



Suelo y One Health

El primer eslabón de la salud pública en la prevención de enfermedades

PALENCIA GARRIDO-LESTACHE, PABLO¹, ORTIZ-BARREDO, AMAIA² y GONZÁLEZ RICO, CLAUDIA³

¹ Director de Ibérica Agro Proyectos y exconsejero de desarrollo rural, ganadería y pesca del gobierno de Cantabria. ² Jefa departamento producción y protección vegetal · NEIKER BRTA. ³ Investigadora predoctoral del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, CIBERINFEC-ISCIII.



Introducción

En las últimas décadas, las prácticas agrarias, que han tratado de maximizar los rendimientos agrícolas primando la producción, han causado en estos suelos pérdidas en la materia orgánica, modificación de su estructura, fertilidad y capacidad de retención de agua, haciéndolos más deficientes y pobres y aumentando la salinidad en millones de hectáreas de la tierra. La erosión, acelerada por la labranza y la falta de cobertura del suelo, ha provocado la pérdida de más de 57 mil millones de toneladas métricas de capa superficial del suelo sólo en el Medio Oeste de Estados Unidos durante los últimos 150 años.

Aunque la agricultura aumentó su productividad en el siglo XX mediante la adopción de nuevas prácticas y avances tecnológicos, no se espera que estos aumentos se repitan en el siglo XXI. Además, los costos externalizados para el medio ambiente y la salud humana (contaminación del agua y del aire, pérdida de biodiversidad y aumento de las emisiones de gases de efecto invernadero) causados por muchas prácticas de gestión agrícola son evidentes y graves. Pero es cierto que se están realizando esfuerzos considerables para mitigar estos problemas a través de prácticas de gestión que mejoren la salud del suelo, definida por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación como “la capacidad del suelo para sostener la productividad, la diversidad y los servicios ambientales de los ecosistemas terrestres”. Una de estas iniciativas es lo coloquialmente está llamándose Agricultura Regenerativa.

Las condiciones en las que se encuentra cualitativamente el suelo, lo que habitualmente llamamos salud del suelo, mantiene la aten-

ción de muchos equipos de investigación desde hace más de dos décadas para, además, determinar si esta tiene efectos favorables sobre la densidad de nutrientes de los alimentos cultivados. Los avances recientes han provocado la exploración de la interconexión de los microbiomas en el suelo, las plantas, los humanos y otros animales y cómo los microbiomas pueden sustentar suelos saludables que repercutan en una mejora de la salud humana.

En los últimos años, hay una evidencia que confiere al suelo una importancia que va más allá de la actividad agraria. Un número cada vez mayor de estudios señala, como principales factores contribuyentes a la aparición de enfermedades infecciosas emergentes, a las alteraciones produ-

Las profesiones relacionadas con la actividad agraria, como son los veterinarios e ingenieros agrónomos, además de ingenieros forestales, de montes y biólogos, incluso otros profesionales como los ganaderos o agricultores, tienen una extraordinaria importancia en la prevención de la aparición de enfermedades en la salud pública que tienen que ver con los usos del suelo y las prácticas agrarias, en la prevención de la difusión de patógenos y de brotes de enfermedades como en las pandemias, así como en combatir otras enfermedades relacionadas con la producción de alimentos, relacionadas con las disfunciones de la microbiota, o la resistencia a los antibióticos y otros trastornos relacionados con la inmunidad de las personas.

“ Un número cada vez mayor de estudios sobre las enfermedades infecciosas emergentes señala a las alteraciones producidas en la cubierta vegetal y en la utilización de la tierra, entre ellas, los cambios de la cubierta forestal junto con la urbanización y el aumento de la actividad agrícola intensiva, como principales factores contribuyentes a la aparición de enfermedades infecciosas ”

cidas en la cubierta vegetal y en la utilización de la tierra, entre ellas, los cambios de la cubierta forestal (en particular, la deforestación y la parcelación de los bosques, junto con la urbanización y el aumento de la actividad agrícola intensiva.

Existe la evidencia creciente de que los cambios en los usos del suelo agrícola influyen en la forma en que se transmiten los patógenos entre animales de la misma o de diferentes especies, la aparición de brotes infecciosos y la relación con las pandemias.

En este sentido, es necesario profundizar en el conocimiento y la formación de los profesionales sobre todo lo relacionado con el suelo orgánico como fuente de transmisión de patógenos, así como de la investigación de las actividades agrarias, para fomentar la calidad del suelo y la prevención de enfermedades relacionadas con la salud pública.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advirtió que este año 2024 se produjeron 17 brotes de enfermedades peligrosas como el virus de Marburgo, la viruela del mono y la última cepa de gripe



aviar (H5N1) y advirtió de la vulnerabilidad del mundo a una posible pandemia.

Según remarcó la OMS, cada nuevo brote pone de relieve las deficiencias del modelo de prevención de pandemias y de la preparación mundial para responder a los brotes de enfermedades.

De hecho, numerosos riesgos aumentan la probabilidad de nuevas pandemias, según un nuevo informe de la Junta de Monitoreo de la Preparación Mundial (GPMB). Este estudio, presentado en la XV Cumbre Mundial de la Salud en Berlín, describe 15 factores clave del riesgo de pandemia, clasificados en cinco grupos distintos: sociales, tecnológicos, ambientales, económicos y políticos.

Si bien aún se desconoce mucho, el microbioma del suelo parece desempeñar un papel crucial al permitir las funciones del suelo en la producción agrícola y contribuir a la salud vegetal, animal y humana, además de contribuir a cumplir los objetivos europeos, los objetivos del Pacto Verde, en relación con las pérdidas de nutrientes y el uso de pesticidas. Es en esta teoría en la que se basa el concepto de agricultura regenerativa.

España necesita una Dirección General de One Health o Una Sola Salud, donde se promueva una estrategia de coordinación en la prevención, conocimiento y formación de las enfermedades compartidas, y sus mecanismos de transmisión, y de la importancia de la actividad agraria y los usos del suelo en la difusión de patógenos. Es necesario divulgar en la sociedad en general, y sobre todo en las profesiones del medio rural, la importancia que la actividad agraria tiene en la salud pública.

Los ingenieros agrónomos, y las profesiones afines, como ingenieros de montes, biólogos, veterina-

rios, deben de formar parte de los grupos de trabajo dentro del enfoque One Health, por su importancia en la difusión del conocimiento y en la prevención de la difusión de patógenos y enfermedades de la sociedad. En líneas generales, se ha observado que el enfoque One Health ha descuidado, hasta hace poco, la pieza ambiental del rompecabezas y que, de los muchos componentes mal comprendidos y no integrados del medio ambiente, quizás el más descuidado sea el suelo.

Es una evidencia que más de 50.000 especies están presentes en 1 gramo de suelo, lo que convierte al microbioma del suelo en la comunidad genéticamente más diversa del planeta. Si bien el microbioma del suelo permanece en gran parte sin estudiar, hasta ahora se ha estudiado menos del 1%, se sospecha que su diversidad es un apoyo clave para la amplia gama de funciones y servicios que sustentan la vida. La complejidad y diversidad del microbioma del suelo son el resultado de la variedad de entornos que los suelos ofrecen a las comunidades microbianas.

