratorio agudo severo, tifus, enfermedad de *Lyme*, hantavirus o rabia, el conocimiento biológico de los hospedadores (estudios de taxonomía, fauna, ecología, evolución, zoo y biogeografía) ha sido fundamental a la hora de predecir y controlar la dinámica del padecimiento, reducir las tasas de infección y salvar vidas (Suárez & Tsutsui, 2004; Winker, 2004).

Respecto a vectores, los principales respecto a los flavivirus son los insectos culícidos (Diptera, Culicidae), comúnmente llamados *mosquitos o zancudos*, que se desarrollan en un amplio rango de comunidades bióticas, siendo, por lo general, más abundantes en zonas húmedas, tropicales y subtropicales (Vogels *et al.*, 2017). La familia Culicidae, Meigen, 1818, (con 3.583 especies registradas) se divide en dos subfamilias: Culicinae, Meigen, 1818 (con 110 géneros, 11 tribus, 3.089 especies y

donde está incluido el género *Culex*, Linnaeus, 1758, que engloba 200 especies) y Anophelinae, Grassi, 1900 con tres géneros solamente, de momento.

Según datos del Banco de Biodiversidad de Canarias, en las islas hay registradas seis especies de este género (*Culex arbieeni*, *Culex hortensis*, *Culex hortensis hortensis*, *Culex laticinctus*, *Culex pipiens* y *Culex theilleri*) (ninguna endémica, ver figura 4).



En el caso concreto del virus del Nilo Occidental, el patógeno se transmite a través de mosquitos del género *Culex*, principalmente la especie *Culex pipiens*, siendo las aves el principal reservorio amplificador del virus. Muy extendido en todo el mundo, ha mostrado un aumento en la frecuencia y gravedad de los brotes en las últimas décadas. Aves que no solo juegan un papel como reservorios, sino que actúan como amplificadores de la acción del virus y fuente de infecciones. Recordemos que también se han diagnosticado, con WNV, desde perdices (*Alectoris* sp.), gansos (*Anser* sp.), faisanes (*Lophophorus* sp.), búhos, palomas, buitres, córvidos, grullas, pelícanos, tortolas, águilas, flamencos o cormoranes. Y, durante el episodio de Nueva York (1999-2001), fueron los córvidos (familia Corvidae) los más susceptibles a la enfermedad y a contribuir a su propagación (Kilpatrick, *et al.*, 2007).

Por ejemplo, el WNV en Oriente Medio (Israel, Turquía, Jordania, Irán y Líbano) es transmitido por las especies, *Culex pipiens*, *Culex perexiguus* y *Aedes caspius*. También vectores del WNV han sido documentados en Asia, en especial Paquistán e India, donde el WNV es endémico. Lo cierto es que el género *Flavivirus* presenta una

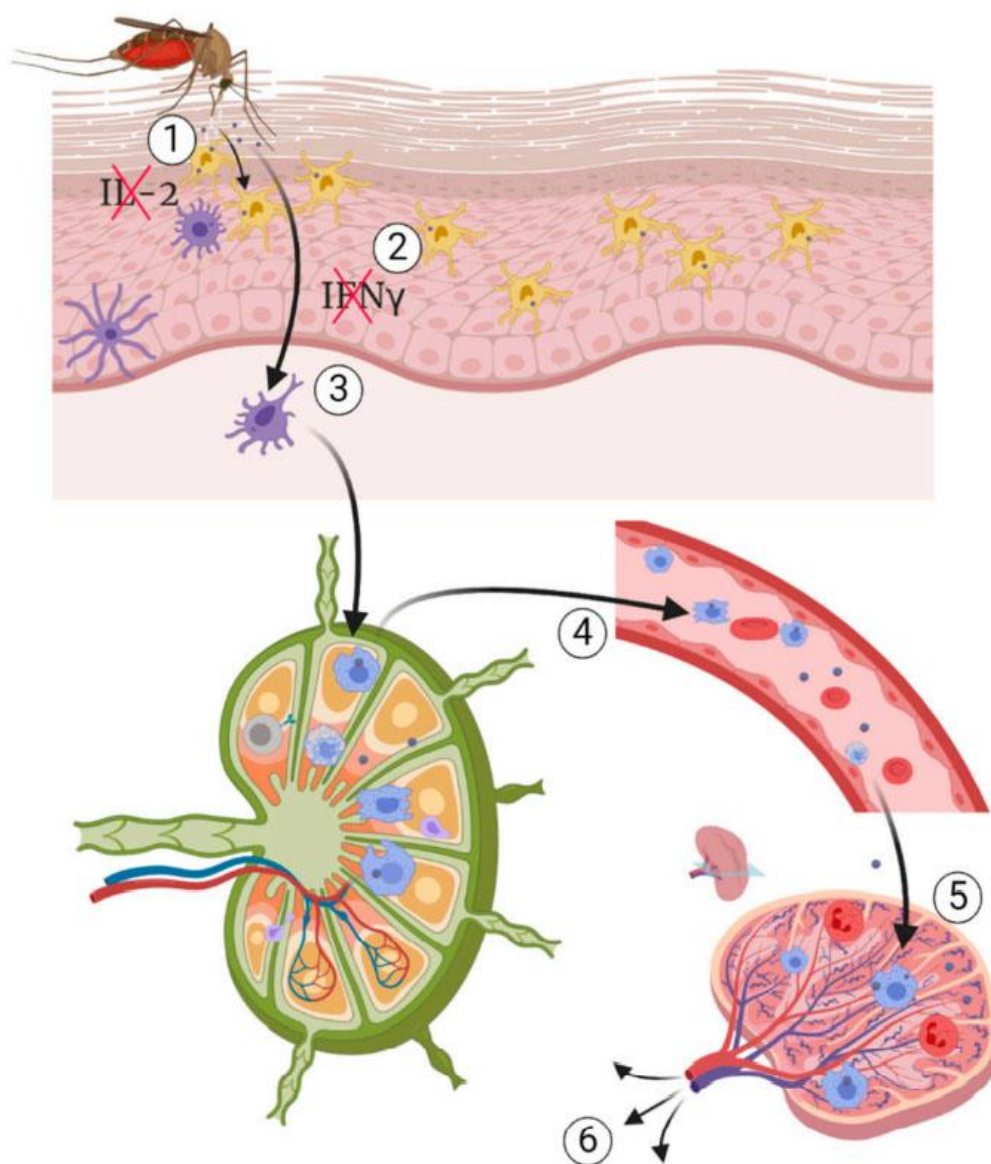
larga historia de asociación con humanos y sus patrones de dispersión, así como de infección, dependen de la distribución y presencia de los insectos vectores, en este caso, mosquitos de los géneros *Aedes* y *Culex* (Cook & Holmes, 2006; Cook *et al.*, 2009; Vlachakis *et al.*, 2013).

