

LA REVOLUCIÓN DE LOS MICROBIOS: INFECCIONES EMERGENTES Y REEMERGENTES

PEDRO GARCÍA BARRENO
Real Academia de Ciencias

«... close the book on the infectious diseases».
Surgeon General, 1969.

«In revising and rewriting this book we are conscious both of the virtual absence of serious infectious disease today and of the factors that made that consummation possible».

Natural History of Infectious Diseases (4th ed.)
Sir Macfarlane Burnet & David O. White
Cambridge University Press, 1972.

La historia natural y el impacto de los llamados «patógenos emergentes» suponen, como problema de salud pública, un tema de interés creciente. La conciencia pública creada por estas enfermedades se debe a sus efectos devastadores (por ejemplo, el síndrome pulmonar por Hantavirus, las fiebres hemorrágicas debidas a la infección por diversos virus, o el sida), y al interés mostrado por los medios de comunicación y por la industria farmacéutica. La alarma social provocada por todo ello está presionando a las organizaciones sanitarias para mejorar los sistemas de vigilancia epidemiológica, para conseguir métodos de diagnóstico precoz y para lograr armas terapéuticas y preventivas eficaces. En este último campo la ingeniería de vacunas ocupa un lugar destacado.

Las infecciones emergentes son aquellas de nueva aparición en una población (por ejemplo, el sida). Sin embargo, la mayoría de las veces, no se trata de una enfermedad nueva sino de una ya conocida que, durante largo tiempo, estuvo secuestrada y ha reemergido (por ejemplo, la fiebre hemorrágica por virus Ébola, una enfermedad endémica en algunos núcleos africanos, para algunos causa del síndrome de Tucídides o Plaga de Atenas que, en el siglo V a. C., cercenó la Grecia de la época de Pericles). Muchas de estas enfermedades se originan (emergen) en una zona geográfica definida y luego se diseminan (plagas). Por su parte, la mayoría de las infecciones emergentes son zoonosis o infecciones que se transmiten desde los animales (reservorios) al hombre por diferentes mecanismos (por ejemplo, mordedura) y/o vectores (por ejemplo, garrapata).

En cualquier caso, son enfermedades en las que la interacción entre los humanos y su medio es determinante; en particular, diferentes condicionantes agropecuarios, los cambios demográficos, la globalización del comercio y de los viajes, la degradación del medio por la contaminación y por la destrucción causadas por una industria incontrolada en expansión, y las crisis locales o deficiencias en los sistemas de salud pública. La predicción y prevención de estas enfermedades exige, ante todo, la vigilancia y el control de los reservorios y de los vectores, la garantía de unas medidas sanitarias adecuadas y el apoyo a un control integrado y global del ecosistema donde el calentamiento global favorece el avance de parásitos y de virus.

Entre los derroteros más fascinantes de las enfermedades infecciosas se encuentra el de aquellos patógenos de muy reciente identificación que han provocado verdaderas revoluciones conceptuales en la patología; tales son los casos de la bacteria relacionada con la úlcera y el cáncer gástricos, y el de los priones causantes del «mal de las vacas locas». También, el hecho de que los microbios—como cualquier otro organismo vivo—estén sometidos a los principios de la genética y de la evolución ha tenido, entre otras, tres repercusiones muy importantes: por un lado, el establecimiento de infecciones características de determinados nichos casi siempre muy tecnificados (por ejemplo, las debidas a la colonización por bacterias específicas en los hospitales, o las desarrolladas por otro tipo de bacterias que se encuentran en los sistemas de distribución del agua o del aire acondicionado); en segundo lugar, la adquisición por parte de los gérmenes de resistencia a los antibióticos y otros fármacos (por ejemplo, la tuberculosis multiresistente por tratamiento incorrecto con antibióticos representa un caso de enfermedad reemergente de gran trascendencia); por último, en relación con los xenotrasplantes, ya en puertas, la posible amenaza de la adaptación al hombre de patógenos, hasta la fecha, exclusivos de los animales.

Otro aspecto del mundo microbiano es el bioterrorismo que, ignorado y negado durante décadas, ha reemergido con ímpetu en los últimos años. Los recientes sucesos en Irak, Japón y Rusia proyectan una ominosa sombra.

En enero de 1999, el entonces presidente de Estados Unidos, Bill Clinton, se dirigió a la Academia Nacional de Ciencias para anunciar una iniciativa de defensa contra las nuevas estrategias de guerra: los ataques a las infraestructuras de la nación, en especial la red informática y, sobre todo, las posibles agresiones a la población con armas biológicas y químicas. Sin embargo, de forma paralela, los microorganismos también emergen como aliados en la conservación del patrimonio y en la biorremediación.

HISTORIA NATURAL DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En 1972 se publicó la cuarta edición del clásico *Natural History of Infectious Diseases*. Sus autores fueron el premio Nobel de Fisiología o Medicina 1960, sir Frank Macfarlane Burnet, y el profesor de Microbiología David O. White. Ellos, herederos de un siglo de teoría bacteriana, contemplaron la tríada «vacunación-antibioterapia-higiene» como el fin de la amenaza de la enfermedad infecciosa en los países desarrollados (figura 1).

Durante la mayor parte de la historia —escribieron— la actitud humana ante las epidemias y otras manifestacio-

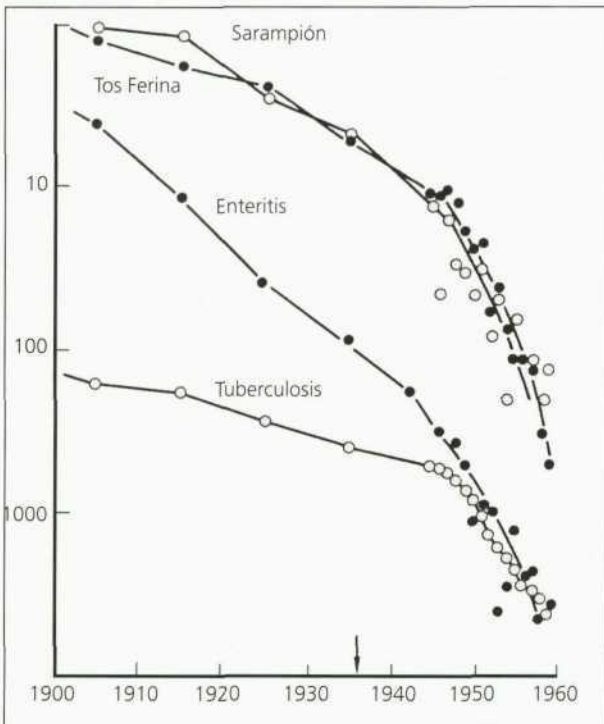


Fig. 1.— Evolución de la mortalidad de algunas enfermedades infecciosas (sarampión, tos ferina, enteritis y tuberculosis) en Inglaterra y en Gales durante el siglo xx. Aunque las escalas absolutas difieren, todas son logarítmicas. Entre 1936, fecha de la 1.ª edición del libro, y 1960, se ha producido una disminución relevante en las muertes por las enfermedades indicadas. (Tomado de M. Burnet y D. O. White, *Natural History of Infectious Disease*, 4.ª ed., Cambridge University Press, 1972).

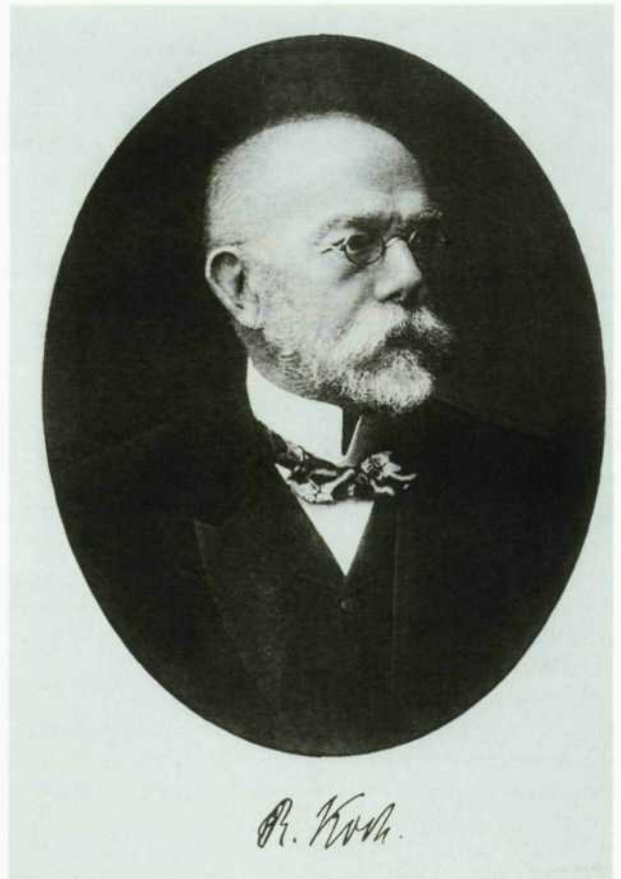


Fig. 2.— Robert Heinrich Hermann Koch (Klauthal, 1843 - Baden Baden, 1910).

nes de la enfermedad infecciosa fue una curiosa mezcla de teoría errónea y una buena dosis de sentido común. Desde el lado práctico, el carácter contagioso de algunas de las infecciones más fácilmente reconocibles —como la peste y la lepra— fue bien conocida en la Edad Media, lo que permitió plantear medidas para prevenir y controlar las epidemias. La asociación entre enfermedad y ausencia de higiene personal era algo aceptado en la Antigüedad clásica y, ya en los primeros años del siglo xv, había un consenso general que asociaba la peste con la insalubridad pública. Por su parte, en 1403, los venecianos implantaron la cuarentena para los viajeros procedentes de regiones que consideraban contaminadas. Sin embargo, en 1890 algunos epidemiólogos «bien informados» consideraban que las epidemias de peste, de gripe o de fiebre amarilla podían comenzar por la emanación de material pestilente proveniente de venenos normalmente producidos en procesos de putrefacción. El trabajo de Pasteur y de Koch erradicó para siempre el misterio de la enfermedad infecciosa. Fiebres, forúnculos, pústulas y abscesos, por no mencionar las principales pestilencias, se debían a la invasión del organismo por bacterias y otros microorganismos. Robert Koch (figura 2), entre 1870 y 1880 descubrió los microbios causantes del ántrax, de la tuberculosis y del cólera. La nueva ciencia de la bacteriología impulsó

la salubridad pública que había comenzado tímidamente en Inglaterra pocas décadas atrás: abastecimiento de agua potable, alcantarillado, regulaciones sanitarias de los alimentos —en especial de la leche—, limitación del hacinamiento, etc. Las técnicas quirúrgicas, revolucionadas con la implantación de la anestesia general, despegaron definitivamente con la antisepsia y los métodos asépticos introducidos por Joseph Lister. Desapareció la fiebre tifoidea, declinó la mortalidad infantil, triunfó la cirugía al controlar la sepsis postquirúrgica y se erradicó la fiebre amarilla de unas cuantas áreas económicamente vitales de los trópicos.

Entre 1940 y 1950 hubo un cambio cualitativo significativo. Fue la década que contempló el desarrollo y utilización de los antibióticos y de los insecticidas de síntesis. Con ello, la Segunda Guerra Mundial estuvo menos influida por las infecciones que cualquier otra guerra. La hepatitis sérica apareció a gran escala como una enfermedad yatrogénica, y los ejércitos que invadieron ecosistemas extraños sufrieron la malaria, el tifus y otras enfermedades infecciosas pero en menor cuantía que en campañas anteriores. Entre 1950 y 1960 una nueva pandemia gripal tuvo menor impacto que la de 1918-1919. Las vacunas contra la polio de Salk y de Sabin se desarrollaron y utilizaron con éxito. Los métodos de cultivo celular facilitaron la investigación virológica. La eficacia de la quimioterapia antituberculosa se hizo patente poco después de 1950, y entre 1960 y 1970 se abrieron paso los nuevos conceptos de la biología molecular. Por su parte, el desarrollo de la vacuna contra el virus de la rubéola y el reconocimiento del antígeno Au en el diagnóstico de la hepatitis sérica fueron otros avances destacados.

Sin embargo, algunos de los cambios supusieron una marcha atrás. Las enfermedades venéreas, que parecían erradicadas en la década de 1950, se vieron incrementadas entre la gente joven en los países desarrollados y, aunque no aparecieron espiroquetas resistentes a la penicilina, los gonococos comenzaron a exhibir resistencia a las sulfonamidas a finales de la década de los cuarenta, cuando los antibióticos eran todavía efectivos. En otros tipos de infección, la aparición de resistencia bacteriana a determinados antibióticos comenzó a plantear problemas pero la aparición de las penicilinas semisintéticas fue una contramedida eficaz. Y, en Vietnam, se comprobó que los parásitos de la malaria se hacían resistentes a la mayoría de los fármacos.

Sobre la base de lo sucedido en aquellas fechas, ¿puede aventurarse —preguntaban Burnet y White— algún pronóstico para más allá de los setenta? Si en la actualidad —continuaban— mostramos cierto optimismo, podemos pronosticar —concluían— que el futuro de las enfermedades infecciosas no será muy prometedor. Este panorama podría ensombrecerse —apuntaban— por la emergencia inesperada de alguna nueva enfermedad infecciosa, como los contagios de técnicos de laboratorio con virus de Marburg a partir de monos africanos y los casos de fiebre hemorrágica por virus Lassa en Nigeria. No cabe duda de que

podrían ocurrir episodios similares en el futuro, pero serán controlados con facilidad.

La predicción siempre ha sido arriesgada. Burnet y White no intuyeron el fracaso de cada uno de los pilares sobre los que habían construido su trípode de optimismo. La variabilidad antigénica obvió, en determinados casos (por ejemplo, en el de la gripe), la eficacia de las vacunas; el desarrollo bacteriano de resistencia a los antibióticos sorteó los mecanismos de actuación de esos fármacos (por ejemplo, en el caso de la tuberculosis), y los cambios culturales (por ejemplo, comportamiento sexual y consumo de drogas) propiciaron nuevas pandemias (por ejemplo, el sida).

DEFENSAS DE ALTO RIESGO FRENTE A LA INFECCIÓN

Pitágoras, quien vivió en el sur de Italia hace dos mil quinientos años, destacó tanto por su teorema como por advertir a sus conciudadanos del peligro de ingerir habas. La enfermedad denominada *déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* (G6PD) o *fabismo* se manifiesta en aquellas personas portadoras de dos copias (alelos) de un gen mutado. Quienes sólo han heredado un solo alelo mutado están protegidos contra la malaria, pero quienes han tenido la mala fortuna de heredar las dos copias —una de la madre y otra del padre— sufren de una susceptibilidad anormal a productos naturales que son inofensivos para el resto de la población, por ejemplo las habas. Cerca de un tercio de la población del sur de Italia y de Grecia son portadores de una mutación del gen que codifica G6PD, una enzima involucrada en la producción de energía a partir de glucosa en los eritrocitos. La malaria fue endémica en la cuenca del Mediterráneo desde antes de Pitágoras hasta la década de los cuarenta del siglo XX, cuando los mosquitos *Anopheles* fueron erradicados con DDT. Durante todo ese tiempo las personas portadoras de una mutación tuvieron una clara ventaja evolutiva para sobrevivir a la enfermedad y, con ello, para propagar su gen mutado a la siguiente generación (figura 3).

Este hecho no es único, es sólo un ejemplo de los mecanismos que han desarrollado los diferentes organismos durante su coevolución con los parásitos. Por ser el de la malaria uno de los más prevalentes, se han ensayado varias estrategias de resistencia frente a él. Junto a la mutación del gen G6PD, otra estrategia consiste en diversas mutaciones de los genes que codifican las cadenas de la molécula de hemoglobina; al igual que en el caso precitado, los portadores de una copia mutada de uno de los alelos hemoglobínicos son resistentes pero aquellos que heredan dos alelos mutados presentan una enfermedad, en este caso una hemoglobinopatía. El fabismo y las hemoglobinopatías ocasionan cuadros anémicos cuyas complicaciones pueden ser deletéreas. Ambas enfermedades afectan, primariamente, a los eritrocitos o glóbulos rojos de la sangre, células que son la diana del parásito.

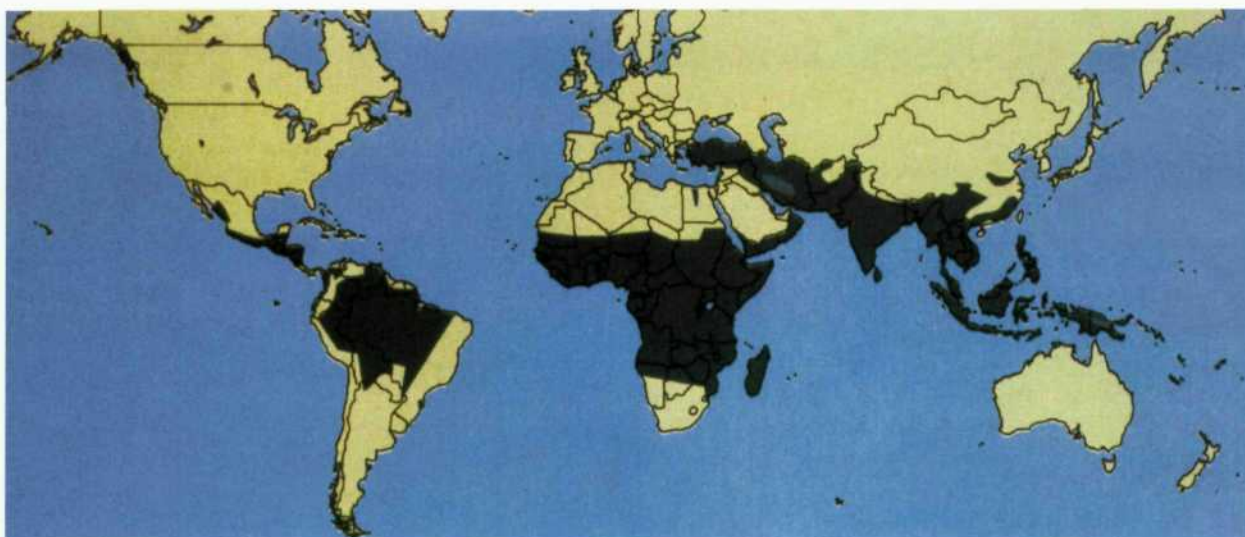


Fig. 3.— Área geográfica donde la malaria sigue siendo endémica.

Los habitantes del norte de Europa han desarrollado sus propias defensas contra las infecciones prevalentes en su medio. En este caso, los microorganismos a tener en cuenta no son los parásitos sino las bacterias. La fibrosis quística, una grave enfermedad que afecta preferentemente a ciudadanos nórdicos, es probablemente una defensa adaptativa contra la *Salmonella typhi*, la bacteria que causa la fiebre tifoidea. La mutación génica provoca una serie de alteraciones, entre otras en el nicho ecológico de la bacteria —el intestino— que impide su colonización. En la actualidad y aunque no se hayan conseguido las correlaciones pertinentes, se apunta que otras mutaciones génicas causantes de las enfermedades por déficit de α 1-antitripsina y la hemocromatosis, responden a los mismos mecanismos adaptativos.