Avances recientes han provocado la exploración de la interconexión de los microbiomas en el suelo, las plantas, los humanos y otros animales, y cómo los microbiomas pueden sustentar suelos saludables que repercutan en una mejora de la salud humana.

Estos avances también pueden conducir a nuevos descubrimientos en el microbioma del suelo que podrían facilitar el desarrollo de fármacos y abordar las amenazas a la salud humana, incluida la resistencia a los antibióticos, los contaminantes y los patógenos transmitidos por el suelo.

A través de su capacidad para reciclar nutrientes y carbono, filtrar agua y construir una estructura del

suelo y materia orgánica, el vínculo más obvio entre los microorganismos del suelo y la salud humana se basa en el hecho de que ellos, y la biota del suelo en general, son parte integral de la capacidad de los suelos para producir alimentos. El 95 % de nuestros alimentos proceden del suelo.

El hecho de que los microorganismos del suelo también pueden ser perjudiciales para la salud humana se pone de manifiesto en la aparición, en las últimas décadas, de varios brotes de patógenos transmitidos por alimentos frescos, relacionados con el estiércol o los suelos modificados con abono.

El microbioma

El microbioma del suelo comprende la microbiota del suelo, así como estructuras microbianas, elementos genéticos y ADN relicto (el que persiste al unirse a los minerales del suelo y a las sustancias húmicas). Los microorganismos generalmente se dividen en cinco grupos principales. De más a menos abundantes, se trata de bacterias, hongos, microalgas, arqueas y protozoos. Algunas clasificaciones también incluyen a los virus como microorganismos, mientras que otras los consideran parte del "material genético flotante". La mayoría de los taxones del suelo, es decir, microorganismos agrupados por características similares, aún no se han descrito y no se pueden encontrar en bases de datos de referencia. Este es el caso de más del 80% de los taxones de bacterias y arqueas que se encuentran en el suelo. Además, la gran mayoría (>95%) de los microorganismos del suelo están inactivos en determinados momentos.

El microbioma del suelo influye en la salud ambiental, que a su vez afecta la salud y el bienestar humanos, directa e indirecta-

mente. Los impactos directos se relacionan con el crecimiento y la promoción de las plantas, los patógenos vegetales, la salud del suelo y la mitigación del cambio climático, mientras que tienen impactos indirectos sobre los patógenos transmitidos por el suelo, el comportamiento social de los animales, la geofagia, el polvo y la exposición o las bacterias resistentes a los antibióticos.

Labores agrícolas, suelos en cultivos vegetales y salud humana y animal

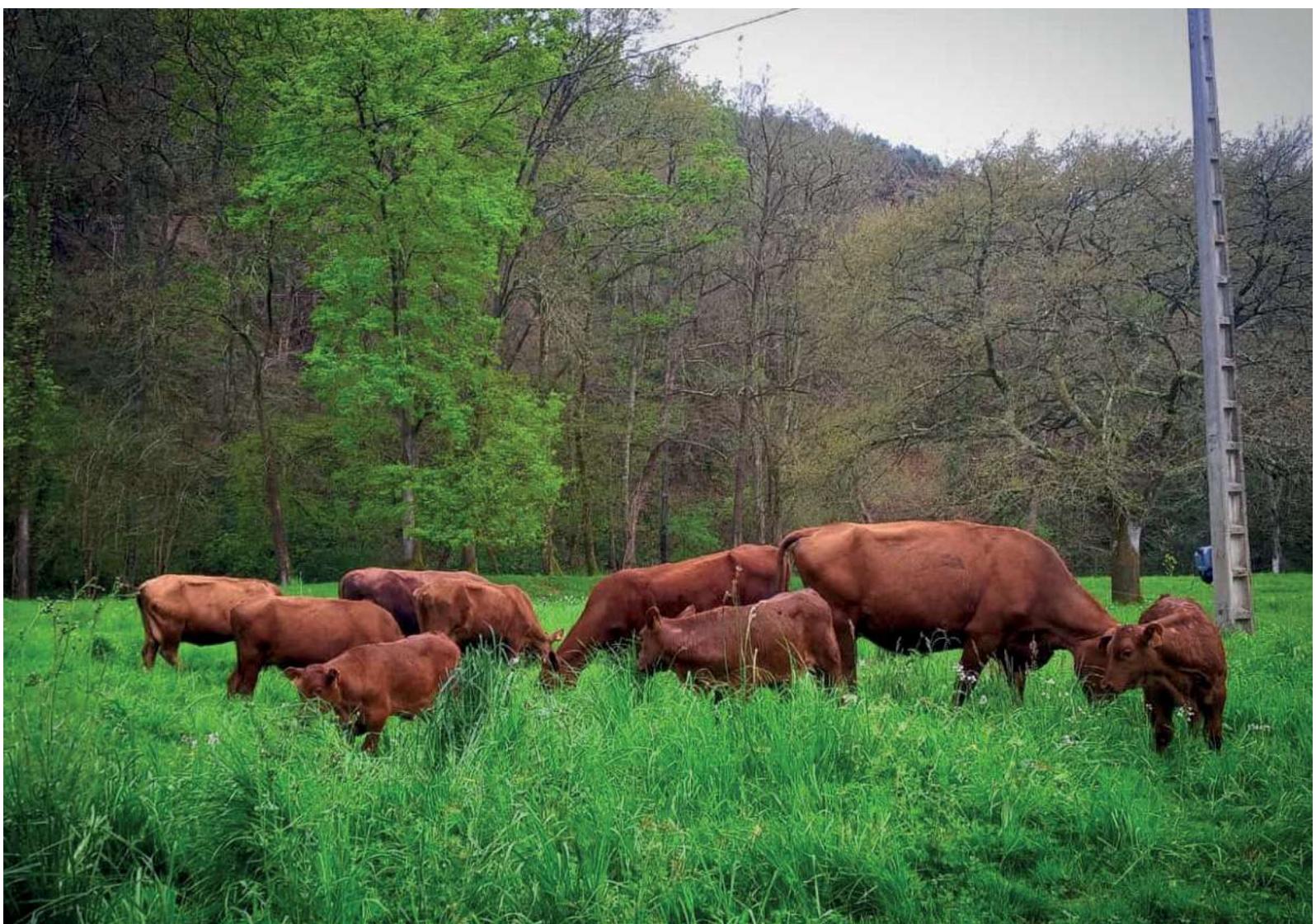
Bajo el prisma del manejo agrícola de los cultivos que afecta al suelo de cultivo, hay varios puntos críticos que los autores de

este artículo han creído determinantes por su afección a la salud de las personas y los animales. Por supuesto, el manejo del suelo arable, tanto en cultivos leñosos como herbáceos en rotación, afecta también de forma determinante a aspectos medioambientales, pero esa parte no queda reflejada en este artículo.

Los aspectos que se han considerado son tres, por ser objeto actualmente de una alta actividad científica dentro de los estudios del manejo agrícola: 1) la resistencia a antibióticos derivada del uso de la fertilización orgánica de origen animal, 2) el suelo como fuente de inóculo de hongos micotoxigénicos así como de microorganismos patógenos de plantas y 3) contaminación química del suelo por el uso de fitosanitarios.