En el caso que nos ocupa, según Chancey *et al.* (2015), desde su aislamiento inicial en Uganda, hasta el presente, el WNV se ha convertido en causa importante de enfermedades en humanos y animales, con casos diagnosticados en pájaros, caballos, reptiles, gatos, ovejas y roedores (Fall *et al.*, 2013; Root, 2013; Rimoldi *et al.*, 2017), manteniéndose un ciclo enzoótico entre aves y mosquitos, con actividad epizootica ocasional que causa enfermedades en personas y equinos. Aunque los mosquitos son principales vectores del WNV, otras vías de transmisión (ingestión, aerosoles, transfusiones...) también se han documentado (Nir *et al.*, 1965; Sbrana *et al.*, 2005; Simmonds *et al.*, 2018), incluso vinculadas a la cría de cocodrilos y caimanes de granjas (Miller *et al.*, 2003; Steinman *et al.*, 2003; Klenk *et al.*, 2004; Jacobson *et al.*, 2005; Nevarez *et al.*, 2005; Ariel, 2011; Marschang, 2011; Machain-Williams *et al.*, 2013; Habarugira *et al.*, 2020; Simulundu *et al.*, 2020). Además de mosquitos, el virus ha sido aislado en garrapatas (géneros *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Ornithodoros* y *Argas*), chinches (género *Oeciacus*) y ácaros (género *Ornithonyssus*). No obstante, aunque algunos estudios han demostrado que ciertos animales, como el elefante indio (*Elephas maximus indicus*), el rinoceronte de la India (*Rhinoceros unicornis*), lemures (*Lemur catta*), pandas rojos (*Ailurus fulgens fulgens*) o leopardos (*Panthera uncia*) son susceptibles de presentar infecciones por WNV, son las aves las que producen las más altas tasas de infección, como hemos señalado previamente.

En el caso de los humanos, la mayoría de gente infectada es asintomática, mientras que el resto (25%) presenta estado febril con ciertos síntomas, como fatiga, deterioro de la memoria, debilidad, dolor de cabeza, problemas de equilibrio (Petersen *et al.*, 2003; Petersen *et al.*, 2013). Solo una pequeña fracción (<1%) desarrollará desórdenes neurológicos (meningitis, encefalitis, parálisis flácida y fotofobia) que pueden llevar a la muerte (10% de los casos) o dejar importantes secuelas. Las medidas de vigilancia y prevención son una necesidad constante para reducir el impacto del WNV en la salud pública de áreas con potencial de transmisión. Citemos los recientes casos en Andalucía (verano de 2020) que han causado gran expectación, precisamente, por coincidir con la pandemia de la COVID-19 (provocada por el SARS-CoV-2) (García San Miguel Rodríguez-Alarcón *et al.*, 2020), si bien se habían realizado varios estudios previos en la zona (Vázquez *et al.*, 2010; Muñoz *et al.*, 2012).

Respecto a los vectores/hospedadores, según Chancey *et al.* (2015), si bien aves, orden de los Paseriformes, por ejemplo, la familia de los córvidos, enferman o mueren a causa del virus, otras, como los gorriones comunes (*Passer spp.*), pueden desarrollar alta viremia con menor frecuencia de mortalidad. Además de las aves (Rahbek, 2007), al menos otras treinta especies de vertebrados, incluidos reptiles, anfibios y mamíferos, son susceptibles a la infección por el WNV (Byas & Ebel, 2020). Sin embargo, solo unos pocos vertebrados (no pertenecientes a la avifauna), caso de ciertos lemures, ranas, hámsteres o ardillas desarrollan unos niveles de viremia que facilitan la transmisión desde el vector. Y aunque la infección por mosquitos es la vía de transmisión más común, el WNV también puede expandirse directamente si los

huéspedes susceptibles consumen animales o insectos infectados o si las aves entran en contacto con los fluidos de otras aves. La probabilidad de transmisión durante un episodio de alimentación (insecto/hospedador) depende –evidentemente- de la carga viral en las glándulas salivales del mosquito, que está determinada por el tiempo que el animal ha estado infectado y la tasa de replicación viral en el insecto. Tasa de replicación en función de la dosis que recibió el mosquito cuando se infectó, la especie de mosquito de que se trate y toda suerte de variables ambientales, como puede ser la temperatura. Las especies de aves que se infectan dependen de las preferencias de picadura de los mosquitos y de la abundancia de cada especie de avifauna en el enclave. Ver figura 5.



Según Dellicour *et al.* (2019, 2020), analizar genomas de patógenos es la técnica cada vez más utilizada para desentrañar la historia sobre dispersión y dinámica de transmisión de las epidemias. Según los autores, hay que utilizar métodos filogeográficos espacialmente explícitos y enfoques filodinámicos para probar formalmente las hipótesis epidemiológicas (Therrien *et al.*, 2019). Precisamente, centrándose en la propagación e invasión del *virus del Nilo Occidental*, responsable de impactos sustanciales en la salud pública, en veterinaria y la vida silvestre, los autores encuentran que los linajes de dicho virus (*WNV*) tienden a dispersarse más rápidamente en áreas con temperaturas más altas e identifican variaciones temporales de la temperatura como principal factor de diversidad genética a través del tiempo. Asimismo, comparan el impacto de las rutas de aves migratorias en la rápida propagación continental de este a oeste del *WNV* sin encontrar evidencia de que los linajes virales circulen preferentemente dentro de la misma ruta migratoria, lo que sugiere un papel también importante para las aves no migratorias o la dispersión de mosquitos a lo largo del gradiente longitudinal. Para los investigadores, el desarrollo y la aplicación de enfoques estadísticos, junto con datos genómicos completos de patógenos, permite abordar cuestiones epidemiológicas que, de otro modo, podrían resultar difíciles o inaceptablemente costosas de acometer.

Por otro lado, para Paz (2015), el patógeno, cuyo ciclo de transmisión se desarrolla en áreas rurales y urbanas, donde infecta a pájaros, humanos, caballos y otros mamíferos, como hemos señalado, se ve afecto por condiciones ambientales que tienen influencias directas e indirectas sobre la competencia vectorial (la capacidad de adquirir, mantener y transmitir), dentro de la dinámica de la población de vectores y en la tasa de replicación del virus dentro del mosquito, que depende principalmente del clima.