LAS PANDEMIAS HISTÓRICAS

A pesar de los intentos adaptativos a la infección, la humanidad no ha podido controlar los efectos adversos y a veces devastadores de los microbios (tabla I). Se habla de epidemia cuando una enfermedad afecta a un grupo humano determinado con mayor frecuencia de la esperable dentro de cierto ámbito temporal. Cuando la enfermedad se extiende por todo un continente o incluso por todo el mundo se denomina pandemia (por ejemplo, sida), y endemia cuando la infección asienta en una determinada población (por ejemplo, malaria). El mundo semita (hacia 1580 a. C.) enumeró las epidemias entre las plagas del Antiguo Testamento (*Éxodo*, VII); la cabeza momificada del faraón egipcio Ramsés V (muerto hacia 1160 a. C.) presenta lesiones que pudieran corresponder a viruela. El *Corpus* hipocrático (siglo V-siglo IV a. C.) describe la malaria (fiebres tercianas y cuartanas), a la vez que la plaga de Atenas (430-427 o 425 a. C.) persiste como uno de los grandes misterios médicos de la Antigüedad. Esta pla-

Tabla I. Las pandemias históricas		
año	área	enfermedad
1580 a. C.	Egipto	6. ^a y 10. ^a «plagas» [Éxodo, VII]
430-427 a. C.	Atenas	síndrome de Tucídides (¿Ébola?)
165-180	ruta caravanas	sarampión
251-266	ruta caravanas	viruela
s. VI-s.VII	área mediterránea europea	peste de Justiniano
s. XIV-s. XVII	Crimea → Europa	peste bubónica (1346-1353; 25 millones de muertos)
1519-1520	Nuevo Mundo	viruela [pestilencias
1545-1546		¿? o
1576-1580		peste cocoliztles]
1891	Cantón	peste bubónica (Dr. Yersin: <i>Yersinia pestis</i>)
1894	Hong-Kong	
1900	Australia	
1911	Manchuria	

ga, conocida como «síndrome de Tucídides» por la narración proporcionada por este historiador (*Historia de la Guerra del Peloponeso*, libro II, 47-54) marcó el final de la época de Pericles e incluso fue la causa de su muerte. Diversos investigadores actuales identifican la plaga de Tucídides con un brote de fiebre hemorrágica por virus Ébola.

Durante casi seiscientos años hubo una amnistía microbiana. Tras ese periodo de salubridad relativa, el Imperio romano en las épocas de Marco Aurelio (161-180) y desde Galo a Galieno (251-266) se vio sacudido por una epidemia de sarampión y otra de viruela. Sin embargo, la peor epidemia se presentó durante el reinado de Justiniano (527-565), cuando la peste asoló el litoral mediterráneo europeo en el año 542; esta peste retornó con mayor virulencia en el siglo XIV. La peste bubónica invadió Crimea, proveniente de Asia y vehiculada a través de la ruta de las caravanas, para ocasionar en toda Europa, entre los años 1346 y 1453, 25 millones de muertos. La peste es una

enfermedad epizootica de la rata, mientras que la pulga es el vector que transmite la enfermedad al hombre. Tras un periodo de incubación de dos a seis días después de la picadura del ácaro, brota el cuadro clínico caracterizado por fiebre extrema y la aparición de bubas (ganglios linfáticos abultados en ingles y axilas que, la mayoría de las veces, supuran; es la peste bubónica) y de hemoptisis (forma pulmonar); por el aspecto de la sangre expulsada con la tos o en la supuración ganglionar recibe el nombre de peste negra.

Durante el siglo XVI, poco después de la colonización americana, una serie de epidemias, pestes o cocoliztles exportadas por los conquistadores (1519-1520: viruela; 1545-1546: ¿?, y 1576-1580: peste bubónica) diezmaron drásticamente la población de nativos. Entre 1519 y 1530 habría muerto, víctima de la viruela, un tercio de la población india. Desde 1520 los esclavos negros comenzaron a suplir la falta de mano de obra indígena, trayendo consigo la malaria y la fiebre amarilla. El siglo XIX estuvo dominado por el cólera que, oriundo de India (1816, Bengala), se adentró en una primera oleada en los Imperios otomano y ruso (1820-1826). La segunda oleada se extendió por Asia continental (1829-1852), alcanzó Europa (en 1832 murieron 7.000 londinenses) y cruzó el Atlántico extendiéndose por todo el continente (1834). La tercera oleada tuvo su clímax en 1854 y se cobró, sólo en Rusia, un millón de muertos. La cuarta pandemia (1863-1875) tuvo su epicentro en Alejandría desde donde se transfirió a Italia y Marsella; la guerra franco-prusiana facilitó su difusión por Europa. La última epidemia de peste surgió en Cantón (1891) y llegó hasta Hong-Kong (1894), Australia (1900) y Manchuria (1911).

El siglo XX estuvo dominado por las sucesivas oleadas de gripe; la peor pandemia fue la de 1918 (gripe española) que se cobró veinte millones de muertes; a ella siguieron las de 1957 (gripe asiática), 1968 (gripe de Hong Kong) y la gripe rusa de 1977. Los nombres reflejan la impresión popular de los lugares donde se inició la pandemia, aunque se admite que todos los episodios se originaron en China. En 1997 se detectó un foco de una variante letal del virus de la gripe que se temió fuera el comienzo de una nueva pandemia; las autoridades locales consiguieron controlar el problema con rapidez: detectaron la fuente de contagio —pollos, patos y gansos infectados— y sacrificaron toda la población aviar de Hong Kong. Por último, lo que en 1982 se identificó como un raro síndrome de inmunodeficiencia adquirida se ha convertido en la última pandemia, el sida.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES Y REEMERGENTES

Las enfermedades infecciosas han azotado a la Humanidad desde los albores de la civilización. Los humanos aparecieron en climas tropicales en los que estuvieron expuestos a las mismas enfermedades parasitarias que otros

primates que habitaban en el mismo ecosistema. Cuando las tribus recolectoras iniciaron la caza emigraron a zonas más templadas libres de los parásitos tropicales. Los historiadores especulan que los humanos estuvieron en esa época relativamente seguros respecto a las enfermedades infecciosas. Luego, cuando la agricultura proporcionó la base de la dieta, el hombre se asentó y su población creció. Cuando se establecieron las primeras ciudades, el contacto persona a persona facilitó la difusión de los microorganismos infectivos y proporcionó una reserva microbiana sin precedentes. La contaminación de la comida y del agua, y los animales infectados fueron una fuente adicional de agentes infecciosos.

La diseminación de las enfermedades infectocontagiosas se intensificó cuando las civilizaciones progresaron. Las caravanas de mercaderes transportaron nuevos patógenos a poblaciones susceptibles de ser infectadas. Los exploradores y luego los ejércitos llevaron consigo microorganismos infectivos a nuevos territorios y nuevos continentes. Las inevitables ratas en las bodegas de los barcos y toda otra clase de animales vehiculados diseminaron en los destinos toda clase de patógenos y de vectores. Epidemias esporádicas de peste, viruela, tifus y sarampión devastaron ciudades, diezmaron los ejércitos y alteraron el curso de la historia.

El control de muchas enfermedades infecciosas se hizo posible gracias a los trabajos pioneros de Pasteur y de Koch y a la teoría microbiana de la enfermedad. Las técnicas de cultivo bacteriológico permitieron los primeros aislamientos e identificaciones de agentes bacterianos; el aislamiento e identificación viral llegó décadas después. Se identificaron los reservorios y los ciclos vitales de diferentes microorganismos; la epidemiología y la historia natural de algunas enfermedades permitió iniciar medidas de control. Siguieron diferentes programas de tratamiento de las aguas y de control de vectores y de reservorios, en especial los roedores. A comienzos del siglo XX, los principios de la vacunación, establecidos por Jenner más de cien años atrás, se universalizaron. Se descubrieron los antibióticos y se desarrollaron los desinfectantes. En conjunto, todas esas medidas hicieron disminuir de manera significativa la incidencia y la prevalencia de muchas infecciones. Los primeros años del siglo XX representaron la edad de oro de la salud pública.

En comparación con las generaciones precedentes, poseemos una enorme base científica y una capacidad de adquisición de conocimientos sobre los microbios y las enfermedades que producen como jamás las hubo. Más aún, gracias a los programas masivos y eficaces de inmunización en la infancia, se han llegado a controlar muchas enfermedades infecciosas. La eliminación real de la viruela en 1977 representó el broche de oro en la lucha contra los microbios. Sin embargo, numerosas enfermedades infecciosas han persistido y han mostrado una sorprendente capacidad de volver a emerger tras prolongados periodos de silencio, demostrando su naturaleza cíclica; su estudio muestra un frágil equilibrio entre los humanos y los mi-

croorganismos. Numerosas enfermedades infecciosas son todavía endémicas y cuentan con la suficiente cantidad de reservorios y de vectores; ello las convierte en un peligro potencial. Las enfermedades infecciosas siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo.

Las personas que viven en zonas tropicales siguen estando expuestas a las mismas infecciones a las que se enfrentaron nuestros ancestros. Cada año mueren de malaria más de un millón de niños en el África subsahariana; 200 millones sufren esquistosomiasis, y cada año 35-60 millones de personas contraen el dengue. Pero las enfermedades infecciosas no se limitan a los trópicos; por ejemplo, se estima que en Estados Unidos ocurren 600.000 casos de neumonía al año, de los que mueren 25.000-50.000. En Rusia se han detectado más de 10.000 casos de difteria desde 1993. A pesar de un siglo de progreso científico, las enfermedades infecciosas siguen ocasionando un enorme sufrimiento.

Los recientes brotes epidémicos de diversas enfermedades infecciosas señalan la debilidad de nuestras barreras a la aparición de nuevas enfermedades en poblaciones aparentemente bien protegidas. En 1993, en Estados Unidos, la contaminación del suministro municipal de agua ocasionó en Milwaukee un brote de criptosporidiosis que afectó a 400.000 personas. Durante la década de los noventa, una epidemia de cólera reapareció en América, algo que no sucedía desde hace un siglo; entre 1991 y 1994 se registraron más de un millón de casos que ocasionaron 10.000 muertes. Durante la década de los ochenta la tuberculosis ha reemergido tras décadas de estabilización en los países industrializados; además, la multiresistencia a los fármacos hace muy difícil su control. Por su parte, el incremento de cepas resistentes a los antibióticos de gonococos, pneumococos, enterococos, estafilococos y estreptococos supone una seria amenaza.

Nuevas enfermedades infecciosas, a menudo sin un impacto conocido desde hace muchos años sobre la salud pública, continúan identificándose. La tabla II muestra las principales enfermedades identificadas durante los últimos veinte años. La lista continúa nutriéndose de nuevos agentes gracias a las técnicas de amplificación del ADN que detectan microorganismos prácticamente imposibles de cultivar. En algunos casos, se han identificado los agentes etiológicos causantes de enfermedades o de síndromes conocidos (por ejemplo, rotavirus, parvovirus, virus humanos linfotrópicos de células T). En otros casos, la enfermedad ha sido mejor estudiada y definida (por ejemplo, en el caso de las enfermedades de los legionarios y de Lyme o en la erlicosis humana). Otras enfermedades han resultado ser completamente nuevas; con algunos paralelismos con los tiempos medievales, una enfermedad antes desconocida, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), con orígenes poco definidos, se ha extendido globalmente y a una velocidad impensable en el medievo.

La responsabilidad del control de las enfermedades infecciosas corresponde a los servicios de Salud Pública de los Gobiernos. La vigilancia epidemiológica es el *sine qua*

Tabla II. Enfermedades infecciosas humanas identificadas desde 1973

año	agente etiológico	enfermedad
1973	Rotavirus	principal causa de diarrea infantil
1975	Parvovirus B19	«Quinta enfermedad» crisis aplásicas en anemia hemolítica crónica
1976	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Enterocolitis aguda
1977	Virus Ébola <i>Legionella pneumophila</i> Virus Hantaan <i>Campylobacter sp.</i>	Fiebre hemorrágica Ébola Enfermedad del legionario Fiebre hemorrágica [Coreana] + síndrome renal patógeno entérico
1980	HTLV-1	Linfoma-leucemia de células T
1981	<i>Staphylococcus</i> tóxico	Síndrome tóxico-tampones vaginales
1982	<i>E. coli</i> O157:H7 HTLV-2 <i>Borrelia burgdorferi</i>	Colitis hemorrágica Leucemia de células pilosas Enfermedad de Lyme
1983	HIV <i>Helicobacter pylori</i>	Sida Úlcera gástrica
1988	Virus herpes humano-6	Roseola súbita
1989	Hepatitis C	Hepatitis de transmisión parenteral no-A no-B
1991	Virus Guararito	Fiebre hemorrágica venezolana
1992	<i>Vibrio cholerae</i> O139 <i>Bartonella henselae</i>	Nueva cepa asociada a cólera epidémico Fiebre por arañazo de gato; angiomatosis bacilar
1993	Hantavirus	Síndrome pulmonar por Hantavirus
1994	Virus Sabia	Fiebre hemorrágica brasileña
1998	Virus Nipah	Encefalitis

non de los programas de prevención de las enfermedades infecciosas; sin embargo, para que la vigilancia sea eficaz debe ser específica. Por ejemplo, sólo cuando se hubieron identificado los diferentes agentes de la hepatitis viral y desarrollado los correspondientes test de laboratorio fue posible señalar tendencias en la prevalencia de la enfermedad y establecer los principios epidemiológicos que subyacen en los diferentes modos de transmisión. Los test específicos de laboratorio son también la base de los programas de *screening* que garantizan la seguridad de las transfusiones de sangre respecto a las hepatitis B y C; y la vigilancia de los agentes específicos es un componente principal de los programas de inmunización y de desarrollo de vacunas. La monitorización de la resistencia a los antibióticos es otro ejemplo importante del valor de la vigilancia epidemiológica.

Mas no debe subestimarse el papel de las ciencias del comportamiento en la lucha contra las enfermedades infecciosas. La ciencia o la tecnología no serán bastante, a menos que pueda influirse en el comportamiento de las personas en aras de minimizar la transmisión de las enfermedades y maximizar los esfuerzos de las intervenciones médicas. Por ejemplo, aunque no existe en la actualidad tratamiento ni vacunas efectivas, el sida es completamente prevenible; pero la reducción del riesgo exige importantes cambios en el estilo de vida y en el comportamiento. Otro ejemplo de la necesidad de contar con las ciencias del

comportamiento es el problema de la resistencia a los antibióticos. En este caso, el comportamiento de médicos y de pacientes; los médicos siguen indicando los antibióticos de manera inadecuada, y los pacientes siguen demandando antibióticos cuando no están indicados (por ejemplo, el catarro común). O cuando las instituciones penitenciarias están sobrecargadas, la difusión de las infecciones es explosiva; por ejemplo, el sida y la tuberculosis resistente entre los drogadictos.

El programa denominado *Futuro de la Salud Pública* enfatiza las relaciones entre la infraestructura de salud pública y los programas de vigilancia y prevención de las enfermedades infecciosas, sobre la base de cuatro objetivos: vigilancia y respuesta inmediata; investigación orientada e integrada entre el laboratorio y la epidemiología; prevención y control potenciando la comunicación y la información, y reforzamiento de las infraestructuras. Todo ello sobre el reconocimiento de que aunque existen muchas similitudes entre nuestra susceptibilidad a las enfermedades infecciosas y la de nuestros ancestros, nos beneficiamos de un abrumador conocimiento científico: «la capacidad para generar, integrar, difundir y aplicar el conocimiento determinará las expectativas de la humanidad en el siglo XXI», concluía el informe final de la Conferencia de Río de Janeiro en 1992.

FACTORES INVOLUCRADOS EN LA EMERGENCIA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Se definen las infecciones emergentes como aquellas que aparecen de nuevas en una población, o las que existiendo presentan un rápido incremento en su incidencia o en el área geográfica afectada. Aunque en ocasiones tales ocurrencias parecen inexplicables, rara vez una infección emerge sin razón. Diferentes factores específicos responsables de la emergencia de la enfermedad pueden identificarse en casi todos los casos estudiados. La tabla III resume las causas conocidas de varias de las infecciones que han emergido recientemente. Se ha sugerido que la emergencia es un proceso en dos etapas: 1) introducción del agente en una población nueva (bien un patógeno existente en el medio, posiblemente en otra especie, o una variante de un patógeno ya existente); 2) establecimiento y posterior diseminación en la nueva población hospedadora. Los factores que incidan en uno u otro paso precipitarán la emergencia de la enfermedad.

La mayoría de las infecciones emergentes, incluida la aparición de cepas resistentes a los antibióticos de los patógenos bacterianos comunes, suelen tener un origen geográfico local desde el que se diseminan. Las infecciones emergentes suelen originarse como zoonosis, o bien a par-

Tabla III. Infecciones emergentes y probables factores en su emergencia

agente	infección	factores que contribuyeron a su emergencia
bacterias	Fiebre purpúrica brasileña	Probablemente, una nueva cepa de <i>Haemophilus influenzae</i>
	Cólera	Epidemia peruana: probablemente, transportada desde Asia en un carguero; diseminación facilitada por falta de cloración del agua Una nueva cepa de <i>Vibrio colérico</i> (tipo O139) aislada en Asia; diseminada por viajeros
	Síndrome hemolítico urémico (<i>E. coli</i> O157:H7)	Tecnología de procesamiento masivo de alimentos cárnicos
	Enfermedad de los legionarios	Sistemas de refrigeración y de saneamiento: los organismos crecen en biofilms que se forman en los tanques de agua y en los estancamientos sanitarios
	Borreliosis de Lyme	Reforestación en jardines que favorecen los reservorios primarios (garrapata) y secundarios (ciervo)
	Síndrome tóxico	Tampones vaginales ultra-absorbentes (<i>Stph. aureus</i>)
	<i>Streptococcus</i> grupo A, invasivo, necrotizante	Incierto
parásitos	<i>Cryptosporidium</i>	Aguas superficiales contaminadas
	Malaria (nuevas áreas)	Migración y viajeros
	Schistosomiasis	Anegación de viviendas
virus	Fiebres hemorrágicas argentina, boliviana	Cambios en la agricultura que favorecieron la proliferación de roedores
	Encefalopatía esponjiforme bovina	Cambios en el proceso de crianza
	Dengue	Transporte, viajes y migraciones; urbanización
	Ébola, Marburg	Desconocida (en Europa y en EE. UU, importación de primates)
	Hantavirus	Cambios ecológicos que incrementaron el contacto con los roedores (reservorios)
	Hepatitis B, C	Transfusiones, trasplante de órganos, aparataje hipodérmico contaminado (tatuaje, jeringuillas), transmisión sexual
	HIV	Migración. Tras la introducción, transmisión sexual y parenteral
	Gripe (pandemia)	Cría intensiva de cerdos y de aves
	Fiebre de Lassa	Urbanización de zonas boscosas (acercamiento al reservorio)
	Fiebre del Valle del Rift	Anegación por construcción de presas; agricultura intensiva
	Fiebre amarilla	Condiciones que favorecen al vector (mosquito)

Tabla IV. Factores involucrados en la emergencia de enfermedades infecciosas

factor		enfermedad	
factores geoclimáticos	Cambios climáticos	El Niño	síndrome pulmonar por hantavirus
factores microbianos	Adaptación microbiana	evolución microbios	resistencia antibióticos, desplazamiento antigénico.
factores humanos	Cambios ecológicos [incluyen los debidos a desarrollo económico y uso de tierras]	agricultura, ecosistema-agua, deforest./reforest., inundación/sequia, hambruna	esquistosomiasis (embalse), fiebre Valle Rift (embalse), f. hemorrágica Argentina (agricultura), f. hemorrágica de Corea (agricultura)
	Demografía cultura / comportamiento	aumento población, migración, guerra, degradación urbana, comportamiento sexual, drogadicción i.v.	introducción y diseminación HIV, diseminación dengue
	Viajes y comercio internacional	movimientos mundiales de bienes y de personas, tráfico aéreo	malaria aeroportuaria, diseminación vectores (mosquitos, ratas), introducción cólera Suramérica, diseminación <i>Vibrio colérico</i> O139
	Fracaso medidas en salud pública	recortes en progr. prevención, controles sanitarios inadecuados	rebrote tuberculosis en EE. UU. y Europa, cólera en campos refugiados, rebrote diftérico en Rusia.
	Tecnología e industria	globalización del mercado alimentario, procesamiento y envasado masivo de alimentos, trasplante de órganos y de tejidos, yatroinmunodepresión, uso indiscriminado de antibióticos	síndrome hemolítico urémico, BSE, hepatitis posttransfusión, infecciones oportunistas, enf. CJ (prion) en preparados HGH

tir de patógenos que existen silentes en una población y que tienen la oportunidad de acceder e infectar nuevas poblaciones. Son excepcionales las ocasiones en que la emergencia se debe a una nueva variante génica que causa una nueva enfermedad. El proceso por el que los agentes infecciosos se transfieren de los animales a los humanos o se diseminan en nuevas poblaciones se denomina tráfico microbiano. Los vectores, las comunicaciones y el contacto interpersonal son los principales factores.