Manejo agrícola de cultivos y resistencia a antimicrobianos (RAM) de las bacterias

El descubrimiento del primer antibiótico a mediados del siglo XX cambió el rumbo de la medicina moderna, que pudo así comenzar a tratar la mayoría de las infecciones bacterianas, tanto en los seres humanos como en los animales. Hoy por hoy, el desarrollo de bacterias resistentes a este tipo de medicamentos constituye una de las amenazas más serias para la salud pública; las bacterias multirresistentes causan 33.000 muertes al año en Europa y generan un gasto sanitario adicional de unos 1.500 millones de euros. La OMS ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales



amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad.

El uso excesivo e inadecuado de los antibióticos es una de las principales causas de este problema en el que todos tenemos parte de responsabilidad. Este problema ha sido abordado de forma eficiente en Europa a través de planes lanzados por la Comisión Europea y acciones coordinadas en cada uno de los Estados miembros, en los que se unen fuerzas tanto entidades públicas como privadas. Estos planes tienen dos líneas generales de actuación: la prevención de infecciones y el uso adecuado de los antibióticos para el control de las infecciones tanto humanas como animales.

El nexo de unión de esta amenaza con la agricultura se desarrolla desde dos perspectivas; por una parte, el uso de antibióticos para control de enfermedades vegetales y, en segundo lugar, la presencia de bacterias resistentes a antimicrobianos en los suelos agrícolas (resistoma) por aplicación de enmiendas orgánicas. De manera general, el uso de antibióticos en sanidad vegetal no está autorizado en la UE, se refiere a aquellos usados también en el control de enfermedades animales y humanas. En España, el antibiótico aminoglucósido kasugamicina podía emplearse para el tratamiento de enfermedades bacterianas en manzana, calabaza, fresa, cíprés, tomate, pera y judía, pero su uso está prohibido desde 2007 (Decisión de la Comisión 2005/303/EC). Este fue el último antibiótico prohibido en la UE.

El suelo constituye un gran reservorio de genes de resistencia a los antibióticos (ARGs) que se usan habitualmente para el control de infecciones de las personas y los animales, como la tetraciclina, la estreptomina y la ciprofloxacina.

La propagación de los ARGs en los suelos se atribuye principalmente a la ganadería intensiva y a las prácticas agrícolas. En particular, la aplicación de estiércoles en el suelo es una de las vías más importantes para la entrada de ARGs en los suelos agrícolas. La diversidad y abundancia de los ARGs del suelo ha sido ampliamente estudiada, pero, además, existe la posibilidad de que los ARGs se transfieran de los suelos enmendados a las plantas a través de la colonización de los tejidos por bacterias endófitas (foliares y radicales) o por la adhesión de bacterias portadoras de ARGs a las superficies de las plantas.

Esta última cuestión ha sido recientemente demostrada por el equipo de NEIKER-BRTA, lo que confirma la magnitud del problema, puesto que puede poner en jaque la seguridad alimentaria y, por consiguiente, la salud humana.

La optimización del tratamiento y manejo de las enmiendas orgánicas, previamente a su aplicación al suelo, es una opción idónea para mitigar el riesgo asociado al resistoma y, en particular, a la entrada de resistencias a los antibióticos en los agroecosistemas. Sin embargo, en el último Real Decreto (RD 1051/2022), por el que se establecen normas para la nutrición sostenible en los suelos agrarios, se disponen cambios para la gestión de purines, estiércoles y otros fertilizantes, pero buscando fundamentalmente reducir las emisiones de gases nocivos, en especial del amoníaco, así como evitar la contaminación de aguas y suelos. Este nuevo decreto, que entró en vigor el 1 de enero de 2024, permite el

uso de estiércol y purín sin transformar con la única limitación de que se debe aplicar en tierras sin cultivo (incluidos los destinados a

alimentación humana), en pastos con un mínimo de 21 días antes del pastoreo o siega y en el resto de cultivos forrajeros habrá que esperar desde que se aplica un mínimo de 2 meses antes de la cosecha o 21 días si no hay contacto con las partes comestibles del cultivo.

Por ello, actualmente, la fuente de entrada de ARGs a los alimentos a través del manejo agrícola del suelo, según la normativa y planes en vigor, queda limitada únicamente a través de las actuaciones que establecen el uso de antibióticos y aparición de resistencias en ganadería en España por el PRAN-Plan Nacional frente a la resistencia de antibióticos.

Presencia de microorganismos en suelo que causan daños o enfermedad en las personas: micotoxinas, plagas prioritarias y suelos supresivos

Las micotoxinas son compuestos tóxicos producidos por una serie de hongos que atacan los cultivos en campo, principalmente de cereales, leguminosas, frutos secos, frutas y hortalizas en condiciones favorables de temperatura y humedad. La presencia de micotoxinas en los alimentos y piensos puede afectar a la salud humana y animal por sus efectos adversos, como la inducción del cáncer, genotoxicidad y mutagenicidad, efectos estrogénicos, inmunodepresores, gastrointestinales, hepáticos o renales dependiendo de la toxicidad de cada micotoxina.

Las micotoxinas, al ser compuestos termoestables y resistentes, persisten tras los procesos de secado, molienda y procesado de los alimentos procedentes de los cultivos, entrando así en la cade-

na alimentaria. Además, muchas de las micotoxinas no se reducen mediante el cocinado de los alimentos.

Las micotoxinas son compuestos químicos fruto del metabolismo secundario de una serie de hongos, principalmente, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* y *Alternaria*. Estos hongos, pueden a la vez ser patógenos de plantas. Sin embargo, muchas veces pasan desapercibidos, su presencia no se confirma hasta la aparición de las micotoxinas en los alimentos. Al tratarse de metabolitos secundarios, su producción depende de la temperatura y humedad, formándose tanto en el cultivo en campo como durante la recolección, transporte y almacenamiento. Las condiciones agrícolas y climáticas son, y por ello la deriva del cambio climático, determinantes para evaluar el riesgo de su presencia en los alimentos, tal y como han mostrado varios informes científicos de la Autoridad Europea de Seguridad alimentaria (EFSA).

A pesar de la investigación y de la regulación de los límites máximos permitidos de micotoxinas en los alimentos y los piensos (Reglamento (UE) 2023/915), así como de las recomendaciones europeas de buenas prácticas en el manejo agrícola y en la cadena agroalimentaria (entre las últimas está la Recomendación (UE) 2022/553 sobre el seguimiento de la presencia de toxinas de *Alternaria* y Reglamento (UE) 2024/1038 de las toxinas T-2 y HT-2 en los alimentos), estos compuestos siguen representando un problema, sobre todo, debido al cambio climático. De acuerdo al Sistema de Alertas Rápidas de la UE -RASFF 2023- las micotoxinas están dentro de los 10 principales riesgos recurrentes, y son principalmente (80%) de Aflatoxinas (AFLA) en cereales y frutos secos las más habituales. El contenido máximo de AFLA en los alimentos está

limitado al mínimo detectable ya que tienen varios efectos tóxicos en las personas y los animales. Las AFLA son Mutagénicas, teratogénicas, genotóxicas, inmunotóxicas y Carcinogénicas (IARC-Grupo 1).

El papel que juega el manejo agrícola y el suelo de cultivo en este tema es fundamental ya que el cobijo y reservorio de estos hongos es mayoritariamente el suelo. Es en el suelo donde permanecen las estructuras de resistencia de

te la presencia de micotoxinas, ya que como se ha mencionado anteriormente, son metabolitos secundarios que se producen en condiciones climáticas concretas o situaciones de estrés diversas para el microorganismo. Las condiciones climáticas durante el cultivo, así como las condiciones de transporte y almacenamiento son puntos críticos a considerar.