En este sentido, recordemos el trabajo de Marcantonio *et al.* (2015), que establece las condiciones ambientales que favorecen la circulación y la transmisión del *WNV*, para los autores, todo un desafío científico, debido a la complejidad del ciclo, así como a la falta de diagnóstico y de notificación de datos epidemiológicos en numerosas ocasiones. Los autores (Marcantonio *et al.*, op. cit), recopilando múltiples datos ambientales a escala espacial continental, con tecnología de vanguardia, modelizan la incidencia anual de *la fiebre del Nilo Occidental* en toda Europa y países anexos (durante la época del muestreo, desde el año 2010 al 2012) considerando tanto el clima como aspectos vinculados al paisaje claves para la aparición de determinados brotes. En especial, señalan las altas precipitaciones a finales de invierno/principios de primavera del periodo de observación, altas temperaturas estivales, sequía estival, tierras de cultivo irrigadas y bosques muy fragmentados como factores decisivos. Por ello, la identificación de las condiciones ambientales asociadas a los brotes de fiebre del Nilo Occidental es fundamental para que los organismos de salud pública puedan centrar adecuadamente la vigilancia y la mitigación del impacto del *patógeno*.

Cambios recientes en las condiciones climáticas, en particular un aumento de la temperatura ambiental y fluctuaciones en los patrones de precipitación de lluvia, han contribuido al mantenimiento (proceso de hacerse endémico) del patógeno en varios lugares del sur de Europa, Asia occidental, el Mediterráneo oriental, Canadá, partes de EE. UU y Australia. Como las predicciones señalan, de continuar las

tendencias actuales debido al calentamiento, y para estar mejor preparados, se debe tener en cuenta el impacto del cambio climático (Gross, 2020; Murray *et al.*, 2018).

De hecho, Epstein (2001) ya alertaba –por entonces, véase año de publicación- acerca de que las condiciones extremas que acompañaban los cambios observados podían estar favoreciendo la propagación del *virus del Nilo Occidental* en Estados Unidos y continente europeo. Tráfico de mercancías, movimientos poblacionales, globalización, el cambio climático/global y la intensificación de los fenómenos meteorológicos extremos, como *el Niño*, producen cambios en el comportamiento de los vectores (en especial, afectación de sus ciclos biológicos), con manifestaciones en lugares/épocas nunca antes registrados (Ben-Ari *et al.*, 2011; Brooks & Hoberg, 2013, Hoberg & Brooks, 2015; Battisti *et al.*, 2020; Epstein, 2001; Schmeller *et al.*, 2020).

En opinión de Pandit *et al.* (2018), los rasgos del ciclo de vida que comparten virus del género *Flavivirus* predicen la aparición de nuevas especies hospedadoras con características similares. La combinación de datos de distribución de vectores con modelos para hospedadores permitirá conocer la vulnerabilidad global a estos patógenos y proporcionará objetivos potenciales para la vigilancia de la enfermedad en animales y humanos, algo de vital importancia.

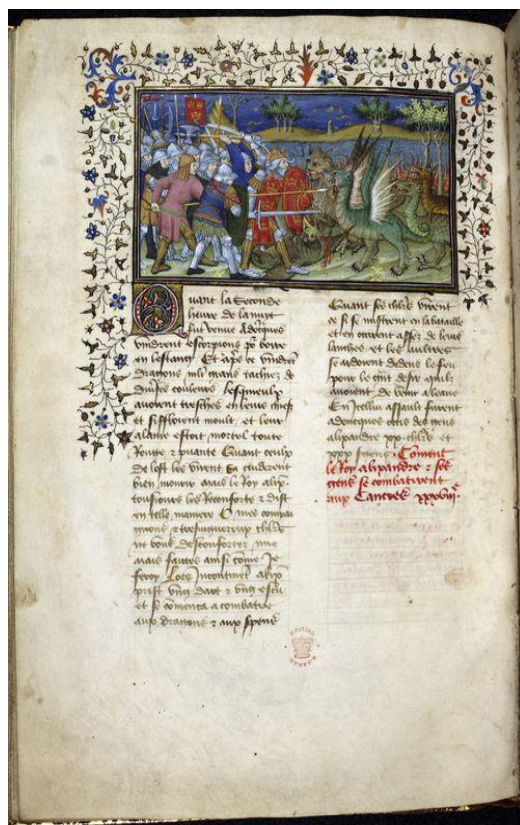
Según Habarugira *et al.* (2020), análisis de genomas del *WNV* (obtenidos en varias partes del planeta) y de acuerdo con estudios de biología, evolución, patogenicidad y distribución geográfica, revelan la existencia de nueve linajes (Fall *et al.*, 2017). Ciccozzi *et al.* (2013) señalan dos linajes principales (los más virulentos), el linaje 1 (muy extendido y subdividido en tres sublinajes) y el linaje 2 (algo menos virulento), presente principalmente en África subsahariana, aunque ha surgido recientemente en países de Europa oriental y occidental. Para los autores, las implicaciones epidemiológicas y las consecuencias clínicas de la circulación conjunta de los linajes 1 y 2, que han sido los asociados con las epidemias en humanos, merecen mayor número de investigaciones (Petersen *et al.*, 2013).

Pero, no olvidemos que las enfermedades zoonóticas, en especial las transmitidas por organismos de vida silvestre, afectan la conservación de la biodiversidad, la salud pública, animal, así como la economía (Tolsá *et al.*, 2018). Por ello, los esfuerzos de investigación actuales deben estar destinados a encontrar dichos patógenos en determinados enclaves, es decir, llevar a cabo enfoques metaanalíticos que puedan revelar patrones macroecológicos emergentes en la relación hospedador-patógeno, a diferentes escalas temporales y espaciales. Sería el caso del *WNV*, un virus con impactos perjudiciales en todo el mundo sobre las poblaciones de aves. Para comprender los patrones que conducen a la infección por dicho patógeno, los autores apuestan por un enfoque ecológico a gran escala, que reconozca especies susceptibles y reservorios competentes, e identifique otros factores como impulsores de las enfermedades zoonóticas que se originan en la vida silvestre.

Como todos sabemos, de acuerdo con Habarugira *et al.* (2020), las infecciones del *WNV* se hallan asociadas, no solo con dolorosas pérdidas humanas y de animales, también con estragos económicos, principalmente por el coste del tratamiento de los pacientes infectados, los programas de control, así como la pérdida de animales y los productos que ello conlleva. Sin embargo, aunque la patogenia del

WNV se ha investigado exhaustivamente en huéspedes naturales, así como en varios modelos animales, incluidos roedores, aves y reptiles, la mayoría de las hipótesis de patogénesis propuestas siguen siendo polémicas y queda mucho por dilucidar/investigar/indagar. Al mismo tiempo, la falta de disponibilidad de un tratamiento antivírico específico o de vacunas eficaces y seguras contribuye a la perpetuación de la enfermedad y a la aparición regular de brotes en áreas endémicas y no endémicas. A esto hay que añadir, la globalización y el cambio climático, importantes impulsores (como hemos comentado) del resurgimiento del virus (de numerosos virus) (Cashdan *et al.*, 2014; Young *et al.*, 2017; Bartlow *et al.*, 2019).