La tabla IV resume los factores subyacentes responsables de la emergencia y que pueden agruparse en: cambios ecológicos como los debidos al desarrollo agrícola o económico, o a anomalías climatológicas; cambios demográficos como los desplazamientos de poblaciones o del comportamiento humanos como los viajes y el comercio internacionales; cambios tecnológicos e industriales como la contaminación masiva de alimentos; adaptación microbiana como la resistencia a los antibióticos o la variabilidad antigénica, y los fracasos de las medidas higiénicas y de salud pública como el debilitamiento de las campañas de vacunación o fallos en el tratamiento del agua potable.

Un capítulo importante en la emergencia de patógenos se refiere a las interacciones con los patógenos zoonóticos dentro de un continuo huésped-parásito entre la vida silvestre, los animales domésticos y las poblaciones humanas. La emergencia de una enfermedad infecciosa resulta, preferentemente, de cambios en la ecología del huésped, del patógeno o de ambos. La expansión de las poblaciones humanas ha presidido la emergencia infecciosa a través del incremento en la densidad de población, en especial en las áreas urbanas (dengue, cólera), y de la invasión del hábitat silvestre (fiebre del Valle del Rift). Esta invasión parece haber sido el factor principal en África para la emergencia global de los virus Marburg, Ébola y el de la inmunodeficiencia humana. Los movimientos de

ganado y las prácticas agrícolas intensivas han sido la causa de la peste bovina en África y de la encefalopatía espongiiforme bovina en Europa. Por su parte, la reforestación llevada a cabo en Nueva Inglaterra ha sido el detonante para la aparición de la enfermedad de Lyme al aproximar los reservorios naturales a la comunidad.

La vida silvestre juega, por tanto, un papel decisivo al proporcionar un reservorio zoonótico del que emergen patógenos antes desconocidos. La nueva tecnología de análisis génico ha señalado la transmisión directa de genes de gripe aviar a la humana y ha identificado a los primates no humanos como potenciales reservorios de los HIV tipos I y II. Los reservorios naturales de los virus Marburg y Ébola no está tan clara, aunque se han involucrado a murciélagos, insectívoros y roedores. Los análisis génicos sugieren que los diferentes brotes de Ébola responden a diferentes mecanismos de emergencia, unos directamente a partir del reservorio primario y otros vía de huéspedes intermediarios secundarios y terciarios. Mecanismos de este tipo han sucedido en Australia con el virus Hendra (murciélago → caballo → humano) y en Malasia y en Singapur con el virus Nipah (murciélago → cerdo, perro → humano). El impacto de las enfermedades infecciosas emergentes zoonóticas es difícil de predecir; por ejemplo, una reciente ley que regula las donaciones de sangre en Estados Unidos prohíbe la donación a personas que hayan permanecido en el Reino Unido más de seis meses (acumulativos) durante el periodo 1980-1996, por considerarlas portadores potenciales del agente de la encefalopatía espongiiforme, lo que reducirá la disponibilidad de sangre en un 2,2%.

Un caso particular en la emergencia de infectopatías lo representan las infecciones oportunistas que aparecen en pacientes con su sistema inmunitario débil o en situación comprometida. Son gérmenes oportunistas aquellos que en situación normal (sistema inmunitario competente)

no son patógenos para el organismo en el que normalmente cohabitan (gérmenes comensales o flora comensal normal). La situación comprometida del sistema inmunitario puede ser: a) congénita (síndrome de inmunodeficiencia congénita; por ejemplo, el déficit de una de las enzimas involucradas en el metabolismo de los ácidos nucleicos provoca un fracaso de las defensas inmunitarias forzando el aislamiento del recién nacido de cualquier contaminación microbiana (niños burbujas), y b) adquirida y, en este caso, infecciosa (sida) o yatrogénica (provocada por la administración de fármacos inmunosupresores). Esta última situación es frecuente en pacientes con cáncer sometidos a terapia anticancerosa agresiva que tiene ese efecto inmunodepresor (figura 4). La actual tecnomedicina, agresiva, es otro factor favorecedor de infecciones igualmente agresivas; el arsenal terapéutico ofrece condiciones favorables para el anidamiento microbiano y se ha convertido en uno de los principales refugios de gérmenes resistentes a los antibióticos.

LOS PROTAGONISTAS

La teoría microbiana de las enfermedades contagiosas, que desplazó definitivamente cualquier planteamiento especulativo pseudocientífico, fue un logro de la segunda mitad del siglo XIX debido, principalmente, a Louis Pas-

teur y a Robert Koch. En sus «postulados», Koch señaló los criterios necesarios para adscribir una enfermedad determinada a un microbio específico: el microorganismo sospechoso debe aislarse del individuo afectado; una vez aislado debe crecer en un cultivo de laboratorio y la inoculación de ese cultivo a un animal sano debe provocar un cuadro patológico en el que pueda aislarse el microorganismo original. Hacia finales del siglo XIX los científicos habían identificado bacterias, hongos y protistas como las causas de numerosas enfermedades infecciosas; microorganismos visibles con el microscopio óptico y que son fácilmente cultivables en el laboratorio. A comienzos del siglo XX se sospechó que «agentes filtrables» (partículas más pequeñas que aquellas que se observaban con el microscopio óptico) causaban ciertas enfermedades. Sin embargo, hasta la introducción del microscopio electrónico en la década de los treinta y el refinamiento de las técnicas de laboratorio no fue posible identificar los virus, y la identificación del último agente patógeno conocido, el prion, data de los ochenta.

Los biólogos clasifican los organismos en dos grupos principales: procariotes y eucariotes. Los procariotes son organismos primitivos protegidos por una pared celular que rodea a la membrana plasmática; carecen de un núcleo estructurado, de tal manera que el material genético –ADN– no está rodeado de una membrana que le separe del citoplasma, en el que existen ribosomas (las máquinas que

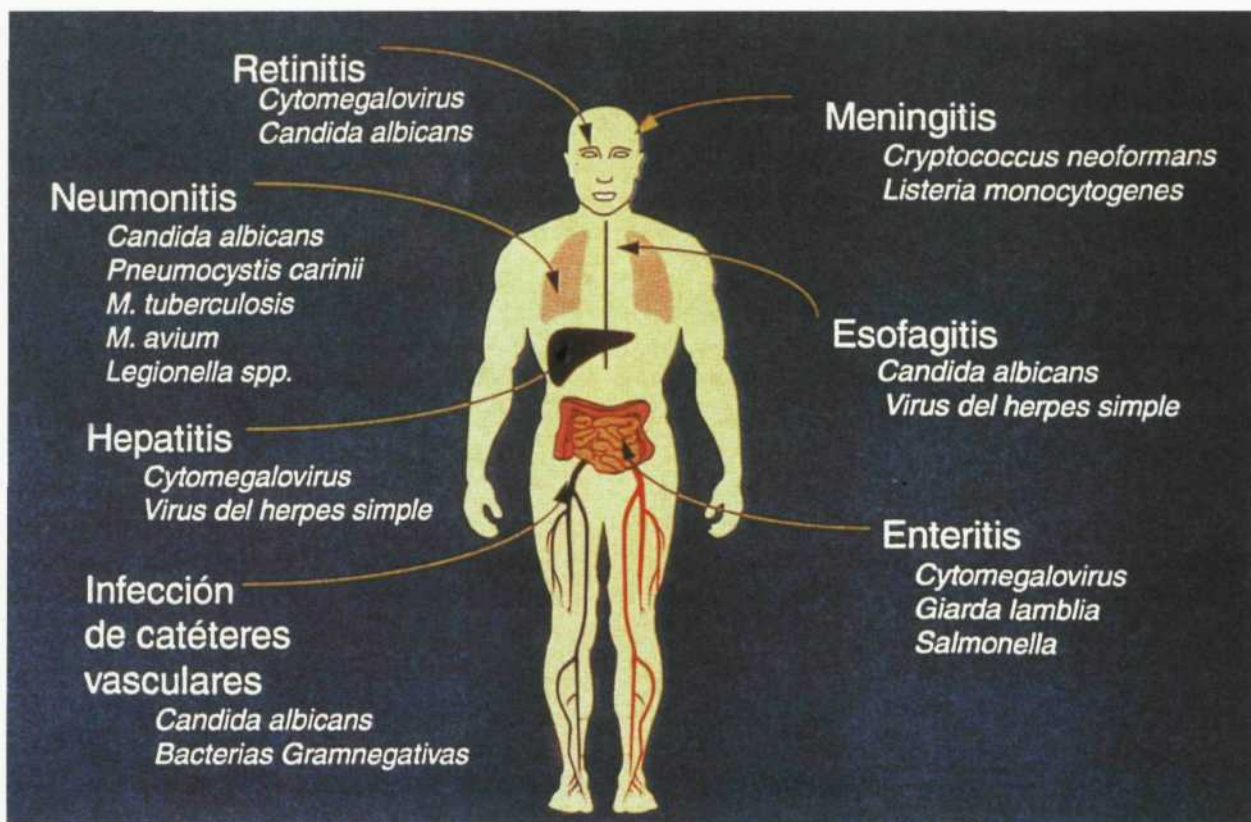


Fig. 4.– Enfermedades infecciosas oportunistas más frecuentes en pacientes trasplantados. (Tomado de C. Pera, *Cirugía. Fundamentos, indicaciones y opciones técnicas*. Tomo I: *Fundamentos de la Cirugía*, 2.ª ed., Masson SA, Barcelona, 1996).

sintetizan las proteínas). Los procariotes actuales se dividen en dos grupos: arqueobacterias (los organismos más primitivos que viven en ambientes extremos —extremófilos— de temperatura, salinidad, etc.) y eubacterias que incluyen las formas comunes de las bacterias actuales. Como los procariotes, todas las células eucarióticas están rodeadas por una membrana plasmática y contienen ribosomas; sin embargo, son mucho más complejas. El material génico está rodeado por una membrana que lo aísla del citoplasma conformando un núcleo estructurado; las células eucarióticas contienen, además, una variedad de orgánulos citoplasmáticos y un citoesqueleto. Los eucariotes, que se acepta que evolucionaron de una asociación simbiótica de procariotes (endosimbiosis), comprenden las plantas, los protistas, los hongos y los animales. Virus y priones no son elementos celulares.

Los microbios suelen asociarse con enfermedades. Sin embargo, la humanidad ha utilizado los microbios para producir alimentos (queso, cerveza) y medicamentos (antibióticos) o como herramientas de laboratorio (biotecnología). Incluso el funcionamiento correcto del organismo humano depende de millones de microorganismos que en él habitan: flora normal o comensal. Ella produce vitaminas necesarias, participa en la digestión de los alimentos ingeridos y controla la presencia de microbios patógenos. La flora se adquiere en el momento del parto, dependiendo de la mezcla de microbios que la componen de factores alimenticios, de las condiciones de vida y de los hábitos personales. Una vez establecida a partir del segundo año de vida —cuando se produce el cambio de dieta láctea a dieta mixta—, la flora normal de cada individuo permanece estable a lo largo de la vida, salvo que sea alterada por enfermedad.

El gran reservorio de la flora comensal es el tubo digestivo. Los microbios residentes en el estómago y la mayor parte del intestino delgado no son muy abundantes (menos de 10.000 microorganismos por mililitro de contenido intestinal). Un cambio espectacular ocurre a partir de la válvula ileocecal, un esfínter que separa el intestino delgado (ileon distal) del intestino grueso (ciego-colon). El colon está repleto de microorganismos; un total de 10^{14} microbios que pertenecen a más de 500 especies diferentes de bacterias. El colon es un lugar oscuro y húmedo, privado de oxígeno, por lo que sus bacterias son en su mayor parte anaerobios estrictos; bacterias adaptadas a una vida sin oxígeno que perecen en su presencia. La bacteria más abundante es *Escherichia coli* (*E. coli*), cuya proporción respecto a otros microorganismos es del orden de 1.000:1. Por ello, el colon es una cámara de fermentación que digiere los nutrientes que han escapado a la absorción en el intestino delgado produciendo importantes productos energéticos, proteínas y vitaminas que, de otra manera, se perderían en las heces.

Sin embargo, frente a esa «cara favorable» de la flora intestinal existe una «cara adversa». Recluida en la luz intestinal, *E. coli* hace su trabajo digestivo eficazmente. Sin embargo, si alguna causa —una herida perforante de la pa-

red intestinal como una herida de bala, o una obstrucción de la luz intestinal que desemboca en perforación de la pared intestinal como una apendicitis aguda o una hernia— permite al acceso de las bacterias intestinales a la cavidad peritoneal; esas bacterias se comportan aquí como patógenos, provocando un cuadro infeccioso muy grave: una peritonitis. La pared intestinal puede también dañarse por la acción directa de patógenos ingeridos con alimentos o bebidas contaminadas: *Salmonella* invade preferentemente el ileon distal, y *Shigella*, *Campylobacter* y *E. coli* 0157 el intestino grueso. Un tercer tipo de asalto bacteriano a la débil pared intestinal ocurre cuando el sistema inmunológico del huésped (la capa media de la pared intestinal es muy rica en células inmunocompetentes que controlan cualquier intento de penetración por bacterias intestinales) está alterado por enfermedad como el cáncer o el sida, o por el tratamiento con drogas inmunosupresoras como los anticancerosos o los corticoides. En tales casos, la barrera inmunológica de la pared intestinal se rompe en varios puntos permitiendo que las bacterias comensales intestinales ganen el acceso al torrente sanguíneo o a la propia cavidad peritoneal.

Las bacterias son procariotes unicelulares que disponen de la dotación estructural suficiente para llevar a cabo todas las funciones esenciales de la vida. La mayoría de las miles de especies bacterianas son inocuas y colonizan la piel, las mucosas orificiales y los tractos respiratorio y digestivo; sólo unas pocas son patógenas para los humanos y algunas son esenciales para su supervivencia. El material génico en las bacterias es ADN que se dispone, en su mayor parte, en una gran estructura cromosómica circular, aunque las bacterias pueden contener también otras pequeñas estructuras extracromosómicas de ADN denominadas plásmidos. Algunos plásmidos contienen información que confiere resistencia a los antibióticos o para la producción de toxinas. Algunas especies bacterianas utilizan flagelos para desplazarse. Estructuras filamentosas denominadas pilli pueden transferir material génico entre bacterias. Otras especies perviven en formas no metabolizantes o durmientes denominadas esporas, cuando las condiciones ambientales no son favorables. Ciertos tipos de bacterias pueden sintetizar sus nutrientes a partir de moléculas inorgánicas y energía solar (bacterias autótrofas); otras necesitan incorporar moléculas orgánicas prefabricadas (bacterias heterótrofas). Las bacterias se reproducen asexualmente mediante fisión binaria o sexualmente mediante conjugación. De acuerdo con sus características de tinción por ciertos colorantes, las bacterias se dividen en dos grandes grupos: Gram positivas y Gram negativas; clasificación que refleja aspectos tanto estructurales como patogénicos y terapéuticos. De los diez tipos principales de muerte por infección, cinco —infecciones del tracto distal respiratorio, tuberculosis, diarreas, tos ferina y tétanos— están causadas por bacterias (figura 5).

Los hongos más familiares son visibles a simple vista. Sin embargo, las especies que infectan a los humanos sanos son microscópicas, del tipo de los que se utilizan para amasar

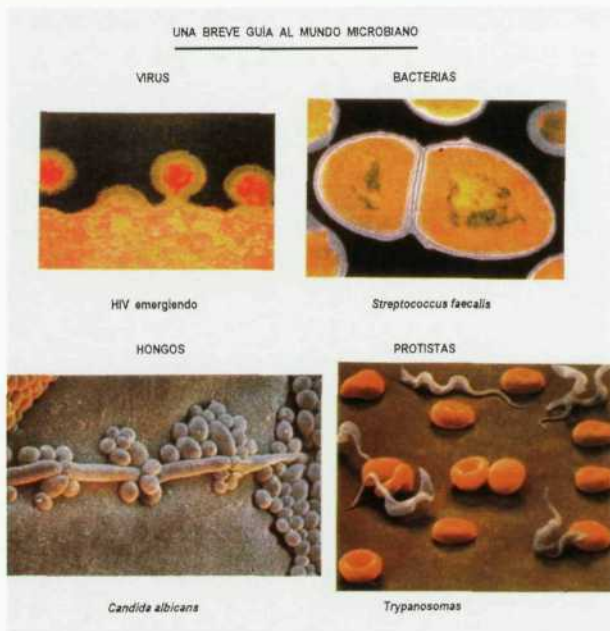


Fig. 5.- Los protagonistas.

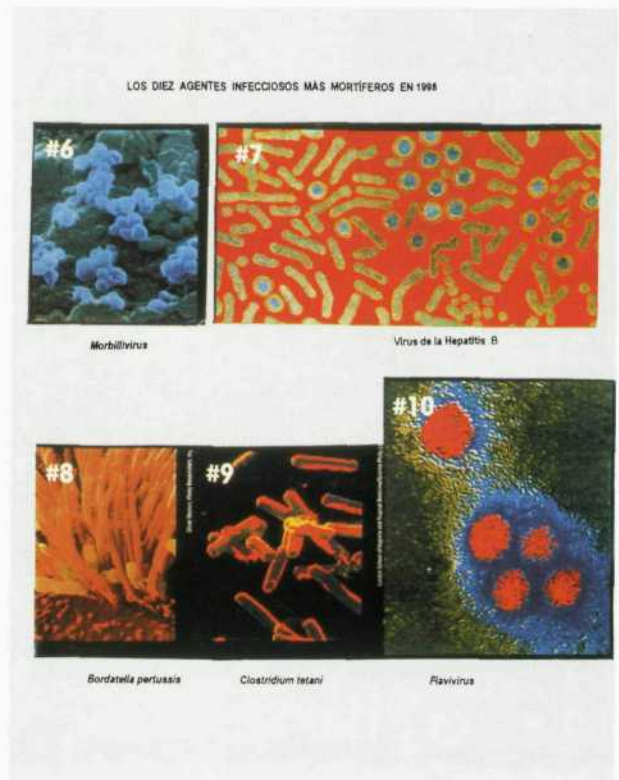
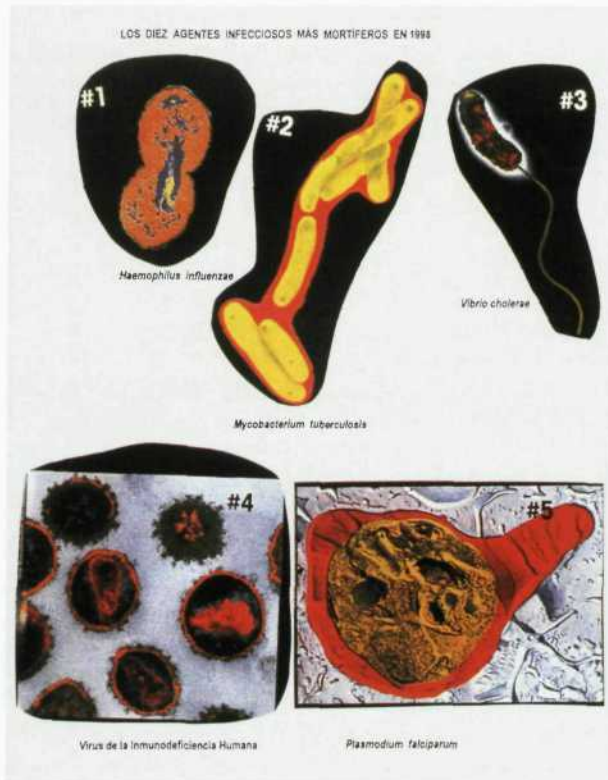
el pan o fabricar cerveza. Los hongos conforman su propio reino entre los eucariotes; sus células están protegidas por una pared (como las plantas pero a diferencia de las células animales) pero carecen de clorofila por lo que no pueden sintetizar sus propios nutrientes (son heterótrofos). A diferencia de los protozoos que engullen sus alimentos y luego los digieren interiormente, los hongos digieren sus alimentos externamente; ellos secretan enzimas digestivas al medio circundante absorbiendo los productos de esa exodigestión. Hasta no hace muchos años, poco se conocía de los hongos como patógenos humanos; algunos viven silentes en las células muertas de pelos y uñas, otros producen infecciones leves como el pie de atleta y, en su mayoría, eclosionan en condiciones de miseria. Sin embargo, un estudio realizado una década atrás señaló que los hongos estaban presentes en el 40 % de los pacientes que morían por infecciones adquiridas en los hospitales. La razón tiene, como en otras ocasiones, dos caras. La mayoría de los pacientes con sus defensas comprometidas –aquellos con sida, cáncer, trasplante de órganos, quemaduras graves o recién nacidos prematuramente– sobreviven a causa de la efectividad de los tratamientos. Pero hongos como *Candida* –un habitante normal en nuestra boca y otros orificios– han tenido acceso a los tejidos de esos pacientes inmunodeprimidos a través de catéteres y otras maniobras agresivas. Los hongos, en su competencia con otros microbios por nichos comunes en el ecosistema, producen armas químicas para combatir a sus rivales bacterianos, un conflicto que beneficia a los humanos que utilizan dichos productos como antibióticos.