Otra cuestión de debate científico en los últimos años es el ma-

“ Las profesiones relacionadas con la actividad agraria, como son los veterinarios e ingenieros agrónomos, además de ingenieros forestales, de montes y biólogos, incluso otros profesionales como los ganaderos o agricultores, tienen una extraordinaria importancia en la prevención de la aparición de enfermedades en la salud pública que tienen que ver con los usos del suelo y las prácticas agrarias ”

los hongos, viables, para causar infección en los cultivos o simplemente los usan como soporte de crecimiento y multiplicación para entrar en la cadena alimentaria a través de los vegetales.

Si analizamos el ciclo de vida de los hongos de las especies que producen las AFLA (*Aspergillus flavus* y *A. parasiticus*), tanto en cultivos herbáceos de maíz como en los cultivos de árboles de frutos secos, la principal fuente de hongo es el suelo. Los esclerocios del hongo (estructuras de resistencia) pueden permanecer en el suelo varios años viables. Desde el suelo, a través de desplazamientos por el aire o por insectos de forma inespecífica, llegan a las cosechas y alimentos.

La presencia de hongos en los alimentos no indica necesariamente

nejo agrícola que diferencia la producción ecológica (PE) de la convencional, tanto en el manejo del suelo como de los productos fitosanitarios. Hasta el momento, no se ha podido demostrar científicamente que la PE sea más propensa a la presencia de micotoxinas en los alimentos que en los convencionales.

Merece la pena mencionar, también en este apartado, otros microorganismos patógenos de plantas que están asociados al suelo pero que no causan directamente enfermedades en las personas y los animales. Son microorganismos patógenos exclusivamente de plantas, pero su presencia en el suelo causa destrucciones completas de cosechas, pérdidas de tierras de cultivo, y con ello, todas las derivas económicas y sociales asociadas.



Uno de los ejemplos más conocidos de microorganismos presentes en el suelo agrícola que causó la mayor hambruna y diáspora conocida en Europa es el Oomicete *Phytophthora infestans*, causante del mildiu de la patata. Este microorganismo, causante de la entonces conocida como gran hambruna irlandesa, sigue siendo una de las principales enfermedades en el cultivo de la patata en Europa, el tercer alimento más producido en Europa tras los cereales y la remolacha azucarera.

Salvando lógicamente los escenarios históricos, hoy en día también seguimos hablando de patógenos muy nocivos para las plantas que pueden causar la pérdida completa de cosechas y modifican, de forma significativa, la economía y condiciones sociales de un pueblo. A estas plagas, la normativa europea las denomina Plagas Cuarentenarias Prioritarias (PCPs) sobre las que se establecen los más estrictos controles para evitar su implantación y diseminación. En Europa hay 20 PCPs, la primera en el ranking es *Xylella fastidiosa*, una bacteria que afecta a más de 600 especies de vegetales conocidos, entre ella, grandes cultivos como la vid, el almendro y el olivo, a los que es capaz de destruir en pocas campañas. Tras su infección se produce el síndrome de declive rápido del olivo y el almendro o la enfermedad de Pierce en la vid. Los estragos económicos y sociales que esta bacteria está produciendo en Europa son bien conocidos actualmente, entre ellos los acaecidos en la zona italiana de la Apulia por la muerte de olivos centenarios en miles de kilómetros cuadrados.

Suelos supresivos

En este apartado, también merece la pena mencionar un término hoy en desuso que es el de “sue-

los supresivos”. Durante décadas se manejaba este término para hacer referencia a suelos agrícolas en los que sus condiciones no permitían el desarrollo de enfermedades ocasionadas por hongos de suelo (microorganismos que se mantienen en el suelo viables de una cosecha a la siguiente). Hoy en día se han logrado describir las condiciones que explican esta “supresión”, principalmente ligada a las relaciones ecosistémicas de la microbiota del suelo y la interacción planta patógeno en el suelo.

Residuos de fitosanitarios en el suelo y en los alimentos y piensos

Los fitosanitarios (ppff) se utilizan para proteger a los cultivos contra insectos, malas hierbas, hongos

No debemos obviar que los ppff, que son potencialmente tóxicos para los seres humanos y los animales, pueden tener efectos agudos y crónicos en la salud, dependiendo de la cantidad y la forma de exposición. Algunos de los plaguicidas más antiguos y menos costosos pueden permanecer durante años en el suelo y el agua. Muchos de estos productos químicos han sido prohibidos para uso agrícola en los países desarrollados, pero todavía se utilizan en muchos países en desarrollo. Estas sustancias químicas han sido prohibidas por los países que firmaron el Convenio de Estocolmo de 2001, un tratado internacional que tiene como objetivo eliminar o restringir la producción y el uso de contaminantes orgánicos persistentes.

Para proteger a los consumidores de alimentos de los efectos

“ España necesita una Dirección General de One Health o Una Sola Salud, donde se promueva una estrategia de coordinación en la prevención, conocimiento y formación de las enfermedades compartidas, y sus mecanismos de transmisión, y de la importancia de la actividad agraria y los usos del suelo en la difusión de patógenos ”

y otras plagas, y son imprescindibles para garantizar todo el potencial productivo de los cultivos y la sostenibilidad económica, social y medioambiental de la agricultura.

Los ppff pueden ser biocidas (destruyen los organismos vivos) o bioestimulantes (desencadenantes de resistencia de las plantas frente a las plagas). Además, por su composición y origen, pueden ser de síntesis o naturales y que junto a su composición y deriva a residuos, pueden estar autorizados en agricultura ecológica o convencional.

adversos de los plaguicidas, la OMS, así como la EFSA, examina las pruebas y elabora dictámenes para establecer las listas de límites máximos de residuos aceptados internacionalmente. En el caso europeo, el control toxicológico y ecotoxicológico de las materias activas que componen las formulaciones de los ppff está estrictamente examinado. Para ello, se establecen dos tipos de control: i) por un lado, cada materia activa es caracterizada en función de su toxicidad y ecotoxicidad y en función de la misma se

autoriza su comercialización en la UE (Reglamento 1107/2009) y por otro, ii) una vez autorizados, se establece un límite máximo de residuos (LMR) con el fin de proteger la salud humana y animal. La legislación de la UE regula qué LMR se aplica a los distintos productos y establece un LMR por defecto cuando no se ha establecido un LMR específico. A partir de ahí, cada Estado Miembro registra aquellos ppff que pueden ser usados en su territorio en función de su eficacia demostrada como fitosanitario en ensayos locales.

La toxicidad y ecotoxicidad de un plaguicida depende de su función y de otros factores. Por ejemplo, los insecticidas tienden a ser más tóxicos para los seres humanos que los herbicidas. La misma sustancia química puede tener diferentes efectos en diferentes dosis, es decir, la cantidad de sustancia química a la que se expone la persona. La toxicidad también puede depender de la vía por la cual se produce la exposición, por ejemplo, si se traga o inhala el producto, o si entra en contacto directo con la piel.

Los efectos adversos de estos plaguicidas solo se producen cuando se rebasa un cierto nivel seguro de exposición. Cuando una persona entra en contacto con grandes cantidades de plaguicidas, el resultado puede ser una intoxicación aguda o efectos a largo plazo en la salud que pueden incluir cáncer y efectos adversos sobre la reproducción.