Por otro lado, y en atención al relato del inicio, se cuenta que Alejandro Magno (ver figuras 6, 7 y 8) murió en Babilonia entre el 10 y el 13 de junio del año 323 AEC, poco antes de cumplir los 33 años. Su muerte fue consecuencia de una enigmática enfermedad febril, de dos semanas de duración, de la que se desconocen las causas, si bien todos los síntomas que presentó a lo largo de los últimos diez días quedaron recogidos, por los cronistas de entonces, permitiendo a los investigadores actuales barajar varias causas que van desde el envenenamiento (muy frecuente otrora), hasta la malaria, el virus del Nilo Occidental o la fiebre tifoidea. Su cuerpo embalsamado y colocado en un sarcófago de oro macizo cubierto por hierbas aromáticas fue llevado -a través de un largo camino- hacia una tumba en Alejandría, si bien su ubicación actual es misteriosa e ignota.



Como hemos señalado, las causas especuladas de muerte han incluido desde envenenamiento (si bien pocos venenos producen fiebre tan alta y sostenida), asesinato... o toda suerte de enfermedades infecciosas, en este caso, las enfermedades endémicas de la zona (actual Irak).



Pero, curiosamente, un incidente mencionado por Plutarco, y no observado por ciertos investigadores habría llevado a Marr & Calisher (2003), a considerar aspectos que pudieran arrojar luz sobre la causa de dicha muerte, ya que cuando Alejandro entró en Babilonia, una bandada de cuervos exhibió un comportamiento inusual (movimientos caóticos), para acabar cayendo y muriendo a sus pies (ver relatos de Plutarco). Según Marr & Calisher (2003), estas actitudes inexplicables de los animales recuerdan una enfermedad aviar y su vínculo con la muerte de los primeros casos humanos debido al *WNV* en los Estados Unidos, en concreto en Nueva York. Por ello, los autores (Marr & Calisher, 2003) afirman que el emperador pudo haber fallecido de una enfermedad zoonótica, en concreto por el *virus del Nilo Occidental*. Esto, sin embargo, lo contradice –posteriormente- Cunha (2004) mediante una serie de aclaraciones a dicho trabajo en las que manifiesta que, determinar la dolencia por la que falleció el héroe, es imposible (traducciones de antiguos textos, términos en la descripción de Plutarco, interpretación de textos...). Según Cunha (2004), Alejandro padeció –parece ser- un lento pero progresivo/implacable proceso febril, sin escalofríos ni sudores importantes, siendo estos síntomas más afines con los de las fiebres tifoideas, tratándose para el autor solo del seguimiento de pistas falsas, como sería el caso del comportamiento de los córvidos (Cunha, op. cit.). En esto coinciden Oldach *et al.* (1998, 2004), quienes señalan que, aun tratándose de un brillante trabajo el de Marr & Calisher (2003), los autores habían dado excesiva relevancia/importancia a los relatos de Plutarco, impregnados del carácter simbólico e imaginario, habitual en los textos de antaño.

Para Galli *et al.* (2004), también en réplica a dicho artículo, y teniendo como base sus estudios filogenéticos sobre el virus del Nilo Occidental (*WNV*), se trataría de un patógeno relativamente joven por lo que, según Galli *et al.* (op. cit), se reduce la probabilidad de infecciones incidentales antes de 1.000 años hacia atrás. Según Galli *et al.* (2004) en respuesta al trabajo de Marr & Calisher (2003), la encefalitis se convertiría en una complicación del proceso (datos desde el año 1996), sugiriendo que los virus se volvieron más virulentos y, si bien uno de los linajes, el 1 del *WNV*, pudiera ser compatible con su presencia en el área de la antigua Babilonia, la datación molecular sobre su origen le *absuelve* de cualquier responsabilidad por la muerte de Alejandro (Galli *et al.*, 2004).

A pesar de lo expuesto, Marr & Calisher (op. cit.) volvieron a defender su hipótesis argumentando, como contrarréplica, que numerosos estudios filogenéticos han discutido el período de tiempo desde que dichos virus han emergido (género *Flavivirus*), y se trata de estimaciones muy complejas basadas en tasas de sustitución de nucleótidos.

Precisamente, más tarde, May *et al.* (2011) establecen que el *WNV* (Sejvar, 2003) se ha diversificado en linajes individuales que se corresponden principalmente con la distribución geográfica, dilucidando la filogeografía y la historia evolutiva, en concreto del linaje 1 del *WNV*. Curiosamente, según los autores, hay muchos ejemplos de que el mismo aminoácido ha evolucionado de forma independiente en múltiples ocasiones. En África, el *WNV* presenta un ciclo endémico, mientras que es una epidemia en Europa, y se reintroduce regularmente desde África, ya sea directamente

(en Europa occidental) o a través de Oriente Medio (en Europa oriental). Es significativo que la introducción en otras áreas geográficas se haya producido en una sola ocasión en cada región, lo que ha llevado al posterior establecimiento y expansión del virus en estas áreas. Un genotipo endémico está presente en India y Australia, lo que sugiere que el WNV se introdujo con éxito en estos lugares en una ocasión. Cada introducción ha ocurrido hace muchos siglos, probablemente debido al comercio y la exploración en siglos pasados. Recordemos que, en América, el WNV se detectó en el año 1999 y, posteriormente, se volvió endémico en la mayoría de las regiones templadas de América del Norte.

Por ejemplo, Moureau *et al.* (2015) obtuvieron un importante conjunto de datos filogenéticos para los flavivirus, determinando las secuencias genómicas y las relaciones filogenéticas de catorce de ellos, de los cuales diez se asocian principalmente con mosquitos del género *Culex*, mostrando que diferentes especies asociadas con los patógenos se han introducido desde el Viejo Mundo al Nuevo Mundo en, al menos, cinco ocasiones distintas, con dos conjuntos diferentes de factores que – probablemente- hayan contribuido a la dispersión de los diferentes virus. O bien como, recientemente, Pettersson *et al.* (2014) han establecido el origen temporal de la diversificación del género (cuyos miembros se encuentran en todas partes del mundo), asunto debatido durante mucho tiempo debido a los problemas inherentes a la datación. Si bien una hipótesis *generalmente aceptada* sugiere que el género *Flavivirus* surgió en los últimos 10.000 años, los autores mencionados, para determinar el origen, realizaron una datación, sugiriendo que dicho género se pudo originar hace unos 85.000 (64.000 a 110.000) años o bien hace 120.000 (87.000 a 159.000) años, dependiendo de la circunscripción del género. Esto es significativamente más antiguo de lo estimado anteriormente. De ahí que, a la luz de sus resultados, los investigadores proponen que es probable que los humanos modernos hayan entrado en contacto con varios miembros del género *Flavivirus* mucho antes de lo sugerido anteriormente, y es posible que la propagación de varios de estos virus coincidiera y fuera facilitada por la migración y expansión de la población de los humanos modernos fuera de África.