Los **protozoos** o protistas son eucariotes cuyas células carecen de la pared celular característica de las células de hongos y plantas. Los protozoos son organismos unicelulares nucleados, que difieren en forma y tamaño de

acuerdo con la especie. Algunos como los paramecios viven libres en la mayoría de los medios; otros como el causante de la malaria es un parásito que necesita vivir en otro organismo. Muchos protozoos tienen ciclos vitales complejos; por ejemplo, el protista puede existir en una forma en un huésped mamífero en un estadio de su vida, y en forma diferente en otro huésped –un mosquito, por ejemplo– en un estadio diferente. Los componentes y la estructura celulares de los protozoos son similares a las de las células humanas (membrana celular, citoplasma, ribosomas, núcleo, citoesqueleto, mitocondrias, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, lisosomas y estructuras de locomoción y anclaje). Hay protozoos auto y heterótrofos, reproduciéndose asexual o sexualmente. La infección por protistas parásitos no siempre es grave; la infección por *Toxoplasma* pasa, la mayoría de las veces, desapercibida. En otros casos, *Pneumocystis carinii* y *Candida albicans* invaden el organismo en pacientes con inmunodepresión. La *Leishmania*, un protista transmitido por la mosca, daña el bazo y el hígado de cientos de millones de seres en todo el mundo. En 1997, el tripanosoma de la enfermedad del sueño mató cien mil personas –y un sinnúmero de ganado– en África, y el plasmodio que causa la malaria mata anualmente 2,7 millones de personas en los trópicos.

Mucho más pequeños que las bacterias, los virus aparecen como hélices, icosaedros o formas simétricas más complejas. Todos ellos comparten una estructura general: un núcleo de ácido nucleico (ADN o ARN) rodeado de una cápsula (cápside) proteica formada por el ensamblaje de un número determinado de componentes básicos. Parte integrante de esta cápside son estructuras de anclaje que reconocen receptores específicos sobre la superficie de las células diana a las que infectan. Algunos virus disponen de una envoltura exterior formada por proteínas virales y por componentes de la membrana plasmática de la célula infectada. Los virus no son células, y al carecer de los requisitos estructurales básicos sólo pueden sobrevivir durante periodos muy limitados de tiempo fuera de las células del huésped. Sólo cuando infectan células vivas pueden replicarse, usurpando para ello la maquinaria génica celular que utilizan en beneficio propio. La mayoría de las veces, el proceso de replicación viral ocasiona la muerte de la célula infectada y utilizada en dicho proceso. Las infecciones humanas por virus ofrecen un amplio abanico de posibilidades: al menos, 35 tipos de virus papiloma son responsables de las verrugas; rinovirus producen el universal e incurable catarro común. Por otro lado, el sarampión, sida, gripe, fiebres hemorrágicas y hepatitis B, todas ellas producidas por virus, causan millones de muertes todos los años; un terreno menos conocido es la participación de los virus en el cáncer, del que son responsables en el 15-20 % de los casos (cánceres de cérvix y de hígado) (figuras 6a y 6b).

Prion es el acrónimo acuñado por Stanley B. Prusiner para *proteinaceous infectious particles*, en 1982. Los priones son agentes infecciosos que causan un grupo de en-



Figs. 6a y 6b.- Los diez protagonistas principales.

fermedades neurodegenerativas invariablemente mortales a través de un mecanismo patogénico completamente novedoso; estudio por el que Prusiner recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1997. Las enfermedades por priones –de la que es ejemplo paradigmático el scrapie del ganado lanar– pueden presentarse como alteraciones génicas hereditarias o esporádicas, o como episodios infecciosos. Todos los casos involucran la modificación de una proteína normal (PrP: Proteína Prion). Los priones infecciosos son partículas transmisibles que, carentes de ácidos nucleicos, están compuestas de una proteína modificada (PrP^{Sc}: Proteína Prion del *Scrapie*). La proteína prion celular normal (PrP^C) es convertida a PrP^{Sc} mediante un proceso postraduccional en el que se induce un cambio en la conformación tridimensional (estructura terciaria) normal de la proteína (la conformación dominante del tipo α -hélice adquiere una estructura en β -lámina). La proteína anormal (PrP^{Sc}), adquirida exógenamente (forma infecciosa de la enfermedad) o producida por una mutación heredada o espontánea del gen que codifica la proteína (forma familiar o espontánea, de la enfermedad), actúa de molde sobre el que la proteína normal (PrP) se repliega o reconforma en la conformación anormal (PrP^{Sc}). Animales en los que se ha silenciado el gen (noqueo génico) *PrP* son resistentes a la inoculación de PrP^{Sc}. Por otro lado, aunque PrP^C es un componente normal de la membrana neuronal, los animales con el noqueo génico indicado, que no producen la proteína, presentan un fenotipo normal (figura 7).

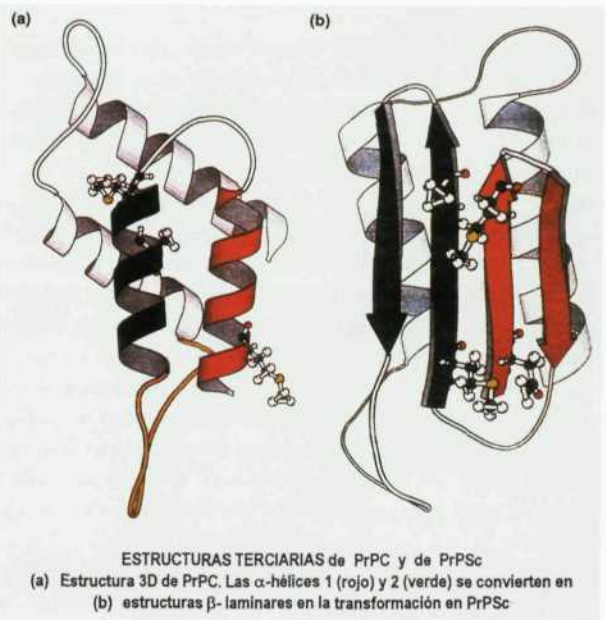


Fig. 7.- Estructura propuesta para la partícula PrP y PrP^{Sc}.

LA VARIABILIDAD ANTIGÉNICA COMO MECANISMO DE ESCAPE A LAS VACUNAS

La vacunación es una estrategia médica que estimula el sistema inmunológico para proteger al organismo contra un agente patógeno específico antes de su exposición al mis-



Fig. 8.— Edward Jenner (Berkeley, Gloucestershire, 1749 - Berkeley, 1823). Médico y biólogo británico considerado el padre de la moderna vacunación.

mo. La respuesta inmunológica provocada por la vacunación es un estado de alerta por el que ante la presencia de las marcas de identificación memorizadas, las células inmunocompetentes reaccionarán violentamente contra el patógeno intentando neutralizarlo y, si es posible, destruirlo (figura 8).

Se han desarrollado tres modalidades de vacunación. La primera utiliza microorganismos vivos atenuados, de tal manera que el patógeno conserva la vitalidad justa para inducir una respuesta inmunológica pero no para causar enfermedad, como las vacunas utilizadas contra el sarampión, la fiebre amarilla o la vacuna antipoliomielítica tipo Salk. La segunda modalidad utiliza microorganismos inactivados; la vacuna antipoliomielítica tipo Sabin es un ejemplo. La tercera opción son las vacunas obtenidas mediante la tecnología del ADN recombinante; por ejemplo, la vacuna contra la hepatitis B.

Aunque todos los virus son susceptibles de mutar, sus proteínas se mantienen lo suficientemente conservadas de año en año para que no sea necesario rediseñar anualmente la mayoría de las vacunas antivirales. Lo mismo es válido, aunque en menor escala, para las bacterias. Las vacunas contra el sarampión y la poliomielitis siguen siendo válidas. En otros casos, el virus de la gripe como ejemplo paradigmático y en menor grado la bacteria meningocócica, sufren mutaciones frecuentes en sus antígenos principales. Uno de los problemas más acuciantes es la vacuna contra la gripe. Las diferentes proteínas es-

tructurales del virus de la gripe evolucionan a velocidades diferentes; aquellas situadas en el interior del virus son relativamente invariantes, mientras que las situadas sobre la superficie del virus (los determinantes antigénicos principales hemaglutinina y neuramidasa), más vulnerables a los efectos de la selección inmunológica del huésped, evolucionan rápidamente. Ello es la causa de que las vacunas tradicionales (atenuadas e inactivadas) fracasen cuando aparecen nuevas cepas.

Las vacunas génicas, aún en fase experimental, ofrecen una estrategia alternativa. Elegido el determinante antigénico invariable se localiza el gen correspondiente que se inserta en un vector, normalmente un plásmido bacteriano. El plásmido que transporta el gen de la proteína antigénica se inyecta, generalmente por vía intramuscular, al individuo que se pretende vacunar. Una vez en el músculo, numerosos plásmidos se abren paso hasta el interior de las células, donde inician el proceso de biosíntesis de la proteína antigénica (vacuna). Algunas copias de la proteína abandonarán la célula como antígeno libre, activando la rama humoral del sistema inmunológico que neutralizará, mediante la producción de anticuerpos específicos, a los patógenos libres que pudieran invadir el organismo. Otras copias de la proteína antigénica serán procesadas por la célula y sus fragmentos, expuestos sobre la superficie celular, activarán la rama celular del sistema inmunológico; las células de memoria correspondientes reconocerán, en un futuro, las células infectadas por el patógeno a las que destruirán. Las vacunas génicas proporcionarán, por tanto, una potente herramienta de reconocimiento y neutralización de patógenos libres e intracelulares.

LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

Las enfermedades infecciosas vuelven a ser un problema preocupante. A los treinta años de la sentencia del *Surgeon General* —«podemos cerrar el libro de las enfermedades infecciosas»— la medicina parece que está retornando a la era preantibiótica. Según la Organización Mundial de la Salud, más del 95% de las cepas de *Staphylococcus aureus* son, hoy día, resistentes a la penicilina (antibiótico de la 1.^a generación); el 60% lo son a la meticilina (antibiótico de la 2.^a generación), y empiezan a detectarse algunas especies resistentes a la vancomicina (un antibiótico hasta ahora infalible frente a esa bacteria). La resistencia bacteriana a los antibióticos domina no sólo las infecciones adquiridas en los hospitales —el *S. aureus* es uno de los principales agentes etiológicos de las infecciones hospitalarias, junto con el *Enterococcus faecalis* y la *Pseudomonas aeruginosa* que son prácticamente resistentes a la totalidad del armamento disponible— sino que se extiende con rapidez por los patógenos adquiridos en el medio extrahospitalario como el bacilo tuberculoso y el neumococo.

Merece la pena recordar las palabras de René Dubois (*Annu Rev Biochem*, n.º 11, págs. 659-678) en el año 1942:



Fig. 9.— Alexander Fleming (Lochfield, Escocia, 1881 - Londres, 1955). Médico y bacteriólogo británico descubridor de la penicilina.

«In the analysis of the mode of action of antibacterial agents, it may be profitable to keep in mind that susceptible bacterial species often give rise by “training” to variants endowed with great resistance to these agents. In some cases, drug resistance may be due to changes in metabolic behaviour (...) [or] may result from a change in cell permeability».

Nadie discute el formidable impacto de los antibióticos sobre la salud de la humanidad (figura 9). En una gran parte, el incremento en ocho años de la vida media de los habitantes del mundo industrializado, ocurrido entre 1944 y 1972, se atribuye a la introducción de los antibióticos en la práctica médica. Durante la primera década de la «era antibiótica» —comenzó en 1943, cuando los métodos de fermentación industrial posibilitaron la comercialización pública del fármaco— el rastreo sistematizado de librerías de productos naturales identificó la mayoría de los antibióticos que han venido utilizándose hasta la actualidad (por ejemplo, penicilina y estreptomycin). Cuando esta estrategia disminuyó su rentabilidad, las compañías farmacéuticas iniciaron los procesos de modificación semisintética de los antibióticos existentes fabricando compuestos de segunda (por ejemplo, cefotaxima, una cefalosporina) y de tercera (por ejemplo, la cefalosporina cefuroxima) generaciones con mayor y más amplia actividad antimicrobiana, mejor absorción por vía digestiva y mejores propiedades toxicológicas y farmacocinéticas.

Hoy día los antibióticos ocupan el tercer lugar en las ventas de fármacos, con un mercado anual mundial de 1,5 a 3,5 billones de pesetas que se reparten más de 150 tipos de antibióticos. A pesar de cifras tan impresionantes, la famosa FDA (*US Food and Drug Administration*) americana apo-

bó un único nuevo antibiótico en el año 1993, ninguno en el año 1994 y sólo unos pocos han logrado el visto bueno desde entonces. Es interesante destacar que únicamente dos fármacos de los utilizados en clínica —las oxazolidinonas que inhiben la biosíntesis proteica bacteriana al interferir la maquinaria ribosómica, y los péptidos catiónicos que permeabilizan las membranas bacterianas— actúan sobre dianas no convencionales; el resto de los antibióticos disponibles son meros análogos de los antibióticos pioneros.

En efecto, la mayoría de los antibióticos utilizados en clínica son derivados de no más de 15 compuestos básicos (tabla V); los principales son compuestos β -lactámicos (penicilinas, meticilina, cefalosporinas), aminoglicósidos (estreptomycin, gentamicina, neomicina), quinolonas (ciprofloxacina), macrólidos (eritromycin), lincosamidas (clindamicina), sulfonamidas (sulfadiazina), tetraciclinas (gliciclina) y glicopéptidos (vancomycin). Los fármacos apuntados pueden actuar sobre diferentes dianas en los microorganismos inhibiendo la síntesis de la pared, permeabilizando la membrana celular, interfiriendo el metabolismo de los ácidos nucleicos, deteniendo la biosíntesis de las proteínas bacterianas o bloqueando el metabolismo energético (figura 10). En la clínica se clasifican como antibióticos de espectro amplio o restringido, dependiendo de su selectividad frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas; por su parte, se prefieren los compuestos bactericidas (letales) a los bacteriostáticos (inhibidores del crecimiento) que facilitan la aparición de resistencia.

Dadas las diferencias entre las diversas estructuras celulares bacterianas y humanas, los antibióticos no provocan efectos secundarios directos importantes sobre el organismo infectado. Sin embargo, sí son frecuentes los efectos secundarios indirectos; entre ellos, reacciones alérgicas y alteraciones en el equilibrio de la flora comensal con aparición frecuente de trastornos digestivos y colonización fúngica de las mucosas. En cualquier caso, el efecto secundario más importante es la aparición de resistencia bacteriana (tabla VI).

Tabla V. Clasificación de los agentes antimicrobianos		
mecanismo de acción	agente	
inhibición de la síntesis o daño de la pared celular	penicilinas	cefalosporinas
	monobactams	carbapenems
	bacitracina	vancomycin
	cicloserina	fosfomicina
inhibición de la síntesis o daño de la membrana celular	polimixinas	
	antifúngicos poliénicos	
inhibición de la síntesis o del metabolismo de los ácidos nucleicos	quinolonas	rifampicina
	nitrofurantoinas	nitroimidazoles
bloqueo de la biosíntesis de las proteínas	aminoglicósidos	tetraciclinas
	cloranfenicol	eritromycin
	clindamicina	espectinomycin
	mupirocina	ácido fusídico
modificación del metabolismo energético	sulfonamidas	trimetoprim
	dapsona	isoniazida

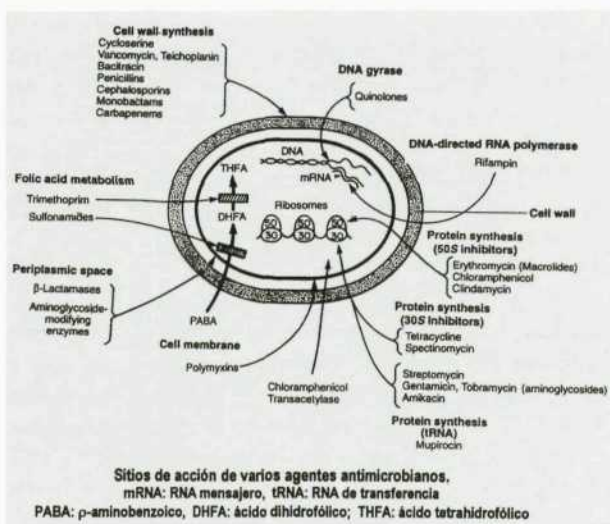


Fig. 10.- Dianas bacterianas de diferentes antibióticos.

microbio	enfermedad	resistencia a
<i>Enterobacteriaceae</i>	bacteriemia, neumonía, infec. tracto urinario, infec. herida quirúrgica	aminoglicósidos, β-lactámicos, cloranfenicol, trimetoprim
<i>Enterococcus</i>	bacteriemia, infec. tracto urinario, infec. herida quirúrgica	aminoglicósidos, β-lactámicos, eritromicina, vancomicina
<i>H. influenzae</i>	epiglotitis, meningitis, otitis media, neumonía, sinusitis	β-lactámicos, cloranfenicol, tetraciclinas, trimetoprim
<i>M. tuberculosis</i>	tuberculosis	aminoglicósidos, etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifampicina
<i>N. gonorrhoeae</i>	gonorrea	β-lactámicos, espectinomicina, tetraciclina
<i>Plasmodium f.</i>	malaria	cloroquina
<i>Pseudomonas a.</i>	bacteriemia, neumonía, inf. tracto urinario	aminoglicósidos, β-lactámicos, cloranfenicol, ciprofloxacina, tetraciclina, sulfonamidas
<i>Shigella dysenteriae</i>	diarrea grave	ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina, trimetoprim
<i>Staphylococcus a.</i>	bacteriemia, neumonía, infección herida quirúrgica	cloranfenicol, ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, β-lactámicos, rifampicina, tetraciclina, trimetoprim
<i>Streptococcus pneumo.</i>	meningitis, neumonía	aminoglicósidos, penicilina, cloranfenicol, eritromicina

La causa más importante de inducción de resistencia es la utilización inadecuada de antibióticos: indicación errónea (por ejemplo, aunque los antibióticos no actúan contra los virus, su dispensación es masiva en casos de catarro común), elección inadecuada del compuesto (por ejemplo, la penicilina es ineficaz frente a las bacterias

Gram negativas), dosis o tiempo de administración inadecuados (por ejemplo, la tuberculosis exige tratamientos prolongados), o utilización fraudulenta (por ejemplo, administración indiscriminada como complemento dietético del ganado para acelerar el crecimiento y engorde y prevenir infecciones).