Además de ello, en la UE, hay límites excluyentes para la comercialización de las materias activas por su efecto tanto tóxico como ecotóxico, que se presentan específicamente en el Anexo II de Reglamento 1107/2009). Estos son: genotoxicidad, carcinogenotoxicidad, toxicidad para

la reproducción, alteración endocrina y si no se considera agente contaminante orgánico persistente (COP), sustancia persistente bioacumulativa y tóxica (PBT) o sustancia muy persistente y muy bioacumulativa (mPmB). En el caso de ecotoxicidad, fundamentalmente, no admiten todas aquellas materias que tengan efectos agudos o crónicos inaceptables para la supervivencia y el desarrollo de las colonias de abejas y polinizadores.

En los últimos años se está viviendo una revolución en el tipo de ppff aplicados. Son los conocidos con el nombre de bioestimulantes. Su modo de acción no está enfocada a la eliminación de plagas, sino a proteger a las plantas a través de la estimulación de su resistencia sistémica adquirida. Actualmente está en pleno debate científico, la alteración del microbiota tanto en el suelo como en los alimentos que estos productos pudieran provocar.

Los factores ambientales y ecológicos en las enfermedades infecciosas emergentes

Las enfermedades infecciosas emergentes se definen como aquellas enfermedades recientemente identificadas y que afectan a una población por primera vez, o que han existido previamente, pero están aumentando rápidamente, ya sea en términos del número de nuevos casos dentro de una población o de su propagación a nuevas áreas geográficas, hospedadores o agentes vectores. También se agrupan bajo este término aquellas enfermedades que han afectado una determinada área en el pasado, han disminuido o han sido controladas, pero que se vuelven a reportar en números



cada vez mayores. En el caso de enfermedades antiguas, ya conocidas, que reaparecen en una nueva forma clínica que puede ser grave o fatal, hablamos de enfermedades reemergentes. Un ejemplo de estas últimas es el Chikungunya en India.

Este tipo de enfermedades suponen una grave amenaza para la seguridad sanitaria mundial. La experiencia demuestra que los brotes de enfermedades no sólo pueden causar un gran número de muertes humanas a medida que se propagan, sino que también tienen enormes repercusiones sociales y económicas en el mundo interconectado de hoy. Con el aumento de los viajes, el comercio y la movilidad de las personas en todo el mundo, las enfermedades infecciosas emergentes pueden cruzar fácilmente las fronteras internacionales, pasando sin problemas de una población a otra. La naturaleza de tales enfermedades y la necesidad de un enfoque colectivo han sido claramente demostradas por el SARS (síndrome respiratorio agudo severo), la influenza aviar, la pandemia (H1N1) de 2009 y, por supuesto, la pandemia COVID-19 de 2020.

Muchos factores precipitan la aparición de nuevas enfermedades, ya que permiten que los agentes infecciosos evolucionen hacia nuevos nichos ecológicos, alcancen y se adapten a nuevos huéspedes y se propaguen más fácilmente entre los nuevos huéspedes. Estos factores incluyen la urbanización y la destrucción de hábitats naturales, lo que lleva a que humanos y animales vivan en estrecha proximidad; el cambio climático y los ecosistemas cambiantes; los cambios en las poblaciones de huéspedes reservorio o vectores, que actúan como intermediarios; y la mutación genética de los propios microorganismos. La mayoría de estos factores se engloban dentro de factores de carácter socioeconómico, ambiental y ecológico. Un estudio a nivel global sobre la aparición de 335 enfermedades infecciosas emergentes entre 1940 y 2004 demostró patrones globales no aleatorios, lo que proporciona una pista para identificar regiones donde es más probable que se originen este tipo de enfermedades (puntos críticos de enfermedades emergentes). Sin embargo, es difícil predecir el impacto de una enfermedad emergente, sobre todo en términos de salud humana, es-

pecialmente si se tiene en cuenta que podríamos tener poca o ninguna inmunidad natural frente a la enfermedad.

Estudios previos han demostrado que la morbilidad de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes está aumentando y que la mayoría son de origen zoonótico, lo que significa que la enfermedad ha surgido de un animal y ha cruzado la barrera inter-especie infectando así al ser humano.

Se calcula que, aproximadamente el 60% de todas las enfermedades infecciosas humanas reconocidas hasta ahora, y alrededor del 75% de las enfermedades infecciosas emergentes que han afectado al ser humano en las últimas tres décadas, se han originado en animales, la mayoría de ellas, en torno al 70%, se han originado en fauna silvestre, como el SARS-CoV-1 y el virus Ébola.

Este tipo de enfermedades también pueden transmitirse por alimentos, el agua, el aire o vectores, organismos que funcionan como huéspedes intermediarios del patógeno y transmiten dicha enfermedad a los humanos, como por ejemplo, los mosquitos, garrapatas o las ratas, entre otros. También se da el caso de patógenos que se originan en el ser humano, como *Mycobacterium tuberculosis*, que pueden transmitirse de humanos a animales. Siendo el contacto estrecho entre animales y seres humanos, un factor de riesgo que puede aumentar la transmisión mutua.

Si bien un sistema de salud pública sólido es un requisito previo para combatir los brotes de enfermedades infecciosas emergentes, estos brotes también pueden interrumpir significativamente dicho sistema. Por lo tanto, fortalecer la preparación, la vigilancia, la evaluación de riesgos, la comunicación de riesgos, las



nematodes

instalaciones de laboratorio y la capacidad de respuesta son cruciales. Igualmente, importante es la asociación entre los sectores de sanidad animal, agricultura, silvicultura y salud a nivel nacional, regional y global, debido a la estrecha relación existente entre el ser humano, los animales y su entorno. De aquí se desprende el concepto de una sola salud o "One Health".

El concepto de Una Salud se inició en múltiples disciplinas en 2006, se trata de un esfuerzo colaborativo y global para lograr la mejor salud para las personas, los animales y el medio ambiente. Tiene como objetivo capturar la interdependencia inherente de la salud humana y no humana y el medio ambiente y es relevante para el desarrollo de estrategias para controlar las enfermedades infecciosas.

Este enfoque para fortalecer la vigilancia de la salud humana y animal podría reducir los costos entre un 10% y un 30%. Además de los ahorros de recursos financieros, las inversiones en recursos humanos, como trabajadores de atención médica sobre el terreno, epidemiólogos, microbiólogos, científicos de prevención de infecciones, especialistas en control y veterinarios, también reducen el gasto. No hay que olvidar que la comunicación oportuna de datos epidemiológicos en tiempo real es esencial. Por lo tanto, la implementación del enfoque Una Salud tiene el potencial de prevenir y controlar las enfermedades zoonóticas transfronterizas (como el SARS, el MERS y la enfermedad infecciosa por coronavirus -19 (COVID-19)) de manera eficiente y rentable, siendo este enfoque altamente eficiente en términos de eficiencia en el uso de recursos.

Para prevenir y controlar las enfermedades infecciosas es necesario investigar y regular adecuada-

mente los factores ambientales, como son los patrones de uso de la tierra y el agua, la ganadería intensiva, el deterioro de los hábitats de la vida silvestre, el uso excesivo de pesticidas y el comercio internacional de vida silvestre. Se requiere la colaboración intersectorial del sistema de salud para el monitoreo complejo y las intervenciones de enfermedades infecciosas tanto a nivel regional, como nacional e internacional.