Por otro lado, un reciente trabajo de Hall (2018) considera como probable diagnóstico de la muerte del general Alejandro Magno, el síndrome *de Guillain-Barré*, enfermedad autoinmune que afecta al sistema nervioso periférico, incluyendo debilidad o parálisis de los músculos. El conquistador (según las crónicas) había desarrollado fiebre alta y dolor abdominal, pero también una parálisis ascendente y progresiva en su cuerpo. De ahí lo que siempre se ha hablado sobre la permanencia de su cuerpo incorrupto, es decir, tal vez no había fallecido cuando se determinó oficialmente su óbito. Se dijo que el hombre de treinta y dos años había desarrollado fiebre, dolor abdominal; una parálisis progresiva, simétrica y ascendente; y pudo permanecer *en estado catatónico* hasta poco antes de su muerte real. Hall (2018) cree que el diagnóstico es dicho síndrome, y no lo determinado por Marr & Calisher (2003), y que pudo haberlo contraído a partir de una infección por *Campylobacter* sp. (común en ese momento y una causa frecuente de padecimiento de este tipo de dolencias).

Pero, enigmáticamente para nuestro relato, en una reciente publicación, Beshai *et al.* (2020) señalan un caso en Nueva York, en el que se detectó un síndrome de *Guillain-Barré*, enfermedad rara con una tasa de incidencia de 1/100000 y cuyos factores de riesgo incluyen el sexo masculino, la edad avanzada, infección por *Campylobacter* sp. o por virus de Epstein-Barr entre otros... (Navya & Piccione, 2019). Se trataba de una señora de sesenta y cinco años con infección por síndrome de *Guillain-Barré*, pero positiva en *virus del Nilo Occidental*. Sufría una parálisis ascendente que progresaba rápidamente, característica común en los pacientes con el síndrome mentado (SGB), pero también, como hemos señalado, era positiva para el WNV, algo que sucede en el 13% de los casos, como han señalado Sejvar *et al.* (2003, 2005), investigadores que identificaron treinta y dos pacientes con parálisis progresiva e infección por WNV, que habían desarrollado el síndrome de *Guillain-Barré* como consecuencia de dicha infección (Sejvar *et al.*, 2006) (Ahmed *et al.*, 2000). Algo que, de igual forma, se ha apreciado para otras dolencias (Parra *et al.*, 2016).

De ahí que, tal vez, no se equivocaran los investigadores previamente señalados, y todos hayan tenido razón sin ser conscientes de ello, o como se ha escrito en numerosas ocasiones: malaria, dolencia por *fiebre del Nilo Occidental* (Pearson, 2003; Marr & Calisher, 2003), alcoholismo, envenenamiento, fiebre tifoidea (Cunha, 2004), síndrome de *Guillain-Barré* (Hall, 2018) o, incluso, varias dolencias imbricadas (ver Beshai *et al.*, 2020) ... son hipótesis que podemos evocar y estructurar/defender para explicar la muerte del *Gran Alejandro*, rey de Macedonia, Hegemón de Grecia, Faraón de Egipto y Gran rey de Media y Persa...cuyo óbito, por la dificultad de interpretar textos de los cronistas (White & Mordecai, 2020), sigue siendo aún un misterio difícil (aunque no imposible) de resolver...

"... Cuando llegó ante los muros de la ciudad observó un gran número de cuervos volando y picoteándose unos a otros, algunos de ellos cayeron muertos frente a él "

(Plutarco, sobre la entrada de Alejandro en Babilonia)

Bibliografía

- Ahmed, S., R. Libman, K. Wesson, F. Ahmed & K. Einberg (2000). Guillain–Barré syndrome: An unusual presentation of West Nile virus infection. *Neurology*, 55 (1):144-146.
- Altizer, S., R. Bartel & B. Han (2011). Animal Migration and Infectious Disease Risk. *Science Review*, 331:296-302.
- Ariel, E. (2011). Viruses in reptiles. *Veterinary Research*, 42, 100.
- Bartlow, W.A., C. Manore, C. Xu, A. K. Kaufeld, S. Del Valle, A. Ziemann, G. Fairchild & M. J. Fair (2019). Forecasting Zoonotic Infectious Disease Response to Climate

- Change: Mosquito Vectors and a Changing Environment. *Veterinary Sciences*, 6, 40.
- Battisti, E., K. Urach, A. Hodžić, L. Fusani, P. Hufnagl, G. Felsberger...& G. Duscher (2020). Zoonotic Pathogens in Ticks from Migratory Birds, Italy. *Emerging Infectious Diseases*, 26(12):2986-2988.
- Ben-Ari, T., S. Neerinx, K.L. Gage, K. Kreppel, A. Laudisoit *et al.* (2011) Plague and Climate: Scales Matter. *PLoS Pathogen*, 7(9): e1002160.
- Beshai, R., D. Bibawy & J. Bibawy (2020). Case Report Guillain–Barre´ Syndrome Secondary to West Nile Virus in New York City. *Hindawi Case Reports in Infectious Diseases*, vol 2020:1-4. ID:6501658.
- Bialosuknia, S.M., Y. Tan, S. D. Zink, C. A. Koetzner, J. G. Maffei, R. A. Halpin, E. A. Mueller, M. Novotny, M. Shilts, N. B. Fedorova, P. Amedeo, S. R. Das, B. Pickett, L. D. Kramer & A. T. Ciota (2019). Evolutionary dynamics and molecular epidemiology of West Nile virus in New York State: 1999–2015. *Virus Evolution*, 5(2):1-13.
- Brinton, M.A. (2002). The molecular biology of West Nile Virus: A new invader of the western hemisphere. *Annual Review Microbiology*, 56:371–402.
- Brooks, D. R. & E. P. Hoberg (2013). *The emerging infectious diseases crisis and pathogen pollution*. In: *The Balance of Nature and Human Impact*, ed. Klaus Rohde. Published by Cambridge University Press. Cambridge University Press:215-229.
- Byas, A. D. & G. D. Ebel (2020). Comparative Pathology of West Nile Virus in Humans and Non-Human Animals. *Pathogens*, 9 (1) 48:1-23.
- Cashdan, E. (2014). Biogeography of Human Infectious Diseases: A Global Historical Analysis. *PLoS ONE*, 9 (10): e106752.
- Chancey, C., A. Grinev, E. Volkova & M. Rios (2015). The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomedical Research International*:1-20.
- Ciccozzi, M., S. Peletto, E. Cella, M. Giovanetti, A. Lai, E. Gabanelli, P. L. Acutis, P. Modesto, G. Rezza, A. E. Platonov, A. L. Presti & G. Zehender (2013). Epidemiological history and phylogeography of West Nile virus lineage 2. *Infection, Genetics and Evolution*, 17:46-50.
- Collao, X., L. Prado, C. González, A. Vásquez, R. Araki, T. Henríquez y C. Peña (2015). Detección de flavivirus en mosquitos (Diptera: Culicidae) de la Isla de Pascua-Chile. *Revista Chilena Infectología*, 32 (1): 113-116.
- Cook, S. & E. C. Holmes (2006). A multigene analysis of the phylogenetic relationships among the flaviviruses (Family: Flaviviridae) and the evolution of vector transmission. *Archives Virology*, 151: 309–325.
- Cook, S., G. Moureau, R.E. Harbach, L. Mukwaya, K. Goodger, F. Ssenfuka, E. Gould, E.C. Holmes & X. Lamballerie (2009). Isolation of a novel species of flavivirus and a new strain of *Culex flavivirus* (Flaviviridae) from a natural mosquito population in Uganda. *Journal of General Virology*, 90:2669-2678.
- Cunha, B. A. (2004). Alexander the Great and West Nile Virus Encephalitis. *Emerging Infectious Diseases (Letters)*, 10: 1328-1329.