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un proceso de selección por el que los microorganismos resistentes se hacen prevalentes (figura 11). La resistencia es

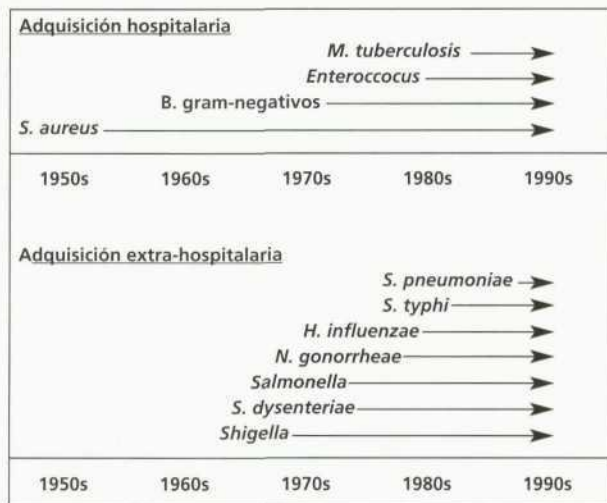


Fig. 11.- Emergencia de la resistencia antimicrobiana (1950-1990) en los medios hospitalario y extrahospitalario.

la expresión de mutaciones génicas adaptativas por las que los microorganismos evaden la acción del antibiótico. Los productos de los genes de resistencia bloquean la acción del antibiótico a diferentes niveles. El mecanismo más frecuente es la degradación enzimática del antibiótico (por ejemplo, destrucción de los antibióticos β-lactámicos por β-lactamasas); otros mecanismos son la eliminación del antibiótico mediante bombas de expulsión, la creación de nuevas rutas metabólicas o biosintéticas que evitan los pasos sensibles al antibiótico, el secuestro del antibiótico mediante su captura por una proteína *ad hoc*, hiperproducción de la diana del antibiótico o interferencia con su entrada a la célula (figura 12).

Los genes de resistencia pueden ser heredados o adquiridos. Este segundo mecanismo tiene un interés especial; los genes precisados se localizan en segmentos de ADN que tienen dos propiedades: son transferidos (transposones) con gran eficacia y facilidad de una célula a otra mediante diferentes mecanismos de transferencia génica (de ADN libre liberado por bacterias destruidas, de plásmidos mediante conjugación bacteriana o mediante fagos), e integran con facilidad (integrones) varios genes de resistencia diferentes (multiresistencia). Como cualquier otro fenómeno de emergencia microbiana, las cepas resistentes se propagan utilizando las vías comunes (migraciones, comercio, viajes) de difusión.

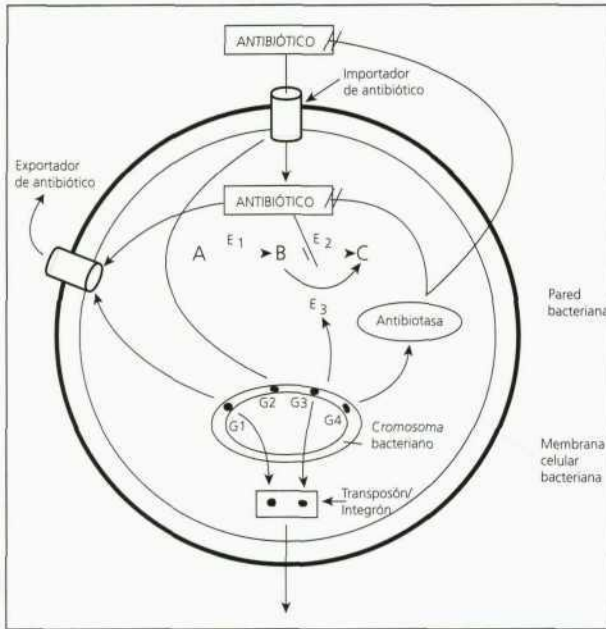


Fig. 12.— Diferentes mecanismos por los que las bacterias eluden la acción de los antibióticos. G1-G4: genes de resistencia a los antibióticos. E1-E3: enzimas catalizadoras de diversas rutas metabólicas, cuyo producto terminal puede ser, por ejemplo, un integrante de la pared bacteriana o un metabolito intermediario clave. En este caso, E3 —producto del gen de resistencia 3— elude el bloqueo impuesto por la inhibición de E2 por el antibiótico.

Las estrategias encaminadas a dar al traste con la resistencia bacteriana contemplan varias posibilidades. Una de ellas se orienta a neutralizar los mecanismos bacterianos de resistencia; la más empleada es la utilización de inhibidores de las enzimas que degradan los antibióticos (por ejemplo, inhibidores de lactamasas). La segunda es la introducción de nuevas modificaciones en los antibióticos disponibles. La última, el desarrollo de «nuevos» antibióticos, estrategia con dos orientaciones. Por un lado, diferentes compañías farmacéuticas buscan nuevos objetivos: interferencia de los mecanismos de adhesión de la bacteria a su célula diana, disrupción de la membrana bacteriana, «infección» de las bacterias con fagos líticos, o bloqueo de la vía de maduración proteica bacteriana. Un enfoque completamente nuevo resulta de la genómica bacteriana; la identificación de los genes de patogenicidad bacteriana posibilitará el diseño de moléculas que bloqueen la traducción de los correspondientes ARN mensajeros mediante terapia génica bacteriana antisentido. Por otro lado, otras compañías estudian la posibilidad de utilizar diferentes péptidos microbicidas (por ejemplo, defensinas y serprocidinas) que forman parte del arsenal de defensa natural de los diferentes organismos (tabla VII).

EL NEOPROTAGONISMO BACTERIANO EN LA PATOLOGÍA HUMANA

En las pasadas tres décadas e independientemente del protagonismo de las infecciones emergentes, se ha involucrado la infección como causa de diversas enfermedades vinculadas sólidamente a factores relacionados con los estilos de vida (estrés, dieta, inactividad física), con la contaminación ambiental o con la herencia génica. Hoy, un 15-20% de todos los cánceres humanos se atribuye a infecciones, entre ellos el cáncer nasofaríngeo, la leucemia de células T o del sarcoma de Kaposi. La pasada década los científicos han aceptado la naturaleza infecciosa del de la enfermedad de Whipple, de la angiomatosis bacilar, de la parálisis de Bell y de las crisis aplásicas de la anemia falciforme.

La *Chlamydia thracomatis*, que causó una epidemia de infertilidad (obstrucción tubárica) por transmisión sexual, que afectó a más del 1% de la población femenina en Estados Unidos, se apunta como la causa de la enfermedad poliquística ovárica, que se encuentra en el 3-12% de las mujeres norteamericanas y que se caracteriza por ovarios de aspecto céreo, un trastorno diabetoide de los niveles de insulina y otras alteraciones hormonales que contribuyen a reducir la fertilidad, amenorrea y dismenorrea. Otra *Chlamydia*, *C. Pneumoniae*, puede agredir el endotelio arterial favoreciendo la formación de placas arterioscleróticas y la enfermedad coronaria. Una pequeña bacteria, *Nanobacter*, parece ser responsable de ciertos tipos de cálculos renales. A principios de los noventa, se demostró que una bacteria —*Helicobacter pylori*— es la responsable de la úlcera péptica y está conectada con el cáncer gástrico (figura 13). En los comienzos del siglo XXI, otras

Tabla VII			
péptido microbicida	localización	espectro actuación	otras acciones
A) BAJO PESO MOLECULAR			
A.1. Lineales			
cecropina	mariposas, mosca, cerdo	GP, GN	
magainina	piel sapo	GP, GN, H	
bactenecina	neutrófilos bovino	GN	
A.2. Puentes -S-S-			
defensinas	generalizadas	GN, GP, H	sapecinas (insectos) factor crecimiento larvas
taquiplesinas	cangrejos	GN, GP, H	acoplamiento a LPS
protegrinas	leucocitos cerdo	GN, GP, H	
B) ALTO PESO MOLECULAR			
B.1. Varios			
atacinas	mariposas	GN	
BP1	neutrófilos humano, conejo, bovino	GN	acoplamiento a LPS
lisozima	generalizada	GP	
B.2. Serprocidinas			
proteínasa 3	neutrófilos humano, mono	GN, GP, H	proinflamatoria, factor diferenciación mieloide
azurocidina	neutrófilos humano, mono, bovino	GN, GP, H	acoplamiento a LPS
catepsina G	neutrófilos humanos	GN, GP, H	proinflamatoria

La bacteria causante de la úlcera péptica (*Helicobacter pylori*) vive en la capa mucosa que recubre el estómago, donde está protegida, relativamente, de la secreción ácida gástrica. La bacteria segrega proteínas que actúan sobre el epitelio gástrico y atraen macrófagos y neutrófilos, células que provocan inflamación. La bacteria produce, también, ureasa que escinde la urea en NH_4^+ y CO_2 ; el primero puede neutralizar el HCl gástrico. El *Helicobacter* produce proteasas que contribuyen a la formación de las úlceras.

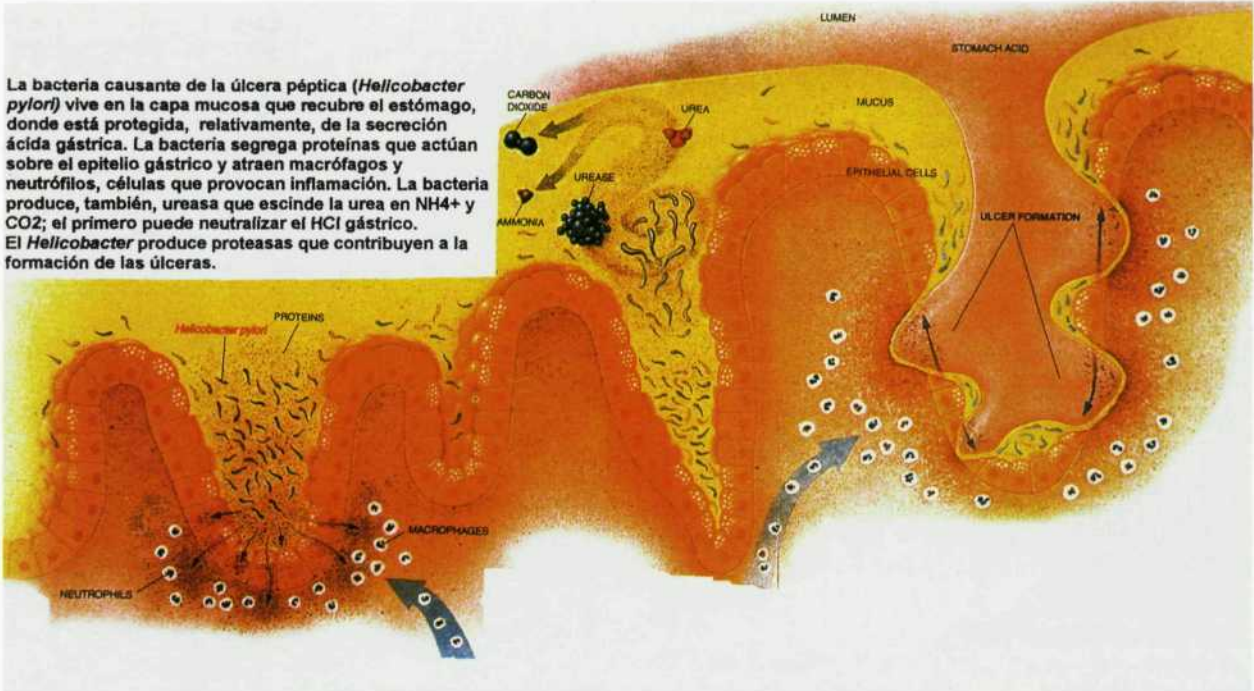


Fig. 13.- El *Helicobacter pylori* está involucrado en la patogénesis de la úlcera péptica. (Modificado de M. J. Blaser, «The Bacteria behind Ulcers», *Scientific American*, febrero 1996).

patologías como la enfermedad obsesivo-compulsiva, el cáncer de mama y la enfermedad de Alzheimer, son firmes candidatas a tener un sustrato infeccioso.

RETROVIRUS HUMANOS

Los retrovirus se transmiten por vía genética (retrovirus endógenos) o como agentes infecciosos (retrovirus exógenos). En general, los retrovirus endógenos son reliquias evolutivas de infecciones ancestrales y no se conoce que causen enfermedades. Los ADNs de la mayoría de las especies, incluyendo la humana, acogen múltiples copias de diferentes provirus retrovirales. Las secuencias provirales endógenas humanas son defectivas y representan el 1% del genoma. Sin embargo, se ha señalado que al menos una de esas secuencias codifica todos los productos génicos necesarios para formar una partícula retroviral. El interés de tales secuencias dependerá de que se demuestre algún papel normal o patógeno.

Los retrovirus exógenos desempeñan otro papel. En los humanos pueden ser la causa directa de leucemias, enfermedades neurológicas, trastornos inflamatorios e inmunodeficiencias; también potencian indirectamente la incidencia de otros cánceres (linfoma, cáncer de hígado, cáncer cervical o sarcoma de Kaposi) presumiblemente por favorecer la replicación de otros virus. Se conocen dos grupos de retrovirus infecciosos humanos: virus linfotrópicos/leucemia células T (HTLV-I y HTLV-II) que pertenecen a los oncorretrovirus, y los virus de la inmunodeficiencia (HIV-1 y HIV-2) pertenecientes a los lentivirus (figura 14).

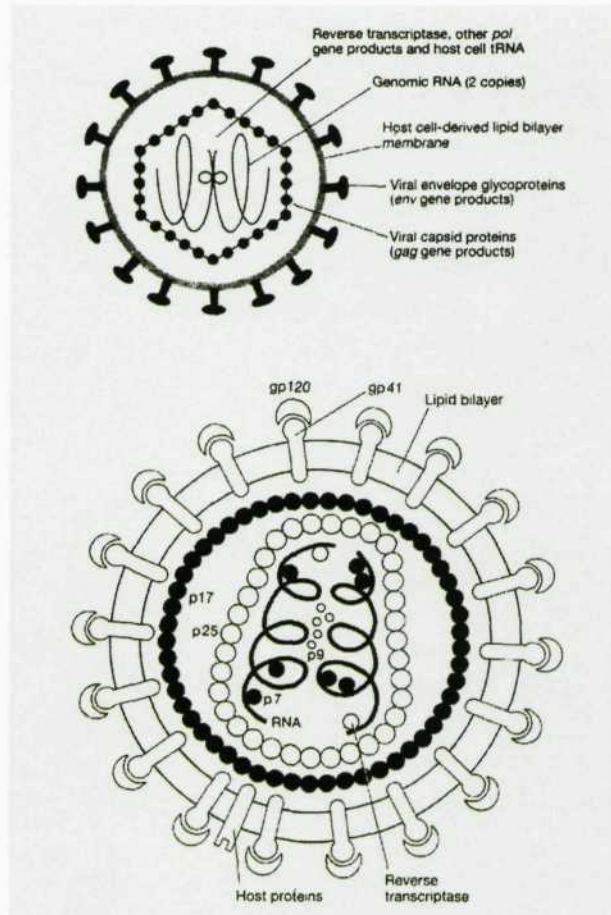


Fig. 14.- Esquema general de los retrovirus y del HIV.

Como todos los retrovirus, los retrovirus humanos se replican a través de un ADN intermediario (provirus), que se integra en el ADN de la célula infectada y donde puede mantenerse transcripcionalmente silente; una situación de infección latente que, al no expresarse, permite al retrovirus escapar de la vigilancia inmunológica (HTLVs). Una vez que se expresan pueden replicarse con gran rapidez, destruyendo el sistema inmunológico cuyas células son su principal diana (HIVs). Las rutas de transmisión son el sexo, de madre al hijo y por contaminación con sangre infectada. El HTLV-I es endémico en muchas partes del mundo, un virus cosmopolita; por su parte, el HTLV-II es endémico en algunos amerindios. El HIV-1 es más prevalente en África ecuatorial pero la demografía del virus está aún en plena evolución; se estima que hay 30-50 millones de personas infectadas en todo el mundo. Un HIV-2 parece ser endémico en el África occidental. Tanto el HTLV como el HIV tienen sus contrapartidas en los monos del viejo mundo: virus de la leucemia de células T tipo I en simios (STLV-I) y virus de la inmunodeficiencia en simios (SIV), respectivamente.

In vitro e in vivo, los principales efectos de los HTLVs y de los HIVs se observan en las células T CD4+. Los HTLVs ejercen un efecto transformante (leucemia de células T) y fueron identificadas como causa de una forma agresiva de leucemia de células T en adultos; ello en los años 1980-1981, poco antes de que se detectara el primer caso

de sida. Unas pocas enfermedades neurológicas se asocian con la infección por HTLV-1; la forma más frecuente es una paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada a HTLV-1, una enfermedad desmielinizante similar a la esclerosis múltiple. Otras alteraciones asociadas al HTLV-1 incluyen una dermatitis infecciosa de la infancia, meningitis, uveítis, artritis reumatoide y poliomiositis.

En 1981, se describió que cuatro hombres homosexuales previamente sanos desarrollaron una neumonía causada por patógenos inhabituales (*Pneumocystis carinii*) junto con infecciones orales causadas por hongos y múltiples infecciones virales. Este cuadro caracterizado por una resistencia disminuida a la infección era compatible con un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), caracterizado por una depleción de linfocitos T CD4+. En 1995, los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos habían registrado más de 500.000 pacientes, calculándose una mortalidad del 62%. Se calcula que a finales de 1999 existían 40 millones de individuos infectados, que serán cerca de 100 millones a finales de la primera década del siglo XXI (figura 15).