El cambio climático también juega un papel relevante en la aparición de las enfermedades infecciosas emergentes. Las condiciones climáticas son cada vez más propicias para la transmisión de múltiples enfermedades infecciosas, al afectar directamente las características biológicas de los patógenos (por ejemplo, crecimiento, supervivencia y virulencia) y de sus vectores, y al favorecer indirectamente la transmisión a través de la modificación de los ecosistemas y cambios en el comportamiento humano. El aumento de las temperaturas y las precipitaciones puede promover una variedad de enfermedades infecciosas, desde enfermedades transmitidas por vectores (p. ej., malaria, dengue y leishmaniasis), hasta infecciones entéricas y diarrea (p. ej., cólera, vibriosis e infección por rotavirus), y enfermedades parasitarias como la esquistosomiasis. Un ejemplo puede verse en la transmisión del dengue, los cambios climáticos han provocado un aumento en su transmisión desde 1950 hasta 2018 del 8,9% y 15,0%, en función del vector (*Aedes aegypti* y *A. albopictus*, respectivamente). Este aumento se debe a la ampliación del rango geográfico de los vectores, anteriormente ausentes en Europa y que en la actualidad encontramos en varios países europeos.

Otros vectores, como las garrapatas *Ixodes ricinus*, portadoras

de *Borrelia burgdorferi* (causante de la enfermedad de Lyme) y del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, también se han propagado gradualmente a regiones más amplias de Europa. En los últimos 10 años, Europa ha presenciado un regreso de la malaria, con una transmisión local sostenida de infecciones por *Plasmodium vivax* en Grecia en 2012, una mayor incidencia de infecciones patógenas por *Vibrio* spp. en la región del Báltico, brotes recurrentes de verano del virus del Nilo Occidental en el sur y el este de Europa, casos de transmisión local de chikungunya en Francia e Italia, y un informe de transmisión local del virus Zika en Francia en 2019.

El efecto de la temperatura sobre la agricultura está vinculado a la disponibilidad de agua y a la producción de alimentos, que pueden verse amenazadas por períodos prolongados de sequía o por el exceso de lluvias. Durante el último siglo, las áreas irrigadas se han quintuplicado. Para 2025, las previsiones indican que el 64% de la población mundial vivirá en cuencas con estrés hídrico.

La variación en la cantidad e intensidad de las precipitaciones tendrá un impacto negativo general en la agricultura, produciéndose una disminución de la disponibilidad de recursos hídricos en las zonas donde las precipitaciones se reduzcan, mientras que en las zonas donde se espera un aumento de las precipitaciones, la variabilidad e intensidad de las precipitaciones podrían tener un impacto negativo en la distribución estacional de las precipitaciones y aumentar el riesgo de inundaciones y contaminación del agua.

El aumento de la temperatura no es la única causa de la aridez del suelo; la explotación del medio ambiente, la deforestación y la



pérdida de biodiversidad también son factores importantes que contribuyen a ello.

Las temperaturas más altas también pueden facilitar la introducción de nuevos patógenos, vectores o huéspedes que resulten en una mayor necesidad de pesticidas y fertilizantes en la agricultura. Estas sustancias tóxicas se acumulan en la cadena alimentaria, contaminan los recursos hídricos subterráneos y podrían propagarse fácilmente por el aire. Esto podría aumentar significativamente la exposición humana a patógenos y productos químicos en la agricultura e incluso en las regiones templadas.

Si bien estudios previos han destacado el papel de los patógenos virales como una amenaza importante de provocar enfermedades infecciosas emergentes, en el estudio anteriormente comentado de Jones KE et al., se encontró que la mayoría de los patógenos involucrados en este tipo de eventos estaban representados por cepas bacterianas resistentes a antibióticos o Rickettsiales (54,3%), representando los virus o agentes priónicos un 25,4%. Esto refleja la importancia de la resistencia a los antimicrobianos para la salud global.

Tal es la importancia del impacto de las enfermedades infecciosas emergentes que la OMS ha publicado, el pasado 4 de septiembre, un marco mundial para ayudar a los Estados Miembros a investigar exhaustivamente los orígenes de los patógenos nuevos y reemergentes, siendo el primer enfoque unificado y estructurado que proporciona orientaciones exhaustivas sobre los estudios que se necesitan para investigar los orígenes de patógenos emergentes y reemergentes. El comunicado de prensa realizado para dicha presentación afirma: "Como

demuestran cada brote y cada pandemia, la salud humana y animal se ve amenazada por el riesgo cada vez mayor de aparición de patógenos conocidos (como los virus del Ébola, de Nipah, de la gripe aviar, de Lassa y de la viruela símica) y nuevos con potencial epidémico y pandémico (nuevos virus de la gripe, MERS-CoV, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2), por lo que la capacidad de prevenir y, cuando ello no sea posible, contener rápidamente los brotes e identificar sus orígenes es científica, moral y financieramente más esencial que nunca". Además, ofrece recomendaciones sobre las capacidades y herramientas necesarias para llevar a cabo estas investigaciones, incluyendo los recursos humanos necesarios y los sistemas de vigilancia humana, animal y ambiental.

El microbioma humano y su implicación en la salud

La microbiota es el conjunto de microorganismos residentes en un nicho ecológico determinado. Está formado por virus, bacterias, arqueas, hongos y otros organismos eucariotas (como protozoos), siendo las bacterias el grupo de microorganismos más numeroso. El término microbioma engloba, tanto al conjunto de microorganismos presentes en un entorno específico, que interactúan entre sí, como sus genomas, distintos metabolitos derivados y las condiciones del ambiente específico en el que se encuentran.

Cuando el entorno en el que se encuentra esta comunidad de microorganismos es el cuerpo humano, hablamos del microbioma humano. En cada una de las diferentes localizaciones de nuestro

organismo podemos encontrar ecosistemas de microorganismos complejos y diferentes. El más complejo, diverso y numeroso es el asociado al aparato digestivo, particularmente en el ciego, donde la densidad de microorganismos es la mayor que hay en nuestro organismo y está compuesto principalmente por bacterias anaerobias estrictas.

Inicialmente y durante varios años, se hablaba de un ratio 10:1 entre el número de células bacterianas presentes en nuestro organismo frente al número de células humanas. Sin embargo, estudios recientes, han demostrado que el ratio es aproximadamente 1:1, concentrándose en su mayoría en el colon, como hemos mencionado previamente, donde se ha calculado que el volumen de bacterias es de unas 10^{11} bacterias/gramo.

Estas comunidades tienen un comportamiento simbiótico y mutualista con las células eucariotas humanas, son imprescindibles para el correcto funcionamiento de nuestro organismo, mantienen un importante diálogo con el sistema inmune y tienen funciones homeostáticas. Por su enorme capacidad metabólica, se ha considerado a la microbiota como un "órgano" imprescindible para la vida y con influencia en la salud y la enfermedad.

Numerosas evidencias científicas han implicado al microbioma intestinal y su potencial metabólico en diversos estados patológicos en los últimos años, originando nuevas estrategias terapéuticas para controlar y regular este ecosistema. Entre estos nuevos enfoques se encuentra la transferencia de microbiota fecal, con una popularidad creciente dado su éxito en el tratamiento de la diarrea recurrente causada por *Clostridium difficile*.