- Dellicour, S. *et al.* (2019). Using phylogeographic approaches to analyse the dispersal history, velocity, and direction of viral lineages—application to rabies virus spread in Iran. *Molecular Ecology*, 28:4335–4350.
- Dellicour, S., S. Lequime, B. Vrancken *et al.* (2020). Epidemiological hypothesis testing using a phylogeographic and phylodynamic framework. *Nature Communications*, 11, 5620.
- Dusek, R. J., R. G. McLean, L. D. Kramer *et al.* (2009). Prevalence of West Nile Virus in migratory birds during spring and fall migration. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(6):1151–1158.
- Epstein, P. R. (2001). West Nile Virus and the Climate. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 78 (2):367-371.
- Fall, A. G., A. Diaité, M. T. Seck, J. Bouyer, T. Lefrançois, N. Vachiéry, R. Aprelon, O. Faye, L. Konaté & R. Lancelot (2013). West Nile virus transmission in sentinel chickens and potential mosquito vectors, Senegal River Delta, 2008–2009. *International Journal Environmental Research Public Health*, 10:4718–4727.
- Fall, G., N. di Paola, M. Faye, M. Dia, CC d M. Freire, C. Loucoubar *et al.* (2017). Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLoS Negl Tropical Diseases*, 11 (11): e0006078.
- Galli, M., F. Bernini & G. Zehender (2004). Alexander the Great and West Nile Virus Encephalitis. *Emerging Infectious Diseases*, 10:1330-1332.
- García San Miguel Rodríguez-Alarcón, L., M. J. Sierra Moros, J. Pérez Formigó, B. Suárez Rodríguez y F. Simón Soria (2020). *Meningoencefalitis por el virus del Nilo occidental en España (1ª actualización)*, 9 de octubre 2020 (Ministerio de Sanidad).
- Gross, M. (2020). Disease in the times of climate change. *Current Biology*, 30: R1096-R1169.
- Habarugira, G., J. Moran, A. M. Colmant, S. S. Davis, C. A. O'Brien, S. Hall-Mendelin, J. McMahon, G. Hewitson, N. Nair & J. Barcelon (2020). Mosquito-Independent Transmission of West Nile virus in Farmed Saltwater Crocodiles (*Crocodylus porosus*). *Viruses*, 12(2):198.
- Habarugira, G., W.W. Suen, J. Hobson-Peters, R.A. Hall & H. Bielefeldt-Ohmann (2020). West Nile Virus: An Update on Pathobiology, Epidemiology, Diagnostics, Control and “One Health” Implications. *Pathogens*, 9 (7):589.
- Hadfield, J., A.F. Brito, D. M. Swetnam, C.B.F. Vogels, R.E. Tokarz, K. G. Andersen *et al.* (2019) Twenty years of West Nile virus spread and evolution in the Americas visualized by Nextstrain. *PLoS Pathogens*, 15 (10): e1008042.
- Hall, K. (2018). Did Alexander the Great Die from Guillain-Barré Syndrome? *The Ancient History Bulletin*, vol. 32: 106-128.
- Hoberg, E.P. & D.R. Brooks (2015). Evolution in action: climate change, biodiversity dynamics and emerging infectious disease. *Philosophical Transactions Royal Society, B*, 370: 20130553.
- ICTV (2019). Comité Internacional de Taxonomía de virus.
- Jacobson, E.R., P. E. Ginn, J. M. Troutman, L. Farina, L. Stark, K. Klenk, K.L. Burkhalter & N. Komar (2005). West Nile virus infection in farmed American alligators (*Alligator mississippiensis*) in Florida. *Journal Wildlife Diseases*, 41: 96–106.

- Kain, M.P. & B. M. Bolker (2019). Predicting West Nile virus transmission in North American bird communities using phylogenetic mixed effects models and eBird citizen science data. *Parasites Vectors*, 12:1-22.
- Kilpatrick, A. M., S. L. LaDeau & P. P. Marra (2007). Ecology of West Nile virus transmission and its impact on birds in the western hemisphere. *Auk*, 124:1121–1136.
- Kilpatrick, A. M. (2011). Globalization, land use, and the invasion of West Nile virus. *Science*, 334(6054):323–327.
- Klenk, K., J. Snow, K. Morgan, R. Bowen, M. Stephens, F. Foster, P. Gordy, S. Beckett, N. Komar & D. Gubler (2004). Alligators as West Nile virus amplifiers. *Emerging Infectious Diseases*, 10:2150–2155.
- Komar, N., N. A. Panella, J. E. Burns *et al.* (2001). Serologic evidence for West Nile virus infection in birds in the New York City vicinity during an outbreak in 1999. *Emerging Infectious Diseases*, 7:621-625.
- Kuno, G., J. C. Gwong-Jen, K. R. Tsuchiya, N. Karabatsos & C. B. Cropp (1998). Phylogeny of the genus flavivirus. *Journal of Virology*, vol. 72 (1):73–83.
- Lustig, Y., R. Gosinov, N. Zuckerman, Y. Glazer, L. Orshan, D. Sofer, E. Schwartz, G. Schvartz, Y. Farnoushi, A. Lublin, O. Erster, U. Shalom, T. Yeger, O. Mor, E. Anis & E. Mendelson (2019). Epidemiologic and phylogenetic analysis of the 2018 West Nile virus (WNV) outbreak in Israel demonstrates human infection of WNV lineage I. *Euro Surveillance*, 24(1):1800662.
- Machain-Williams, C., S. E. Padilla-Paz, M. Weber, R. Cetina-Trejo, J. A. Juarez-Ordaz, M. A. Loroño-Pino, A. Ulloa, C. Wang, J. Garcia-Rejon & B. J. Blitvich (2013). Antibodies to West Nile Virus in wild and farmed crocodiles in southeastern Mexico. *Journal of Wildlife Diseases*, 49:690–693.
- Mackenzie, J.S., D. J. Gubler & L.R. Petersen (2004). Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nature Medicine*, 10: S98-S109.
- Marcantonio, M., A. Rizzoli, M. Metz, R. Rosà, G. Marini, E. Chadwick & M. Neteler (2015). Identifying the environmental conditions favouring West Nile virus outbreaks in Europe. *PLoS ONE*, 10: e0121158.
- Marr, J. S. & C. H. Calisher (2003). Alexander the Great and West Nile Virus Encephalitis. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 9 (12):1599-1603.
- Marschang, R.E (2011). Viruses infecting reptiles. *Viruses*, 3:2087–2126.
- May, F. J., C. T. Davis, R. B. Tesh & A. D. T. Barrett (2011). Phylogeography of West Nile Virus: from the Cradle of Evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *Journal of Virology*, vol. 85 (6):2964–2974.
- Melian, E.B., E. Hinzman, T.Nagasaki, A. E. Firth, N. M. Wills, A. S. Nouwens, B. J. Blitvich, J. Leung, A. Funk, J. F. Atkins, R. Hall & A. A. Khromykh (2010). NS1' of flaviviruses in the Japanese encephalitis virus serogroup is a product of ribosomal frameshifting and plays a role in viral Neuroinvasiveness. *Journal Virology*, 84 (3), 1641-1647.
- Miller, D. L., M. J. Mauel, C. Baldwin, G. Burtle, D. Ingram, M. E. Hines (2003). West Nile virus in farmed alligators. *Emerging Infectious Diseases*, 9, 794.