La infección por HIV se caracteriza por dos acontecimientos principales: primero la víctima desencadena una vigorosa respuesta inmune contra el virus (anticuerpos contra el HIV y linfocitos citotóxicos). Mientras dura esta respuesta el paciente infectado está clínicamente bien y la carga viral es mínima (periodo infeccioso). Cuando el

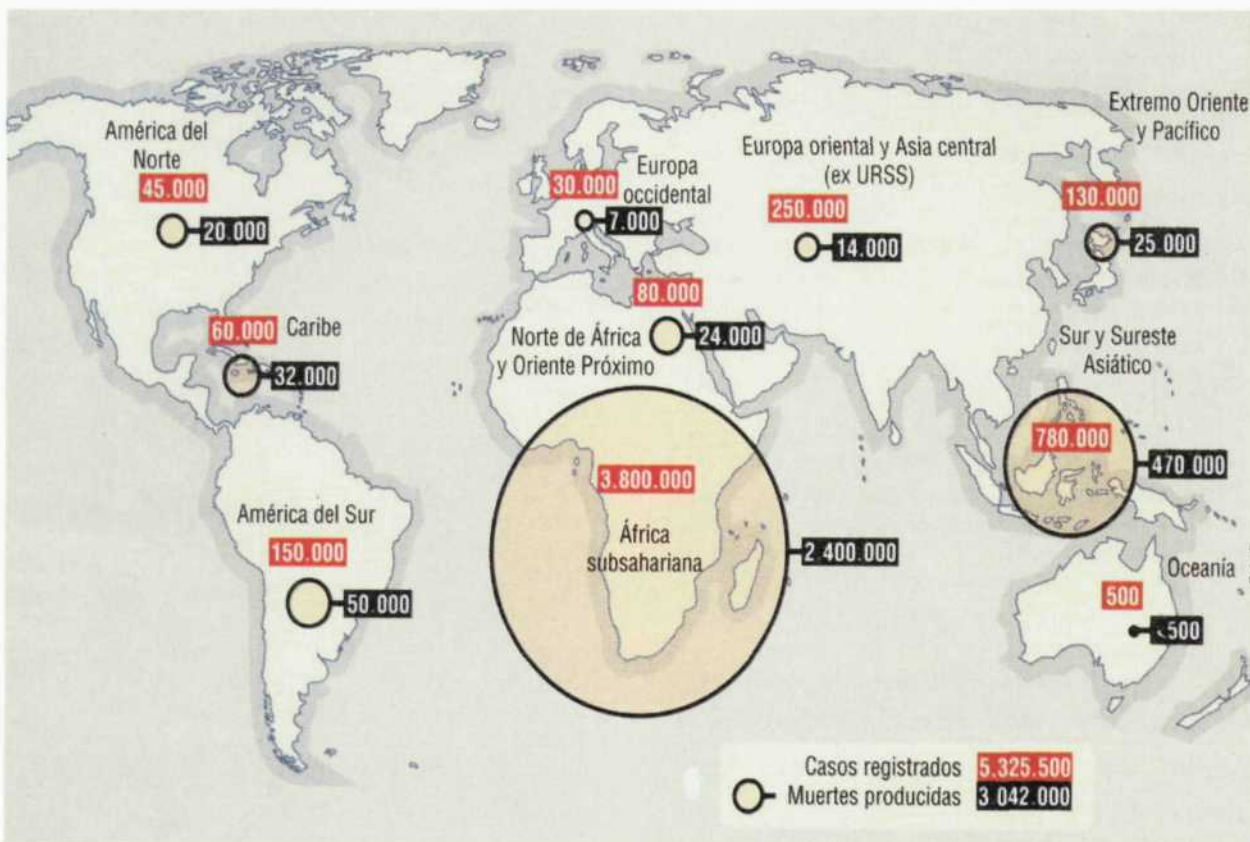


Fig. 15.- La pandemia del sida. (Tomado de ONUSIDA: www.unaids.org).

virus vence la respuesta inmune celular, aunque se mantienen los niveles de anticuerpos (producidos por células B) van desapareciendo las células T (diana del virus) insaurándose la enfermedad (sida). El HIV se instala en los linfocitos T CD4+, en el tejido linfoide (ganglios linfáticos y bazo), en la microglia y en el endotelio vascular cerebrales, y en otros órganos. Los HIVs tienen un efecto citopático (destrucción de células T e inmunodeficiencia). Además, los HIVs se transmiten mediante partículas virales libres, mientras que los HTLVs sólo lo hacen a través de células infectadas; de ahí la facilidad de la propagación de los HIVs. Ambos virus consumen varios años desde la infección hasta la manifestación clínica de la enfermedad; sin embargo parece que no hay latencia real para los HIVs.

Hasta el momento actual han fracasado todos los intentos de conseguir una vacuna eficaz frente al HIV; virus que se caracteriza por desarrollar con rapidez multi-resistencia a los fármacos. Los actuales protocolos que combinan cuatro o seis fármacos con mecanismos de acción diferentes han conseguido transformar el sida de una enfermedad mortal en una enfermedad crónica. Ello porque el virus establece reservorios en las diferentes células que infecta y que son el motivo del resurgimiento de la viremia en cuanto se retira el tratamiento; hasta la fecha ha sido imposible erradicar el virus del organismo infectado. La figura 16 esquematiza la replicación viral en la que la práctica totalidad de las proteínas virales involucradas son posibles puntos de ataque de diferentes fármacos. Por otro lado y sin que se conozcan las causas, un porcentaje de pacientes infectados con el HIV no llega a desarrollar la enfermedad.

VIRUS EMERGENTES: FIEBRES HEMORRÁGICAS

Los virus Ébola, Hantaan y Lassa, miembros de diferentes familias virales pero igualmente letales, comparten la capacidad de producir cuadros de fiebre hemorrágica. Una vez infectada, la víctima sufre rupturas vasculares en la piel y en las mucosas que recubren los diferentes órganos, lo que provoca un cuadro hemorrágico generalizado que causa postración progresiva y, en la mayoría de los casos, la muerte. La ausencia de vacunas hace muy difícil su control. Como en los siglos XVI-XIX, cuando los buques transportaban esclavos, mercancías y microorganismos patógenos hacia el Nuevo Mundo, en los tiempos actuales el transporte aéreo es un buen medio de difusión de agentes infecciosos. La diferencia radica en que los aviones transfieren los microbios mucho más rápido y más lejos. Unos pocos individuos que estén incubando una infección potencialmente letal pueden trasladarse en menos de 24 horas a cualquier parte del mundo donde iniciarán un foco epidémico. Aunque conocidos como virus de fiebres hemorrágicas, algunas cepas provocan cuadros más localizados aunque igualmente severos, como síndromes pulmonares en el caso de los hantavirus (virus Sin nombre,

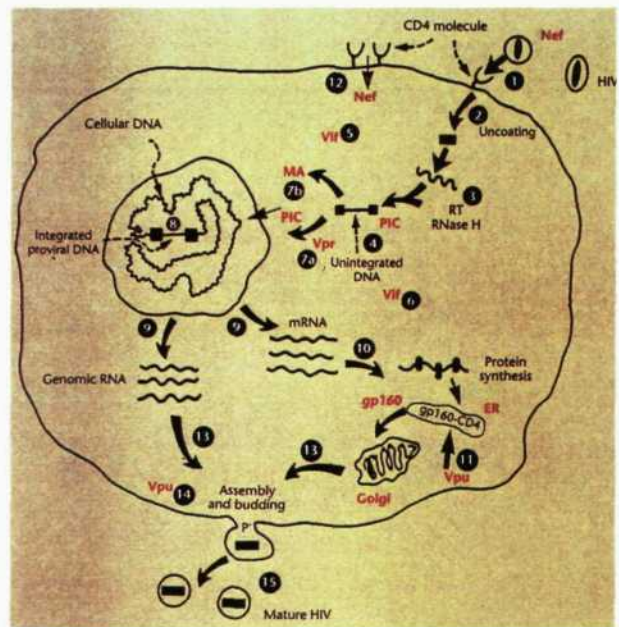


Fig. 16.— Esquema del ciclo replicativo del HIV. (Modificado de R. H. Miller y N. Sarver, «HIV Accessory Proteins as Therapeutic Targets», *Nature Medicine*, abril 1997): (1): El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se une a la célula hospedadora vía CD4 —el principal receptor viral de la superficie celular— y de moléculas co-receptoras (CXCR5 en linfocitos T, y CCR5 en monocito / macrófago). (2): Tras la entrada del virus y la pérdida de su capsido (*uncoating*), (3): la *transcriptasa inversa* (RT) y la *ribonucleasa H* (RNase H) virales (4): contenidas en el *complejo de preintegración viral* (PIC) convierten el genoma RNA-viral en una doble banda de DNA libre (*unintegrated DNA*). (5): El *factor de infectividad viral* (Vif) interviene en los pasos precoces anteriores facilitando el transporte de los viriones a través de la trama de microfilamentos que conecta la superficie interna de la membrana celular con la superficie externa de la membrana nuclear, y (6): también, estabilizando los intermediarios DNA-virales. (7): La *proteína viral R* (Vpr, 7a) y *proteínas de la matriz* (MA, 7b) median, de manera independiente, el transporte de PIC-DNA viral al núcleo, donde (8): se integrará en el DNA de la célula hospedadora; acontecimiento mediado por una *integrasa* (IN), una tercera enzima contenida en PIC. (9): La transcripción del RNA viral —genómico y mensajero— y su transporte al citoplasma celular, dependen de *Tat* y de *Rev* —dos proteínas virales reguladoras—, respectivamente. (10): La traducción del mRNA y el procesamiento y maduración de las proteínas virales ocurren en el citoplasma. (11): La degradación mediada por la *proteína viral U* (Vpu) de la molécula receptora CD4 en el complejo (CD4-gp160) atrapado en el *retículo endotelio* (ER), provoca la liberación de gp160 (antígeno de la envoltura viral). (12): El *factor negativo* (Nef) viral media, directa o indirectamente, la endocitosis del receptor CD4 desde la superficie celular. (13): Las proteínas maduras virales y el nuevo RNA genómico viral se ensamblan para formar una partícula viral. (14): Vpu facilita la liberación de la progenie viriónica mediante la formación de canales iónicos. (15): La maduración final de los viriones está mediada por una *proteasa viral* (P') contenida en la partícula genmativa; convierte la partícula viral no-infectiva en un *virus infectivo* (HIV maduro).

Estados Unidos, y virus Puumala, norte de Europa) y encefalitis en el caso de los flavivirus (virus Nipah, en Kuala Lumpur) (figura 17).

Los virus emergentes se clasifican de acuerdo con sus características estructurales o epidemiológicas. Los flavivirus son conocidos desde hace tiempo; incluyen el virus

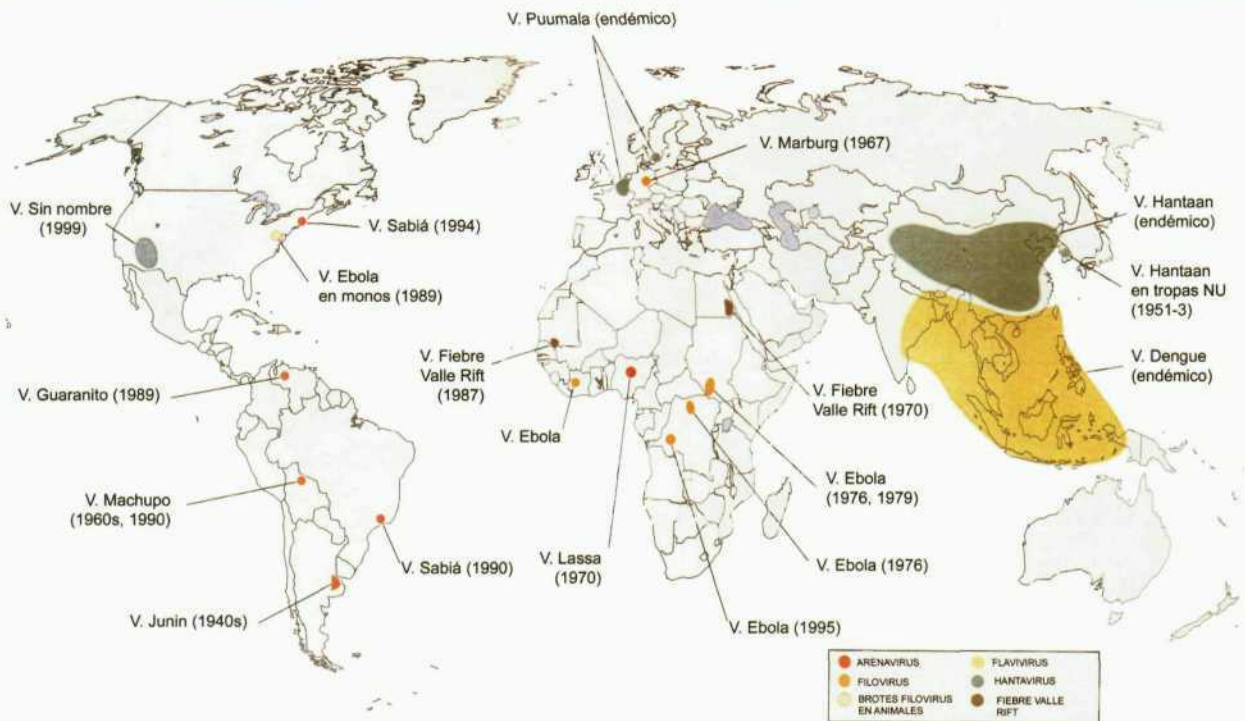


Fig. 17.- Brotes epidémicos de enfermedades virales emergentes (virus de fiebres hemorrágicas). (Modificado de B. LeGuenno, «Emerging Viruses», *Scientific American*, octubre 1995).

Amaril responsable de la fiebre amarilla, el virus del dengue y el recientemente descubierto virus de Nipah, una variante del virus de la encefalitis japónica. El virus Lassa es un arenavirus, por su aspecto de finos granos de arena cuando se observa por microscopía electrónica; otros virus, denominados de acuerdo con el lugar de su aislamiento, son también arenavirus: Guarinito, Machupo, Junín, Sabiá y Sin nombre. Los hantavirus (virus Hantaan y virus Puumala) reciben su nombre del lugar donde se aislaron por vez primera: Hantaan, un río de Corea, y pertenecen a los bunyavirus. Por último, los filovirus, así denominados por su apariencia filamentosa, incluyen los virus Marburg y Ébola (figura 18).

Por sus características epidemiológicas, los virus emergentes se clasifican en: arbovirus (*arthropod-borne animal viruses*: virus transmitidos por la picadura de artrópodos como las garrapatas o los mosquitos), que incluyen los flavivirus y algunos bunyavirus como los virus de la fiebre del Valle del Rift y la fiebre de Crimea-Congo. Virus «incubados» en roedores (reservorios) y transmitidos al hombre por la sangre, la orina y las heces desecadas, en forma de aerosoles; incluyen los hantavirus y los arenavirus. Y virus (filovirus) de transmisión directa desde primates y de persona a persona (figura 19).

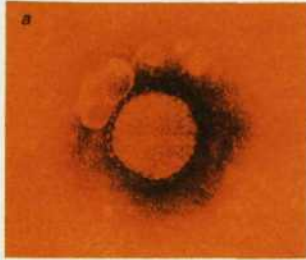
Los «nuevos virus» emergen utilizando varias estrategias. En primer lugar, los virus pueden modificar su comportamiento e incrementar su virulencia como consecuencia de un cambio evolutivo en su material genético. El cambio puede deberse a mutaciones puntuales, a reorganizaciones en el genoma o a recombinaciones génicas. Es-

tudios en el laboratorio demuestran que un «virus nuevo» creado por tales mecanismos puede resultar mucho más virulento que los virus parentales. Por ejemplo, un virus del ratón, el virus LC, un arenavirus como el virus Lassa humano, muestra su genoma de ARN dividido en dos piezas; las diferentes cepas del virus LC se denominan Armstrong, Traub y WE, de acuerdo con sus descubridores (Charles Armstrong y Eris Traub) o el lugar de su aislamiento (*Walter and Eliza Hall Institute of Research, Australia*). Ninguna de las cepas es patógena cuando se inyecta en un ratón joven; sin embargo, si se recombinan las piezas de ARN entre las tres cepas se fabrican nuevos virus mortales para el ratón. La contrapartida humana la representa el virus de la gripe, que es capaz de integrar genes de aves y de cerdos produciéndose nuevas cepas causantes de nuevas pandemias de la enfermedad. De hecho, todas las cepas causantes de las grandes pandemias de gripe, incluida la denominada española de 1928, proceden del extremo Oriente; ello porque la modalidad de producción pecuaria intensiva de aves y de cerdos ofrece las condiciones óptimas para un verdadero laboratorio natural, lo que favorece la recombinación génica del virus de la gripe. Virus que tiene a esas especies como sus principales reservorios (tablas VIII y IX).

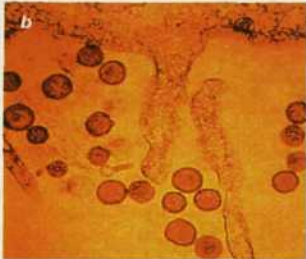
Otro mecanismo de aparición de un nuevo virus es que sus huéspedes incrementen su susceptibilidad a los efectos patógenos del virus; ello puede ocurrir a través de cambios en los patrones de comportamiento o en las relaciones sociales (drogodependencia y hábitos sexuales en el caso del sida), o mediante un debilitamiento del sistema in-

virus de las fiebres hemorrágicas

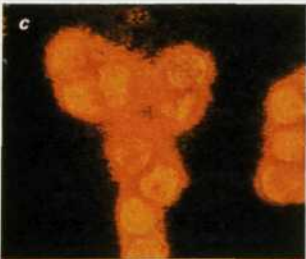
a/ arenavirus
v. Lassa



b/ hantavirus



c/ flavivirus
v. T-b e



d/ filovirus
v. Ebola



Tabla VIII. Virus fiebres hemorrágicas	
A) Arbovirus (<i>arthropod-borne animal viruses</i>)	
1. <i>flavivirus</i>	f. amarilla (v. Amaril) dengue encefalitis japónica / χ v. Nipah?
2. <i>bunyavirus</i>	f. Crimea-Congo f. Valle del Rift
B) Virus «incubados» en roedores y transmitidos por sangre, orina y heces (aerosoles)	
2.1. <i>hantavirus</i>	f. hemorrágica + s. renal nefritis epidémica (v. Puumala) s. pneumónico
3. <i>arenavirus</i>	Guaranito Machupo Junín Sabiá / Sin nombre/ Lassa
C) Virus de transmisión «directa» desde primates y persona-persona	
4. <i>filovirus</i>	Marburg Ébola

Tabla IX. Infecciones por filovirus (CDC, Atlanta, Georgia, USA)				
virus	año	localización	casos	% mortalidad
Marburg	1967	Alemania y Yugoslavia	31	23
Marburg	1975	Zimbabue	3	33
Ébola (Zaire)	1976	Zaire-Norte	318	88
Ébola (Sudán)	1976	Sudán-Sur	284	53
Ébola (Sudán)	1976	Inglaterra	1	0
Ébola (Zaire)	1977	Zaire-Sur	1	100
Ébola (Sudán)	1979	Sudán-Sur	34	65
Marburg	1980	Kenya	2	50
Marburg	1987	Kenya	1	100
Ébola (Reston)	1989	Virginia, EE.UU.	4	0
Ébola (Reston)	1992	Siena, Italia	0	0
Ébola (Costa Marfil)	1994	Costa Marfil	1	0
Ébola (Zaire)	1995	Zaire-Sur	316	77
Ébola (Zaire)	1996-97	Gabón	60	75

Fig. 18.— Virus de fiebres hemorrágicas. (Modificado de B. LeGuenno, «Emerging Viruses», *Scientific American*, octubre 1995).



ARENAVIRUS. La agricultura, en algunas partes, representa un riesgo de infección por arenavirus - de los que los roedores son reservorios -. La maquinaria remueve con el polvo la orina desecada que contiene los virus y, al destroza los animales, puede formar aerosoles con la sangre infectada.

Fig. 19.— Mecanismo de infección de los arenavirus. (Modificado de B. LeGuenno, «Emerging viruses», *Scientific American*, octubre 1995).

munológico (por ejemplo, administración de fármacos inmunosupresores). Una tercera estrategia de emergencia viral es cuando una población incrementa el contacto o la exposición a reservorios animales o a vectores involucrados en el ciclo vital del virus (por ejemplo, anegación de tierras por construcción de grandes presas que desplazan los animales-reservorios hacia el hábitat humano y que crean condiciones ambientales que favorecen el crecimiento de vectores, como en el caso de la fiebre del Valle del Rift). La mejora en la capacidad de identificación y clasificación de la mano del avance tecnológico es otra vía de aparición de nuevos virus (por ejemplo, la clasificación largamente mantenida de los virus de la hepatitis en A, B y no A-no B, se ha complicado con las nuevas técnicas de identificación por clonaje: virus A, B, C, ... G). El último mecanismo propuesto es su completo desconocimiento. Por ejemplo,

un reciente brote de virus Ébola en Zaire, que afectó a 316 personas de las que murieron 244, fue rastreado hasta el caso «índice» o inicial; tras exhaustivos estudios epidemiológicos, se desconoce cómo se infectó ese primer paciente. En febrero de 1996, trece individuos murieron en Gabón por virus Ébola tras un festín con carne de chimpancé. Se desconoce cómo el mono adquirió el virus. Junto con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) responsable del sida, los virus Lassa, Ébola y Hantaan son los más conocidos de los virus emergentes. El virus Nilo-Occidental, endémico en África y que ocasionalmente se manifiesta en Rusia, causante de un brote epidémico de encefalitis en Nueva York, en el verano de 1999, ha sido el último virus emergente en Estados Unidos.