En una persona adulta, el tracto gastrointestinal puede albergar entre 500 y 1.000 especies de microorganismos, siendo las bacterias de los filos Bacteroidota ($\approx 25\%$) y Firmicutes ($\approx 60\%$) los mayoritarios. En menor proporción se detectan Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Cyanobacteria, Actinobacteria y Spirochaetes, las arqueas, los hongos, los protozoos, los virus y otros microorganismos. También es importante mantener las proporciones equilibradas, y por ello se ha establecido la ratio Firmicutes/Bacteroidota como un parámetro para evaluar el equilibrio de la microbiota intestinal y su funcionalidad. En los obesos esta ratio está muy alterada por el aumento de los Firmicutes. El aumento de Firmicutes también se ha descrito en ancianos de forma fisiológica como consecuencia de la edad.

Nuestra microbiota se encuentra en un equilibrio dinámico, experimenta cambios como consecuencia de la influencia de múltiples factores, de un modo similar

ración del estado inicial cuando cesa la alteración), recuperando inmediatamente su estado natural, en equilibrio, conocido como eubiosis. El nivel de estos cambios viene definido no solo por la naturaleza, la fuerza y la duración de la alteración, sino también por la composición y la estabilidad de cada microbiota, asumiendo que cada una es única para cada persona.

En algunas ocasiones, la naturaleza de la alteración es tan fuerte que se produce un estado de disbiosis, alteración en la composición y/o funciones de los microorganismos que forman parte de la microbiota, caracterizada por una menor diversidad, observando una dominancia de un taxón concreto ($>30\%$), un menor número de microorganismos comensales y mayor presencia de microorganismos patógenos. Y es este escenario de disbiosis el que se ha relacionado con distintos estados patológicos y en el que los patobiontes pueden jugar un papel crucial en la enfer-

“ Teniendo en cuenta la importancia de la microbiota sobre la salud humana y el efecto de los factores ambientales y la dieta sobre su equilibrio, podemos considerar que la salud ambiental está vinculada con la salud de nuestra microbiota y, por tanto, con la del individuo ”

a los que experimenta cualquier órgano de nuestro cuerpo a lo largo de la vida. Continuamente estamos expuestos a factores que pueden influir, aunque una de sus características es su gran capacidad de resiliencia (capacidad de adaptación frente a un agente perturbador o una situación adversa, con posterior recupe-

medad. Los patobiontes son microorganismos comensales habituales de la microbiota humana que en un estado de equilibrio tienen funciones beneficiosas para nuestro organismo, pero son potencialmente patógenos en condiciones de un ecosistema alterado, es decir, cuando se produce una disbiosis.

Investigación en microbioma

Se considera tal la importancia del papel que juega este ecosistema microbiano, que durante los últimos años, dos grandes proyectos están llevando a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la microbiota humana, así como su relación con estados de enfermedad: el Proyecto MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract), financiado por la Unión Europea, y el Human Microbiome Project (HMP), subvencionado por el National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos.

El Proyecto MetaHIT, fue un proyecto financiado por la Comisión Europea bajo su séptimo programa marco entre 2008 y 2012, con un presupuesto general de 21.355.988,85 €. Su principal objetivo era establecer correlaciones entre los genes de la microbiota intestinal humana y la salud (o las enfermedades) del huésped de dicha microbiota. Para ello, los investigadores se han centrado en dos enfermedades con una incidencia creciente en Europa: la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la obesidad.

El HMP, subvencionado por el Fondo Común del NIH desde 2007 hasta 2016, se creó con la misión general de generar recursos que permitan una caracterización integral de la microbiota humana y así mejorar nuestra comprensión de cómo el microbioma afecta en la salud y la enfermedad humanas. Se desarrolló en dos fases. La fase inicial del proyecto, HMP1, establecida en 2008, se centró en el desarrollo de conjuntos de datos de secuencias de ADN y herramientas computacionales para caracterizar el microbioma en adultos sanos y en personas con enfermedades específicas asociadas al microbioma. Incluía los siguientes objetivos:



- Desarrollar un conjunto de referencia de secuencias de genomas microbianos y realizar la caracterización preliminar del microbioma humano.

- Explorar la relación entre la enfermedad y los cambios en el microbioma humano.

- Desarrollar nuevas tecnologías y herramientas para el análisis computacional, estableciendo un repositorio de recursos.

- Estudiar las implicaciones éticas, legales y sociales de la investigación sobre el microbioma humano.

Para ellos se caracterizó el perfil completo del microbioma de más de 300 individuos sanos, incluyendo varias localizaciones anatómicas: fosas nasales, cavidad oral, piel, tracto gastrointestinal y tracto urogenital.

En la segunda fase, el iHMP (Integrative Human Microbiome Project), establecida en 2014, el objetivo era crear conjuntos de datos longitudinales integrados tanto del microbioma como del huésped a partir de tres estudios de cohorte diferentes de afecciones asociadas al microbioma utilizando múltiples tecnologías ómicas. Cada uno de estos grupos de estudio se ha dedicado a proporcionar nuevas herramientas computacionales y perspectivas moleculares integradoras sobre la actividad microbiana durante la disbiosis. Como resultado de la creación de estos recursos de datos multiómicos, el iHMP ha abierto nuevas oportunidades para la integración de datos en el microbioma humano. Los estudios en los que se enfocó fueron:

- ▶ Embarazo y parto prematuro. Con el objetivo de una mejor comprensión de cómo el microbioma y los perfiles del huésped cambian durante el embarazo e

influyen en el establecimiento del microbioma en los neonatos.

- ▶ Enfermedad inflamatoria intestinal. Esfuerzo multiinstitucional para comprender cómo cambia el microbioma intestinal humano con el tiempo en adultos y niños con EII.

- ▶ Diabetes tipo 2. La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud. Este proyecto pretende comprender sistemáticamente la diabetes y su etiología.

El proyecto HMP representa el conjunto de datos de secuencias de metagenomas más grande del mundo de una cohorte humana, es el único conjunto de datos completo del mundo sobre la composición de las comunidades bacterianas, fúngicas, virales y protistas de una cohorte humana, y se trata de un conjunto de datos integrados de perfiles metagenómicos, de transcripción, de proteínas y de metabolitos tanto del microbioma como del huésped en múltiples cohortes humanas.

A raíz de estos grandes proyectos, en octubre de 2019, durante la 14ª Conferencia Internacional sobre Genómica, se lanzó oficialmente el proyecto MMHP (Million Microbiomes from Humans Project). Científicos de China, Suecia, Dinamarca, Francia y Letonia acordaron colaborar en un proyecto metagenómico microbiano a gran escala, con el objetivo de secuenciar y analizar un millón de muestras del intestino, la boca, la piel, el tracto reproductivo y otros órganos en los siguientes tres a cinco años para construir un mapa del microbioma del cuerpo humano y crear la base de datos del microbioma humano más grande del mundo. Se habían marcado como objetivo tener un mapa preliminar basado en aproximadamente 100.000 muestras para 2021, que se vio ralentizado debido a la pandemia COVID-19.