- Moureau, G., S. Cook, P. Lemey, A. Nougairede, N. L. Forrester, M. Khasnatinov *et al.* (2015). New Insights into Flavivirus Evolution, Taxonomy and Biogeographic History, Extended by Analysis of Canonical and Alternative Coding Sequences. *PLoS ONE*, 10(2): e0117849.
- Mukhopadhyay, S., R. J. Kuhn & M.G. Rossmann (2005). A structural perspective of the Flavivirus life cycle. *Nature Review Microbiology*, 3:13–22.
- Muñoz, J., S. Ruiz, R. Soriguer, M. Alcaide, D. S. Viana, D. Roiz, A. Vázquez & J. Figuerola (2012). Feeding patterns of potential West Nile virus vectors in south-west Spain. *PLoS ONE*, 7:39549.
- Murray, K.A., J. Olivero, B. Roche, S. Tiedt & J.-F. Guégan (2018). Pathogeography: leveraging the biogeography of human infectious diseases for global health management. *Ecography*, 41: 1411–1427.
- Nash, D., F. Mostashari, A. Fine, J. Miller, D. O'Leary, K. Murray, A. Huang, A. Rosenberg, A. Greenberg, M. Sherman, S. Wong, G. L. Campbell, *et al.*, for the 1999 West Nile Outbreak Response Working Group (2001). The Outbreak of West Nile Virus Infection in the New York City Area in 1999. *New England Journal of Medicine*, 344:1807-1814.
- Navya, J. & E. Piccione. (2019). Guillain–Barre Syndrome Triggered by West Nile Virus: A Rare Case Scenario. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, vol. 21(1):54-56.
- Nevarez, J.G., M. A. Mitchell, D. Y. Kim, R. Poston & H. M. Lampinen (2005). West Nile virus in alligator, *Alligator mississippiensis*, ranches from Louisiana. *Journal Herpetology Medical Surg.*, 15, 4–9.
- Nir, Y., A. Beemer & R. Goldwasser (1965). West Nile Virus infection in mice following exposure to a viral aerosol. *British Journal Experimental Pathology*, 46, 443.
- Oldach, D., E. R. Borza & R.M. Benítez (1998). A mysterious death. *N. Engl. Journal Medical*, 388:1764-1769.
- Oldach, D., R.M. Benítez & P.A. Mackowiak (2004). Alexander the Great and West Nile Virus Encephalitis. *Emerging Infectious Diseases (Letters)*, 10: 1329-1330.
- Orshan, L., H. Bin, H. Schnur, A. Kaufman, A. Valinsky, L. Shulman, L. Weiss, E. Mendelson & H. Pener (2008). Mosquito vectors of West Nile fever in Israel. *Journal Medical Entomology*, 45:939–947.
- Owen, J., F. Moore, N. Panella *et al.* (2006). Migrating birds as dispersal vehicles for West Nile virus. *Ecohealth*, 3(2):79–85.
- Pandit, P. S., M. M. Doyle, K. M. Smart, C. C.W. Young, G. W. Drape & C. K. Johnson (2018). Predicting wildlife reservoirs and global vulnerability to zoonotic Flaviviruses. *Nature Communications*, 9:5425.
- Parra, B., J. Lizarazo, J. A. Jiménez-Arango, A. F. Zea-Vera, G. González-Manrique, J. Vargas, J. A. Angarita, G. Zuñiga, R. Lopez-Gonzalez, C. L. Beltran, K. H. Rizcala, M. T. Morales, O. Pacheco, M. L. Ospina, A. Kumar, D. R. Cornblath, L. S. Muñoz, L. Osorio, P. Barreras & C. A. Pardo (2016). Guillain–Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *New England Journal of Medicine*, 375:1513-1523.
- Paz, S. (2015). Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. *Philosophical Transactions Royal Society, B*, 370: 20130561.