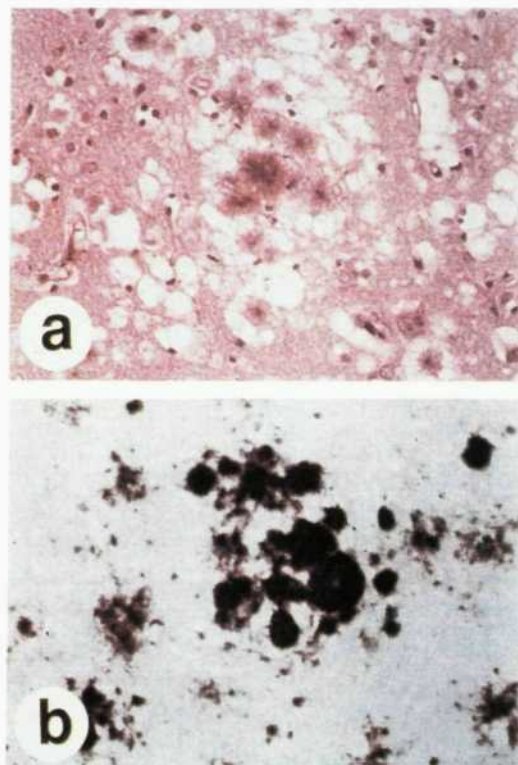
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS ESPONGIFORMES

Los granjeros de Inglaterra, Escocia y Francia conocen en sus rebaños ovinos, desde hace más de doscientos años, un cuadro definido por una pérdida progresiva de estabilidad, sacudidas, consunción y un picor que obliga al rascado constante contra cualquier superficie. Esta enfermedad del ganado se denomina *scrapie* o *tremblante*. Hace cien años se demostró la transmisión experimental mediante la inoculación de tejido cerebral procedente de un animal enfermo a otro sano y, en 1930, que el agente del *scrapie* atraviesa los filtros que retienen los microbios. En esas fechas se publicaron varios trabajos sobre la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), una demencia familiar progresiva crónica humana que se acompaña de violentos temblores. Para explicar la etiología del *scrapie* y de la ECJ, Bjorn Sigurdson acuñó, en 1954, el término de «virus lento»; un agente infeccioso que provoca «lentamente» la destrucción del sistema nervioso central sin inducir reacción inflamatoria alguna, pues la enfermedad cursa sin fiebre, leucocitosis ni respuesta humoral inmunológica.

A finales de los cincuenta, Carlton Gajdusek investigaba entre las tribus de habla Fore, aisladas en las tierras altas de Papua-Nueva Guinea, una enfermedad subaguda, neurodegenerativa, caracterizada por ataxia cerebelosa y temblor. La enfermedad, denominada kuru (temblor) por los nativos, afectaba a unos 12.000 individuos (preferentemente niños, niñas y mujeres adultas, pero no hombres), presentando una mortalidad del 50% al año, aproximadamente, de manifestarse los primeros síntomas distintivos. Las investigaciones epidemiológicas y antropológicas indicaron que el periodo de incubación podría ser tan largo como treinta años y que la enfermedad era transmitida mediante canibalismo ritual, en una ceremonia en que las mujeres y los más pequeños comían diferentes tejidos del muerto, en especial el cerebro. Los estudios estimaron que el 90% de las mujeres y pequeños que ingerían o embadurnaban sus rostros con cerebro infectado contraían la enfermedad. El estudio anatomopatológico de los cerebros autopsiados de los fallecidos por

la enfermedad mostraban un aspecto esponjiforme (figura 20). A pesar de la evidencia del contagio por vía digestiva de la enfermedad, ésta no se acompañaba de signo infeccioso alguno.

Por aquellas fechas, un patólogo veterinario del Laboratorio Nacional de las Montañas Rocosas (William Hadlow) indicó que los hallazgos anatomopatológicos señalados en los cerebros afectados por el kuru eran semejantes a los que se encontraban en los cerebros del ganado afectado con *scrapie*. Sabiendo que el *scrapie* era transmisible, Gajdusek inició experimentos para contagiar el kuru a primates, lo que consiguió, en 1966, mediante inoculación intracerebral y tras complicados, largos y pacientes estudios; y, en 1968, publicó la transmisión de la ECJ a primates mediante la aplicación de un protocolo experimental similar al utilizado en la transmisión del kuru. Poco después, la similitud histopatológica y patogénica del *scrapie* y el kuru con la ECJ condujo a su clasificación como un grupo de enfermedades letales distintivas denominadas encefalopatías esponjiformes; por ello Gajdusek recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 1976. El grupo aumentó rápidamente con la inclusión del síndrome de Gerstmann-Sträussler Scheinker (GSS: ataxia, demencia y muerte) y del insomnio familiar fatal (incapacidad de conciliar el sueño, ataxia, demencia y muerte) (tabla X).



Histopatología de vCJD en Gran Bretaña.
(a) Cortex frontal teñido por el método de Schiff; agregados de plaquetas rodeados de degeneración esponjiforme.
(b) Múltiples placas y depósitos amorfos PrP-inmuno+

Fig. 20.— Histopatología cerebral de la nueva variante de enfermedad CJ. (Tomado de S. B. Prusiner, *PNAS*, noviembre 1998).

Tabla X. Enfermedades por priones

enfermedad	huésped	patogénesis
kuru	humano	canibalismo ritual
iCJD	humano	* iatrogénica: inyección HGH contaminada, injertos de <i>dura mater</i> , ...
fCJD	humano	familiar: mutación gen <i>PrP</i> linaje germinal
sCJD	humano	mutación somática gen <i>PrP</i> o conversión espontánea PrPc → PrPSc
vCJD	humano	infectiva: ingesta productos bovinos-BSE
GSS	humano	mutación gen <i>PrP</i> en linaje germinal
FFI	humano	mutación gen <i>PrP</i> en linaje germinal
FSI	humano	mutación somática gen <i>PrP</i> o conversión espontánea PrPc → PrPSc
scrapie	oveja	infección en ganado genéticamente susceptible
BSE	vacuno	ingesta comida contaminada con PrPSc
TME	visón	infección con priones de ovino o vacuno
CWD	alce, ciervo	¿?
FSE	gato	ingesta comida contaminada con PrPSc
EUE	kudu, niala, orix	ingesta comida contaminada con PrPSc

CJD: enf. Creutzfeldt- Jakob
 FFI: insomnio familiar fatal
 BSE: encefalopatía espongiforme bovina
 CWD: enfermedad consuntiva crónica
 EUE: encefalopatía de ungulados exóticos
 GSS: enf. Gerstmann-Sträussler-Sheinker
 FSI: insomnio esporádico fatal
 TME: encefalopatía transmisible del visón
 FSE: encefalopatía espongiforme felina

* enfermedades infecciosas emergentes iatrogénicas:
 bioproductos tomados de cadáveres infectados
 tecnología médica [ventilación artificial]
 transfusiones [sangre total, plasma y fracciones]
 trasplantes [xenotrasplantes]

Entre los años 1985-1986 se identificó la encefalopatía espongiforme bovina (EEB, mal de las vacas locas) en ganado estabulado en el sur de Inglaterra. En 1988 se detectaron mil casos en 200 granjas, y en 1996 se habían contabilizado 160.000 casos que afectaban al 60% de las granjas. Sin embargo, los datos correspondientes a los años 1988-1996 fueron secuestrados por el Gobierno británico y negados reiteradamente a los investigadores no gubernamentales. Cuando, por fin, pudo ser completado el estudio, el número de animales infectados superaba los 700.000.

Los estudios epidemiológicos señalaron que el suplemento proteico en la dieta del ganado vacuno a base de carne y huesos procedentes de ganado ovino infectado con *scrapie* fue el origen de la epidemia; también, que la EEB presenta un periodo de incubación de cuatro a cinco años, intervalo que coincide con la exposición inicial del ganado al pienso contaminado (desde 1980 a 1989, cuando el pienso contaminado fue prohibido). El ganado exportado extendió la enfermedad a Arabia, Islas Falkland y Dinamarca. En 1993 se detectaron dos casos de la ECJ en granjeros que habían estado en contacto con vacas locas. En 1996, *The Lancet*, una de las más prestigiosas revistas de medicina del mundo, publicó un artículo en el que se recogían diez casos de una nueva variante de la ECJ en el Reino Unido. A pesar de la pretendida barrera de especies, que se suponía que impedía el contagio de la enfermedad entre especies distantes, se aceptó que esos diez pacientes se contagiaron con la ingesta de productos procedentes

de animales afectados de EEB, aunque se ignora el mecanismo del contagio.

El kuru, ECJ y la nueva variante (vECJ), GSS, *scrapie* y EEB son encefalopatías espongiformes producidas por priones. La hipótesis –hoy día casi unánimemente aceptada– del prion asume la capacidad patogénica de este componente que carece de ácidos nucleicos y que está formado, exclusivamente, por un material proteináceo infeccioso (prion) que resiste los procedimientos que degradan los ácidos nucleicos (tabla XI).

Tabla XI. Una breve historia de los priones

Año	Investigador	Descubrimiento	Conclusión
1939	Culle & Chelle	el agente del <i>scrapie</i> es transmisible, presentando propiedades especiales (prolongado tiempo de incubación, resistencia a los procedimientos convencionales de esterilización)	
1954	B. Sigurdson	«virus lento» agente del <i>scrapie</i>	
1959	W. Hadlow	<i>kuru</i> similar a <i>scrapie</i>	← virus lento
1959	I. Klatzo	<i>kuru</i> similar a CJD	← virus lento
1966	T. Alper	el agente infeccioso del <i>scrapie</i> ¿una proteína?	
1966	D. C. Gajdusek	transmisión de <i>kuru</i> a chimpancé	
1967	J. S. Griffith	hipótesis «solo-proteína»	
1968	D. C. Gajdusek [PNFoM 1976]	transmisión de CJD a chimpancé	← virus lento
1982	S. B. Prusiner [PNFoM 1997]	purificación del agente del <i>scrapie</i> Prion: «proteinaceous and infectious»	← prion
1986		epidemia BSE («vacas locas») Inglaterra	
1991	S. B. Prusiner	PrPc: proteína prion constitutiva PrPSc: proteína prion <i>scrapie</i> (anormal)	
1994		feb '94-oct '95: 10 casos de vCJD	

Cuando se reconocen los primeros síntomas de una encefalopatía espongiforme, las lesiones neurológicas ya son considerables. Por otro lado, aunque se conocen muy pocos casos de la vECJ, es imposible predecir la incidencia futura, aunque se estima que la máxima incidencia tendrá lugar en 10-20 años. Desde el punto de vista del diagnóstico precoz, la posibilidad de desarrollar un anticuerpo monoclonal marcado que sea detectado por alguna de las técnicas de neuroimagen es la estrategia más sencilla. Existen varias estrategias farmacológicas dirigidas hacia posibles dianas: bloquear la expresión del gen de la proteína involucrada mediante terapia génica antisentido; impedir la conversión de la proteína nativa en el conformero patológico; interferir los dominios moleculares involucrados en la interacción entre el conformero tóxico y la proteína nativa, o inactivar el conformero patológico con fármacos que interactúen con las láminas beta de la

proteína tóxica. En cualquier caso, urge la investigación en las diferentes estrategias terapéuticas de tan devastadora enfermedad.

LA UNDÉCIMA PLAGA: ARMAS BIOLÓGICAS Y BIOTERRORISMO

Las armas de guerra biológicas —microorganismos o sus toxinas— se han utilizado, de una o de otra manera, desde hace más de dos mil años. A pesar de los recientes avances en el desarrollo de vacunas y de antibióticos, la guerra biológica representa un serio riesgo en un hipotético campo de batalla local o masivo. El armamento biológico se percibe como algo al alcance de la mano; ello, por su fácil producción, economía, dificultad de detección y su potencial utilización como armas estratégicas. En la actualidad, son numerosos los países que disponen de programas, declarados o bajo sospecha, de armamento biológico.

La guerra biológica previa a la Primera Guerra Mundial se planteó en varias opciones. En primer lugar, la contaminación deliberada de alimentos o del agua con material infeccioso; por ejemplo, la utilización de cadáveres para contaminar los pozos de agua potable o el lanzamiento de cadáveres muertos por peste a enclaves sitiados, como en el sitio de Caffa, en 1344, que se supone fue el foco inicial de la epidemia de peste que se extendió por toda Europa. Por su parte, ya los escitas, en el siglo IV a. C. contaminaban sus flechas introduciéndolas en estiércol o en cadáveres en descomposición. Aunque estas dos primeras técnicas de guerra biológica, la contaminación y la incorporación, han sido utilizadas intermitentemente desde la Antigüedad, la infección deliberada de la vestimenta como arma biológica es una innovación más reciente. Durante la Guerra de Secesión Americana fueron frecuentes los casos de distribución de mantas y vestimentas entre la población enemiga que, previamente, se habían contaminado con material pustulento procedente de enfermos de viruela o de sangre de enfermos de fiebre amarilla.

Existen pruebas de las intenciones alemanas en armamento biológico durante la Primera Guerra Mundial. Los planes contemplaban la utilización de *Bacillus anthracis* (ántrax), de *Pseudomonas mallei* (muermo), y un hongo del trigo, el *Puccinia graminis*. Los planes incluían utilizar ántrax contra los renos noruegos y contra el ganado ovino rumano con destino a la URSS, y emplear ántrax y muermo contra las instalaciones ganaderas argentinas que suministraban carne a los ejércitos ingleses e hindúes. De todos modos, la Liga de Naciones dictaminó que «al contrario del armamento químico, las armas bacteriológicas no habían sido utilizadas en la Gran Guerra».

Tras los rápidos avances alcanzados en bioquímica y en microbiología, la investigación sobre los efectos y utilización del armamento biológico tuvo un considerable empuje durante las décadas de los treinta y los cuarenta; en

ese periodo, varios países desarrollaron ambiciosos programas de investigación sobre armas biológicas ofensivas. La Segunda Guerra Mundial abrió las puertas al desarrollo de las armas químicas y biológicas (CBW). El terror ante su posible utilización por el enemigo condujo a la producción en masa de agentes químicos letales, tanto por los Aliados como por las potencias del Eje. El desarrollo en Alemania de nuevos agentes químicos (neurotóxicos mucho más potentes que sus antecesores), el desarrollo en Estados Unidos y en el Reino Unido de defoliantes como armas químicas contra los vegetales y, finalmente, el desarrollo intensivo en los dos últimos países de armas biológicas, transformó las CBW de toscos instrumentos de sabotaje en armas de destrucción masiva. Cuando la administración Nixon renunció unilateralmente a las CBW, en el año 1969, nadie podía suponer el alcance que los agentes biológicos llegarían a tener en el campo militar. El año 1972, fecha de la firma de la *Biological Weapons Convention*, fue también el de la puesta en escena de la tecnología del ADN recombinante.

En 1981, la Administración Reagan acusó a la Unión Soviética de fabricar y utilizar biotoxinas con fines armamentísticos (*yellow rain*) en Vietnam y el Sudeste Asiático, de utilizar toxinas y otros productos tóxicos en Afganistán, y de mantener un programa CBW ofensivo. En fechas próximas a la «lluvia amarilla» había tenido lugar el «incidente de Sverdlovsk» (Urales); a finales de 1979, en el periodo de un mes, murieron centenares de personas a causa de una «escape» de *Bacillus anthracis* de un laboratorio militar. Todo ello violaba el Protocolo de Ginebra y la Convención de Armas Biológicas, y decidió el futuro de la utilización militar de la biotecnología. El éxito de la aplicación industrial de la biotecnología, ocurrido en la década anterior, que garantizaba la posibilidad de fabricar nuevas formas de vida, interesó a los asesores militares. Las tecnologías genéticas permitían desarrollar nuevas armas biológicas: modificación de las características físicas de los agentes biológicos; modificación de las características biológicas; modificación de las propiedades inmunológicas, o introducción de genes tóxicos en bacterias no patógenas. Desde el lado defensivo, los proyectos contemplan: desarrollo de vacunas; caracterización y aislamiento de antígenos tóxicos; diagnóstico ultrasensible, y desarrollo y utilización de antibióticos.

En marzo de 1986 otro informe secreto, esta vez del Pentágono, concluía que Estados Unidos debería desarrollar defensas contra la guerra biológica. Por último, en julio de 1987 el *Army Science Board* recomendó la creación de un equipo especial encargado de elaborar escenarios reales que incluyeran la utilización de BW en actos de guerra y de terrorismo. Dentro de los objetivos, se contemplaba la utilización de la genética y de la biotecnología. El Pentágono informó al Congreso en mayo de 1986, y tras deliberaciones conjuntas con la *Chemical Warfare Commission*, el *Defense Science Board* y expertos del propio Departamento de Defensa, se elaboró un documento que manifestaba que «la utilización militar de la bio-

tecnología —en particular por la Unión Soviética— representa una amenaza inmediata, pues ha logrado que la guerra biológica sea más fácil, económica y efectiva». Esta panorámica recuerda las especulaciones que, a mediados de los setenta, alborotaron las aplicaciones civiles de la biotecnología; ahora, sin embargo, el énfasis era sobre el «lado oscuro» de la técnica. «Biological warfare is not new, but it has a new face», concluía el documento.

En julio de 1989, 800 científicos firmaron una declaración, circulada por el *Council for Responsible Genetics* y la *Coalition of Universities in the Public Interest*, oponiéndose a la utilización de la ciencia para el desarrollo de armas químicas y biológicas: «Los abajo firmantes, biólogos y químicos, nos oponemos al uso de nuestra investigación con fines militares. Los rápidos avances en biotecnología han estimulado el interés, en muchos países, por sus aplicaciones militares —armas biológicas y químicas— y por las posibilidades de desarrollar nuevos agentes bélicos biológicos y químicos. Nos preocupa que ello pueda desembocar en una nueva carrera armamentística. Creemos que la investigación biomédica debe favorecer la vida, no quitarla. Por ello rogamos que nadie se incorpore en tareas de investigación o de enseñanza que estén relacionadas con el desarrollo de armas químicas o biológicas».

La Declaración final de la II Conferencia para la Revisión de la *Biological Weapons Convention* (septiembre de 1986) reafirmaba la determinación activa para conseguir el desarme global y completo, incluido el desarrollo, producción y almacenamiento de CBW. Pero en 1991, la Guerra del Golfo revolvió el espectro del armamento biológico. A pesar de la nebulosa naturaleza de los agentes biológicos utilizados, los servicios médicos militares no pudieron ignorar ni el uso potencial de las armas biológicas ni sus efectos. Sin embargo, la gran amenaza potencial en nuestros días es el bioterrorismo. Debe señalarse que, con excepción de la viruela (erradicada), el resto de los microorganismos que son potenciales armas biológicas existen en la naturaleza y causan enfermedades conocidas; de todos modos, los principales candidatos son los virus de la viruela, encefalitis y Ébola; los bacilos del ántrax, de la peste, de la turalemia y de la fiebre Q, y las toxinas botulínica y enterostafilocócica (tabla XII).