En el 33º Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), que tuvo lugar en Copenhague en abril de 2023, actualizaron la situación del proyecto, contando con la participación de 21 instituciones en toda Europa y un total de casi 57.000 muestras secuenciadas, en su mayoría muestras de heces.

Relación entre el microbioma humano y el ambiente

Además de los factores genéticos, hay varios factores que influyen en la composición de la microbiota, entre ellos se encuentran factores ambientales relacionados con el entorno del individuo, como el lugar de residencia (zonas urbanas o rurales), la contaminación, el contacto con animales; los hábitos de vida, como el consumo de tabaco y de bebidas alcohólicas, la actividad física que se realiza; la exposición a fármacos; el estrés, entre otros; siendo los factores más relacionados con su diversidad, la alimentación y la actividad física.

Además, hay que tener en cuenta que el ambiente es una fuente de potenciales patógenos, bien sea a través de partículas o fómites en el aire o indirectamente a través de alimentos, agua o vectores.

Teniendo en cuenta la importancia de la microbiota sobre la salud humana y el efecto de los factores ambientales y la dieta sobre su equilibrio, podemos considerar que la salud ambiental está vinculada con la salud de nuestra microbiota y, por tanto, con la del individuo.

Bibliografía

1. "Los bosques y la aparición de nuevas enfermedades infecciosas en los seres humanos". B.A. Wilcox y B. Ellis Centro para la Ecología de las Enfermedades Infecciosas del Instituto para la Medicina Tropical y las Enfermedades Infecciosas de Asia y el Pacífico, Universidad de Hawaii en Manoa (Estados Unidos).
2. "Soil microbiomes and one health". Samiran Banerjee¹ and Marcel G. A. van der Heijden^{2,3}. Nature reviews. Microbiology. www.nature.com/nrmicro. ¹Department of Microbiological Sciences, North Dakota State University, Fargo, ND, USA. ²Plant-Soil Interactions Group, Agroscope, Zurich, Switzerland. ³Department of Plant and Microbial Biology, University of Zurich, Zurich, Switzerland.
3. "Soil structure and microbiome functions in agroecosystems" Martin Hartmann & Johan Six Sustainable Agroecosystems, Institute of Agricultural Sciences, Department of Environmental Systems Science, ETH Zurich, Zurich, Switzerland.
4. Alkorta Calvo I & C Garbisu Crespo. 2023. Mensajeras ocultas del apocalipsis. Las bacterias multirresistentes a los antibióticos. Uno Ed. ISBN: 978-84-19668-70-7
5. Butkus, Ben. (2023.04.17). Powered by MGI Tech, 'Million Microbiomes' Project Back on Track After COVID Slowdown. Genomeweb. <https://www.genomeweb.com/>
6. Chen, K.-T. Emerging Infectious Diseases and One Health: Implication for Public Health. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 9081. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159081>
7. Comisión Europea. Sobre las alertas alimentarias registradas en Europa. RASFF 2023, Anual report. https://food.ec.europa.eu/document/download/911d49f2-b3ef-4752-8ea3-5f20dbbe9945_en?filename=acn_annual-report_2023.pdf y de la Comisión Europea <https://ec.europa.eu/newsroom/sante/items/847722/en>
8. CORDIS - Resultados de investigaciones de la UE. Metagenomics of the Human Intestinal Tract (<https://cordis.europa.eu/project/id/201052/es>). Último acceso el 22/10/2024.
9. Del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Revisión Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36(4):241-245.
10. EFSA, autoridad europea de seguridad alimentaria sobre resistencia antimicrobiana. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/antimicrobial-resistance>
11. ELIKA. Las micotoxinas en alimentos y piensos editado por ELIKA-Agencia Vasca de Seguridad Alimentaria, 2018. <https://seguridadalimentaria.elika.eus/wp-content/uploads/2018/05/Articulo-micotoxinas-alimentos-2018.pdf>
12. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Cornelli EM, Egert M, Giaroni C, Karpinski TM, Loniewski I, Mulak A, Reygnier J, Samczuk P, Serino M, Sikora M, Terranegra A, Ufnal M, Villeger R, Pichon C, Konturek P, Edeas M. Microbiota medicine: towards clinical revolution. J Transl Med. 2022 Mar 7;20(1):111. doi: 10.1186/s12967-022-03296-9. PMID: 35255932; PMCID: PMC8900094.
13. Human Microbiome Project (<https://hmpdacc.org/>). Último acceso el 22/10/2024.
14. Jauregi, L.; Epelde, L.; Alkorta, I. & Garbisu, C. (2021) - Antibiotic resistance in agricultural soil and crops associated to the application of cow manure-derived amendments from conventional and organic livestock farms. Frontiers in Veterinary Science, vol. 8, art. 153. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.633858>
15. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. Nature. 2008 Feb 21;451(7181):990-3. doi: 10.1038/nature06536. PMID: 18288193; PMCID: PMC5960580.
16. Le Guern R, Stabler S, Gosset P, Pichavant M, Grandjean T, Faure E, Karaca Y, Faure K, Kipnis E, Dessein R. Colonization resistance against multi-drug-resistant bacteria: a narrative review. J Hosp Infect. 2021 Dec; 118:48-58. doi: 10.1016/j.jhin.2021.09.001. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34492304.
17. Million Microbiomes from Human Project (MMHP) (<https://db.cngb.org/mmhp/>). Último acceso el 22/10/2024.
18. Nadeu, E., van Dijk, R., Hiller, N. 2023. The Soil Microbiome: its contribution to soil health and One Health. Institute for European Environmental Policy, Brussels.
19. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2024. "Exploring Linkages Between Soil Health and Human Health". Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/27459>.
20. Olofsson LE, Bäckhed F. The Metabolic Role and Therapeutic Potential of the Microbiome. Endocr Rev. 2022 Sep 26;43(5):907-926. doi: 10.1210/edrv/bnac004. PMID: 35094076; PMCID: PMC9512151.
21. OMS. (2024/Sep/4). La OMS presenta un marco mundial para comprender los orígenes de los patógenos nuevos o reemergentes. [Comunicado de prensa]. <https://www.who.int/es/news/item/04-09-2024-who-launches-global-framework-for-understanding-the-origins-of-new-or-re-emerging-pathogens>
22. OMS. Sobre la contaminación de los alimentos y piensos por los productos fitosanitarios usados en agricultura. Informe de 15 de septiembre de 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pesticide-residues-in-food>
23. Rossati A. Global Warming and Its Health Impact. Int J Occup Environ Med. 2017 Jan;8(1):7-20. doi: 10.15171/ijoem.2017.963. PMID: 28051192; PMCID: PMC6679631.
24. Sebastián-Domingo Juan-J., Sánchez-Sánchez Clara. De la flora intestinal al microbioma. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2018 Ene [citado 2024 Oct 23] ; 110(1): 51-56. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009&lng=es. <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>.
25. The Lancet Microbe. Climate change: fires, floods, and infectious diseases. Lancet Microbe. 2021 Sep;2(9): e415. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00220-2. Epub 2021 Sep 1. PMID: 35544145.
26. Urra, J.; Alkorta, I. & Garbisu, C. (2019) - Potential benefits and risks for soil health derived from the use of organic amendments in agriculture. Agronomy, vol. 9, n. 9, art. 542. <https://doi.org/10.3390/agronomy9090542>.
27. World Health Organization. A Brief Guide to Emerging Infectious Diseases and Zoonosis; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014.