- Pearson, H. (2003). West Nile Virus may have felled Alexander the Great. *Nature news*, 031124-11.
- Petersen, L.R., A. A. Marfin & D. J. Gubler (2003). West Nile Virus. *Journal American Medical Association (JAMA)*, 290:524–528.
- Petersen, L.R., A.C. Brault & R. S. Nasci (2013). West Nile Virus: review of the literature. *Journal American Medical Association (JAMA)*, 310:308-315.
- Pettersson, John H.-O. & O. Fiz-Palacios (2014). Dating the origin of the genus Flavivirus in the light of Beringian biogeography. *Journal of General Virology*, 95:1969–1982.
- Pierson, T.C. & M. S. Diamond (2020). The continued threat of emerging flaviviruses. *Nature Microbiology*, vol. 5:796–812.
- Prosser, D. J. & J. Nagel (2014). *Animal migration and risk of spread of viral infections*. In: *Viral Infections and Global Change*, First Edition. Edited by Sunit K. Singh. John Wiley & Sons, Inc. Published 2014 by John Wiley & Sons: 151-178.
- Rahbek, C. (2007). The silence of the robins. *Nature*, vol. 447:652-653.
- Rappole, J. H., S. R. Derrickson & Z. Hubalek (2000). Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Emerging Infectious Diseases*, 6(4):319–328.
- Rappole, J. H. & Z. Hubálek (2003). Migratory birds and West Nile virus. *Journal of Applied Microbiology*, 94:47–58.
- Reed, K. D., J. K. Meece, J. S. Henkel & S. K. Shukla (2003). Birds, Migration and Emerging Zoonoses: West Nile Virus, Lyme Disease, Influenza A and Enteropathogens *Clinical Medicine & Research*, 1(1):5-12.
- Retana-Salazar, A.P., A. Rodríguez-Arrieta & A. Barrientos-Segura (2017). Western Nile virus and its vectors: a historic review, biology and ecology of *Aedes albopictus*, *Culex pipiens* and *Culex quinquefasciatus*. *Revista Costarricense de Salud Pública*, vol. 26 (2): 99-141.
- Rimoldi, G., A. Mete, J. Adaska, M. Anderson, K. Symmes & S. Diab (2017). West Nile Virus Infection in Sheep. *Veterinary Pathology*, 54:155–158.
- Root, J. J. (2013). West Nile virus associations in wild mammals: A synthesis. *Archives Virology*, 158:735–752.
- Sbrana, E.; J. H. Tonry, S. Y. Xiao, A.P. T. da Rosa, S. Higgs & R. B. Tesh (2005). Oral transmission of West Nile virus in a hamster model. *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, 72:325–329.
- Schmeller, D. S., F. Courchamp & G. Killeen (2020). Biodiversity loss, emerging pathogens and human health risks. *Biodiversity and Conservation*, 29:3095–3102.
- Simmonds, P., P. Becher, J. Bukh, E. A. Gould, G. Meyers, T. Monath, S. Muerhoff, A. Pletnev, R. Rico-Hesse, D. B. Smith, J. T. Stapleton & ICTV Report Consortium (2017). ICTV virus taxonomy profiles. *Journal of General Virology*, 98:2–3.
- Simmonds, P., P. Aiewsakun & A. Katzourakis (2018). Prisoners of war – host adaptation and its constraints on virus evolution. *Nature Reviews Microbiology*, 17: 321-328.
- Sejvar, J. J. (2003). West Nile Virus: An Historical Overview. *The Ochsner Journal*, 5(3):6-10.

- Sejvar, J. J., A. V. Bode, A. Marfin, G- L. Campbell, D. Ewing, M. Mazowiecki, P.V. Pavot, J. Schmitt, J. Pape, B. J. Biggerstaff & J. R. Petersen (2005). West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerging infectious diseases*, 11(7):1021–1027.
- Sejvar, J. J., A. V. Bode, A. A. Marfin *et al.* (2006). West Nile Virus associated flaccid paralysis outcome. *Emerging Infectious Diseases*, 12 (3): 514-516.
- Simulundu, E., K. Ndashe, H.M. Chambaro, D. Squarre, P.M. Reilly, S. Chitanga, K. Changula, A. N. Mukubesa, J. Ndebe & J. Tembo (2020). West Nile Virus in Farmed Crocodiles, Zambia, 2019. *Emerging Infectious Diseases*, 26:811–814.
- Smithburn, K. C., T. P. Hughes, A. W. Burke & J. H. Paul (1940). A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *American Journal of Tropical Medicine*, vol. 20:471-472.
- Steinman, A., C. Banet-Noach, S. Tal, O. Levi, L. Simanov, S. Perk, M. Malkinson & N. Shpigel (2003). West Nile virus infection in crocodiles. *Emerging Infectious Diseases*, 9:887–889.
- Suárez, A.V. & N. D. Tsutsui (2004). The value of Museum collections for research and society. *BioScience*, 54(1):66-74.
- Suen, W.W., N. A. Prow, Y. X. Setoh, R. A. Hall & H. Bielefeldt-Ohmann (2016). End-point disease investigation for virus strains of intermediate virulence as illustrated by flavivirus infections. *Journal General Virology*, 97:366–377.
- Swaddle, J. P., S. E. Calos (2008) Increased Avian Diversity Is Associated with Lower Incidence of Human West Nile Infection: Observation of the Dilution Effect. *PLoS ONE* 3(6): e2488.
- Therrien, C., É. Fourniera, A. Ludwigb, J. Ménarda, H. Charesta & C. Martineaua (2019). Phylogenetic analysis of West Nile virus in Quebec, Canada, 2004–2016: Cocirculation of distinct variants harbouring conserved amino acid motifs in North America. *Virology*, 537:65-73.
- Tolsá, M. J., G. E. García-Peña, O. Rico-Chávez, B. Roche B & G. Suzán (2018). Macroecology of birds potentially susceptible to West Nile virus. *Proceeding Royal Society, B*, 285: 20182178.
- Turell, M.J., M.L. O’Guinn, D.J. Dohm & J.W. Jones (2001). Vector competence of North American mosquitoes (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *Journal Medical Entomology*, 38:130-134.
- Vázquez, A., M. P. Sánchez-Seco, S. Ruiz, F. Molero, L. Hernández, J. Moreno, A. Magallanes, C. G. Tejedor & A. Tenorio (2010). Putative new lineage of west nile virus, Spain. *Emerging Infectious Diseases*, 16:549–552.
- Vlachakis, D., V. L. Koumandou & S. Kossida (2013), A holistic evolutionary and structural study of flaviviridae provides insights into the function and inhibition of HCV helicase. *PeerJ*, 1:1-18.
- Vogels, C.B., G. P. Göertz, G.P. Pijlman & C. J. Koenraadt (2017). Vector competence of European mosquitoes for West Nile virus. *Emerging Microbes Infections*, 6, 1–13.
- White, L.A. & L. Mordechai (2020). Modeling the Justinianic Plague: Comparing hypothesized transmission routes. *PLoS ONE*, 15(4): 1-21, e0231256.
- Winker, K. (2004). Natural History Museums in a Postbiodiversity Era. *BioScience*, 54 (5):455-459.

Young, H.S., C. L. Wood, A. M. Kilpatrick, K. D. Lafferty, C. L. Nunn & J. R. Vincent (2017). Conservation, biodiversity and infectious disease: scientific evidence and policy implications. *Philosophical Transactions Royal Society, B*, 372: 20160124.

Dra. María Fátima Hernández Martín, directora del Museo de Ciencias Naturales de Tenerife (MUNA)

Leyendas de las imágenes

Figura 1.- *Corvus corax canariensis*. Subespecie de cuervo endémica de Canarias

Figura 2.- Estructura del virión del WNV (reproducido con permiso de Habarugira *et al.*, 2020)

Figura 3.- Ciclo de transmisión del WNV (reproducido con permiso de Habarugira *et al.*, 2020)

Figura 4.- *Culex pipiens*, mosquito transmisor del WNV

Figura 5.- Patogénesis de la infección por WNV (reproducido con permiso de Habarugira *et al.*, 2020)

Figura 6.- Manuscrito del Medievo en relación a las batallas de Alejandro Magno

Figura 7.- Cuadro titulado: *La entrada de Alejandro Magno en Babilonia*, de Charles Le Brun (siglo XVII)

Figura 8.- Pintura de Charles Le Brun (siglo XVII), mostrando a Alejandro Magno y a Porus (rey de Paura) durante la batalla de Hidaspes