En los últimos veinte años se han detectado, al menos, cinco incidentes: en 1978, en Londres, hubo intentos de asesinato con ricina; en 1979 tuvo lugar el incidente precipitado en Sverdlovsk; en 1983, en Oregón (Estados Unidos), 753 personas fueron víctimas de una intoxicación provocada con *Salmonella*; en los años 1985-1991 se hizo evidente el programa BQW iraquí, y, en 1995, en el cuartel general de la secta Aum Shinrikyo, que había provocado doce muertes y cinco mil afectados en el metro de Tokio difundiendo tóxicos químicos, se localizó un laboratorio de armas biológicas. En enero de 1999 el presidente Clinton, en una conferencia pronunciada en la Academia Nacional de Ciencias Norteamericana y sobre la base de la creciente preocupación por las amenazas que se ciernen sobre la sociedad actual, anunció incrementos importantes en la financiación de los programas de defensa que se refieren a las armas químicas y biológicas, y a la protección de los sistemas informáticos, las infraestructuras y las comunicaciones.

FITOPATÍAS Y ENFERMEDADES MARINAS EMERGENTES

Dos aspectos colaterales del tema desarrollado —enfermedades infecciosas emergentes humanas— tienen una incidencia, directa o indirecta, sobre el hombre: las pestes vegetales a través de las subsecuentes hambrunas, y los océanos como laboratorios en los que se producen recombinaciones génicas virales que expanden, entre otros, la resistencia bacteriana a los antibióticos. Mencionadas desde los albores de la historia, el primer estudio conocido se debe al griego Teofrasto (370-286 a. C.); y los romanos, conscientes del efecto devastador de la roya sobre las cosechas de grano crearon un dios especial, Robigo, para que les protegiera de esa peste. Las enfermedades de las plantas han tenido consecuencias tan devastadoras como las propias enfermedades humanas y las guerras. La muerte por inanición de cerca de trescientos mil irlandeses por una plaga de la patata en 1845 es uno de los ejemplos más significativos. La tabla XIII resume las pérdidas estimadas para el trienio 1988-1990 para diversas cosechas. Como en el caso de las infecciones humanas, los cambios en las sociedades humanas y en los métodos agrícolas —en especial los monocultivos— afectan la severidad, la extensión y la

Tabla XII. Armas biológicas potenciales

organismo	enfermedad	transmisión	% letalidad
<i>Bacillus anthracis</i>	ántrax	aire (tracto respiratorio) piel (contacto directo)	85
<i>Yersinia pestis</i>	peste	aire (tracto respiratorio) piel (contacto directo)	80
<i>Clostr. botulinum</i>	botulismo	oral (tracto digestivo)	100
<i>Coxiella burnetti</i>	fiebre Q	aire (tracto respiratorio)	10
Virus viruela	viruela	aire (tracto respiratorio) piel (contacto directo)	35
Virus encefalitis	encefalitis	aire (tracto respiratorio) piel (contacto directo)	70
V. Marburg/Ébola	f. hemorrágica	piel (contacto directo)	85

Tabla XIII. Pérdidas causadas por fitopatías

vegetal afectado	pérdida cosecha mundial trienio 1988-1990
patatas	16,3% (\$ 09,8mM)
arroz	15,0% (\$ 33mM)
café	14,8% (\$ 02,8mM)
trigo	12,4% (\$ 14mM) 100% en Kazajstán, en 1980
maíz	10,9% (\$ 07,8mM)
algodón	10,5% (\$ 04,3mM)
cebada	10,1% (\$ 01,9mM)
soja	09,0% (\$ 03,2mM)
todas las cosechas	13,3% (\$ 76,9mM)

velocidad de propagación de las enfermedades que atacan a las plantas; por ejemplo, los monocultivos extensivos de trigo en India, Pakistán, Afganistán y Turquía (1966-1971), que desplazaron cientos de variedades locales, sufrieron pérdidas de hasta el 55% en algunas áreas afectadas por nuevos patógenos. Otra de las «revoluciones verdes» —monocultivo de una variedad de arroz en Filipinas y sudeste asiático— mostró una rápida susceptibilidad a una serie de microorganismos desconocidos o indiferentes en los cultivos tradicionales. En Venezuela, la expansión de la irrigación posibilitó dos cosechas anuales de arroz donde antes era posible, a duras penas, una cosecha; sin embargo, un nuevo virus abortó la explotación. Además, la mecanización de la agricultura y el incremento de los abonos —especialmente los nitrogenados— favorecen la emergencia de nuevas enfermedades. Por otro lado, los patógenos influyen en la estructura de las comunidades vegetales —los bosques en Estados Unidos, Europa, Australia y África han sido dramáticamente alterados durante las últimas décadas por patógenos—, y en el funcionamiento de ecosistemas —redistribución de herbívoros y roedores que han llegado a estar en contacto con el hombre provocando la emergencia de enfermedades zoonóticas.

En las dos o tres últimas décadas se ha detectado un incremento global de las enfermedades que afectan a los organismos marinos. En el Caribe, la mortandad en masa de plantas, invertebrados y vertebrados ha provocado desequilibrios en la estructura de las comunidades. Los recientes brotes epidémicos de la enfermedad naranja de los corales —provocada por un alga— y de una infección fúngica de los mismos, han diezmado las comunidades de corales del área Indo-Pacífica a escalas sin precedentes. En el Atlántico Norte, la mortalidad de los mamíferos marinos incrementa de manera alarmante, en particular a lo largo de las áreas costeras. Especies ecológica y económicamente importantes como algas, ostras y erizos de mar han sido afectadas por epidemias devastadoras. La virtual erradicación del erizo de mar en la cuenca caribeña y la erradicación coralina en diferentes zonas, en los ochenta, fueron las primeras epidemias marinas bien estudiadas, aunque los patógenos responsables no han sido aún identificados.

Parece que la mayoría de las nuevas enfermedades no están causadas por nuevos microorganismos, sino por agentes conocidos que infectan nuevas especies. Existen datos de enfermedades virales de mamíferos marinos que indican que los brotes han sido causados por el contacto con mamíferos reservorios terrestres. Por ejemplo, el virus del moquillo de los perros —usados en determinadas expediciones— se extiende con rapidez entre las focas del Antártico; los perros domésticos siberianos han contagiado a las focas del lago Baikal, y lo mismo ha sucedido con las focas y las marsopas en otras regiones.

Los brotes epidémicos están favorecidos por cambios en las condiciones ambientales que incrementan la prevalencia e incidencia de enfermedades ya existentes o que facilitan otras nuevas. La variabilidad climática y la incidencia humana sobre el medio son los principales facto-

res. El fenómeno de El Niño, que durante los últimos 5.000 años se ha presentado con una frecuencia de uno o dos por década, ha incrementado su presencia y permanencia desde los setenta; el impacto de esos fenómenos climatológicos es evidente entre los corales, que se blanquean —por expulsión de las algas simbióticas— como respuesta al estrés ambiental (incremento de la temperatura de las aguas). El blanqueo de 1998 fue el más acusado y geográficamente el más extenso de los registrados históricamente y que causó una gran mortalidad en los corales de todo el mundo. El Niño está también involucrado en la variación interanual del Dermo, una enfermedad de la ostra causada por un protozoo cuya infectividad sigue el ciclo climático impuesto por dicho fenómeno.

La influencia humana es igualmente importante, siendo el factor principal el comercio mundial de pescado; aunque las epidemias relacionadas con la actividad humana son más comunes en acuicultura —transferencia de mercancías infectadas— y en los bancos de peces costeros —degradación del hábitat por contaminación masiva derivada de la actividad humana—. Por otro lado, muchos patógenos potenciales —*Aeromonas*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Listeria*, *Pseudomonas*, *Vibrio* y diferentes virus, en especial hepatitis y Coxsackie— viven de manera natural en estuarios y océanos, lo que significa un reservorio de patógenos de primer orden. Esta población patógena para el hombre está sometida también a la influencia ambiental del fenómeno El Niño; ello, porque la lluvia es una importantísima fuente contaminante, siendo la causa de la epidemia de cólera que afectó la costa de América del Sur hace pocos años.

Los microorganismos marinos tienen junto con la faceta patógena otra, no menos importante, biogeoquímica y ecológica. Los organismos prevalentes del plancton son las bacterias (10^9 / l) y los virus (10^{10} / l) que controlan a aquéllas y al fitoplancton (procariotes y eucariotes). El principal factor de control viral es la radiación ultravioleta de la luz solar. La importancia de este ciclo queda patente en dos ejemplos; un incremento en la desactivación viral permite una sobreproducción de algas y, algunas de ellas, son responsables de los episodios devastadores de las mareas marrones. Por su parte, los virus participan activamente en la regulación climática al inducir la producción de DMS (dimetilsulfóxido), un gas que actúa como elemento de nucleación de las nubes y, por tanto, de la lluvia. Por último, el aspecto menos conocido de los virus marinos es su papel en intercambio génico entre microorganismos. Aunque la transferencia génica es extremadamente rara (10^{-20} por generación), la abundancia bacteriana y el volumen de los océanos ($3,6 \times 10^7$ km³, sólo en la zona de los primeros cien metros) en conjunción con la tasa de replicación, hacen que se produzca un millón de veces por día. Este proceso puede tener efectos importantes en la estructura génica y en la evolución de la población bacteriana global, con un potencial impresionante de difundir genes microbianos ingenierizados entre los que se encuentran los de la resistencia a los antibióticos (figura 21).

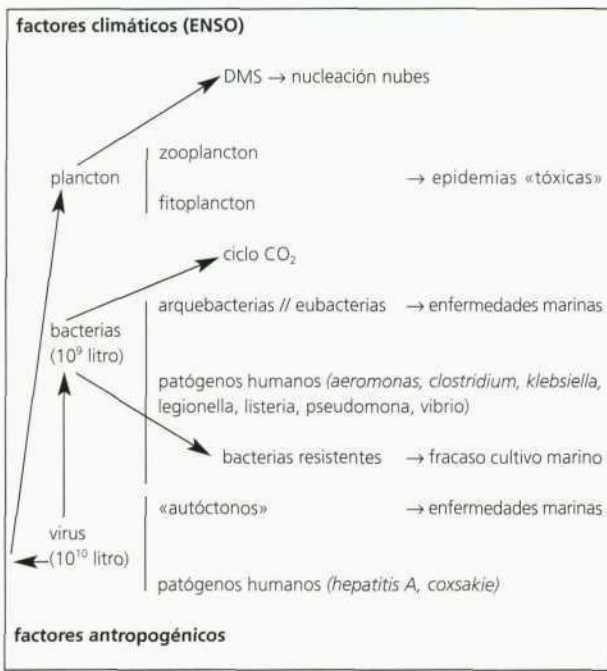


Fig. 21.- Ciclo global de los microorganismos marinos. ENSO: *El Niño Southern Oscillation*. DMS: dimetilsulfóxido.

BACTERIAS RESTAURADORAS Y BIORREMEDIACIÓN

Pero no toda emergencia bacteriana tiene connotaciones desfavorables. Los microorganismos también manifiestan un aspecto emergente favorable: su papel como herramientas útiles en la conservación del patrimonio artístico (bacterias restauradoras) y en la descontaminación ambiental (biorremediación). La piedra caliza expuesta a la intemperie es propensa a distintos tipos de degradación. La contaminación atmosférica propia de las zonas industriales y metropolitanas, así como el poder corrosivo de las sales y humedad debilitan la epidermis protectora denominada comúnmente «calcín», que se vuelve frágil y pierde su papel de protección con el transcurso del tiempo. Desde el punto de vista de la conservación, las soluciones comúnmente empleadas prescriben el uso de productos consolidantes. Hoy día se experimenta una nueva solución, utilizando la capacidad natural que tienen ciertas bacterias no patógenas para la producción de carbonatos. Se trata de la utilización específica de la biomineralización o carbonatogénesis. El proceso de biomineralización consiste en pulverizar una suspensión de cultivo bacteriano sobre la superficie pétreo enferma; luego, el cultivo depositado se nutre periódicamente con un medio nutritivo adecuado. De este modo, las bacterias depositan capas de un carbonato amorfo muy hidratado que va formando una corteza duradera; biocalcín que asegura la protección de la caliza tratada.

Uno de los principales problemas que nos acechan es la contaminación ambiental; degradación que no puede aceptarse como algo inevitable para nuestra sociedad tecnológica. Remediar tal situación es uno de nuestros ma-

yores retos. Debido a fugas, manejo inapropiado de residuos y accidentes durante el transporte, los compuestos orgánicos, fundamentalmente hidrocarburos, compuestos clorados y nitrobenzenos, son los principales contaminantes del planeta. No todos los procesos contaminantes puede reemplazarse con alternativas limpias; sin embargo, la contaminación puede combatirse tanto en origen como tras un accidente. Durante millones de años los microorganismos han realizado el reciclaje de la materia orgánica; una estrategia para remediar esa contaminación ambiental es la utilización de la capacidad degradativa de las bacterias, entendiéndose por biorremediación el empleo de sistemas y procedimientos biológicos para remediar las consecuencias de los daños ambientales. La biodegradación y sus aplicaciones en biorremedio prometen una herramienta eficiente para limpiar los ambientes contaminados. Es clásica la utilización de nitrosomas (bacterias que intervienen en diversos procesos de depuración de aguas residuales). Más recientemente, los actinomices, un género de bacterias gram positivas, degradan eficazmente diversos pesticidas con diferentes estructuras químicas; diversos microorganismos sintetizan una amplia variedad de bioemulsificantes de bajo (glicolípidos) y alto (biopolímeros) peso molecular que disminuyen la tensión superficial o que estabilizan las emulsiones de aceite en agua, respectivamente, y determinadas bacterias limpian los suelos de metales pesados por su capacidad de solubilizarlos (o de incrementar su biodisponibilidad) mediante la producción de sideróforos y la absorción del metal en su biomasa. Sin embargo, uno de los máximos exponentes de la contaminación de suelos y océanos es el petróleo, habiéndose identificado más de 200 especies de bacterias, levaduras y hongos capaces de degradar hidrocarburos.

Sin embargo, la estrategia más prometedora es la aplicación de la tecnología del ADN recombinante aplicada a la ingeniería de los genes catabólicos para construir biocatabolizadores de diseño. La utilización de estos sistemas se ejemplifica con la construcción de microorganismos diseñados para degradar hidrocarburos aromáticos clorados (PCBs: tóxicos utilizados en diferentes aplicaciones comerciales: pinturas, adhesivos, lubricantes, etc.). Hasta ahora, se ha completado la caracterización y la regulación de algunos genes eficaces frente a unos cuantos xenobióticos (por ejemplo, naftalenos y PCBs), pero poco se ha avanzado respecto a otros contaminantes (por ejemplo, organofosforados y DDT).

* * *

La 33.^a Asamblea de la Organización Mundial de la Salud, en el año 1980, certificó la erradicación de la viruela. La completa eliminación de la enfermedad planteó un nuevo debate: el virus de la viruela, confinado en dos laboratorios de alta seguridad, ¿debe extinguirse del planeta como especie? La pregunta no tiene una contestación fácil, pues existen complejos condicionantes científicos y filosóficos. Este debate no ha hecho más que comenzar;

la tenaz lucha contra los virus de la poliomielitis y del sarampión está a punto de concluir y, con ello, se abrirá el mismo debate sobre el destino final de los virus responsables. Por otro lado, cuando Paul de Kruif publicó *Microbe Hunters* —un clásico de la literatura médica—, en 1926, se desconocía qué virus causaba la viruela y no existían sospechas de una posible aparición de las fiebres hemorrágicas o del sida.

Es una historia que se repite; sólo el conocimiento y el respeto a la historia natural y la responsabilidad de nuestras acciones nos permitirán coexistir con los microbios.

BIBLIOGRAFÍA

- ABELLÓ ULLOA, S., «Las bacterias restauradoras», *Restauración y Rehabilitación*, n.º 25, febrero 1999.
- ATLAS, R. M., «The Medical Threat of Biological Weapons», *Critical Reviews in Microbiology*, vol. 24, n.º 3, 1998.
- BISCHOF, B., «What Is Killing the Reefs?», *Year Book of Science and the Future*. Encyclopaedia Britannica Inc., 1999.
- BREITHAUPT, H., «The New Antibiotics. Can Novel Antibacterial Treatments Combat the Rising Tide of Drug-Resistant Infections?», *Nature Biotechnology*, diciembre 1999.
- BURNET, F. M., WHITE, D. O., *The Natural History of Infectious Disease*, The University Press, Cambridge, 1972, 4.ª ed.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Atlanta, GA USA, <http://www.cdc.gov/>.
- COLE, L. A., *The Eleventh Plague. The Politics of Biological and Chemical Warfare*, WH Freeman and Co, Nueva York, 1997.
- DESALLE, E. (ed.), *Epidemic! The World of Infectious Disease*, The New Press, Nueva York, 1999.
- DOBSON, A., CRAWLEY, M., «Pathogens and the Structure of Plants Communities», *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 9, n.º 10, octubre 1994.
- EMBER, L., «Bioterrorism: Combating the Threat», *Chemical & Engineering News*, 5 julio 1999.
- EMERGING INFECTIOUS DISEASES, www.cdc.gov/ncidod/EID
- FAN, C.-Y., KRISHNAMURTHY, S., «Enzymes for Enhancing Bioremediation of Petroleum-Contaminated Soils: A Brief Review», *J Air & Waste Manage Assoc.*, vol. 45, junio 1995.
- FORREST, D. M., GUSHULAK, B., «Emerging Pathogens: Threat and Opportunity», *Perspectives in Biology and Medicine*, vol. 40, verano 1997.
- FUHRMAN, J. A., «Marine Viruses and Their Biogeochemical and Ecological Effects», *Nature*, vol. 399, junio 1999.
- GALLO, R. C., «Human Retroviruses in the Second Decade: a Personal Perspective», *Nature Medicine*, vol. 1, n.º 8, agosto 1995.
- GIBBS, W. W., «Trailing a Virus», *Scientific American*, agosto 1999.
- GOLD, H. S., MOELLERLING, R. C., «Antimicrobial-Drug Resistance», *The New England Journal of Medicine*, vol. 335, n.º 19, noviembre 1996.
- GURA, T., «Infections: A Cause of Artery-Clogging Plaques?», *Science*, vol. 281, 3 julio 1998.
- HARVELL, C. D., KIM, K., BURKHOLDER, J. M., *et al.*, «Emerging Marine Diseases», *Science*, vol. 285, 3 septiembre 1999.
- HOLLIGER, C., GASPERD, S., GLOD, G., *et al.*, «Contaminated Environments in the Subsurface and Bioremediation: Organic Contaminants», *FEMS Microbiol Rev.*, vol. 20, 1997.
- JASNY, B. R., CLERY, D. (eds.), «AIDS Research-1998», *Science*, vol. 280, 19 junio 1998.
- JOHRI, A. K., DUA, M., SINGH, A., SETHUNATHAN, N., LEGGE, R. L., «Characterization and Regulation of Catabolic Genes», *Critical Reviews in Microbiology*, vol. 25, abril 1999.
- LEDERBERG, J., «Keeping America Secure for the 21st Century», *Proceedings of The National Academy of Sciences USA*, vol. 96, marzo 1999.
- —, «Is There a Killer Flu in Our Future?», en *Medical & Health Annual 1999*. Encyclopaedia Britannica, Inc., 1999.
- MILLER, R. H., SARVER, N., «HIV Accessory Proteins as Therapeutic Targets», *Nature Medicine*, vol. 3, n.º 4, abril 1997.
- MORSE, S. S., «Factors in the Emergence of Infectious Diseases», *Emerging Infectious Diseases*, vol. 1, n.º 1, enero-marzo 1995.
- OLDSTONE, M. B. A., *Viruses, Plagues & History*, Oxford University Press, Nueva York-Oxford, 1998.
- PRUSINER, S. B., «Prions (Nobel Lecture)», *Proceedings of The National Academy of Sciences USA*, vol. 95, noviembre 1998.
- ROBERTSON, A. G., «From Asp to Allegations: Biological Warfare in History», *Military Medicine*, vol. 160, n.º 8, agosto 1995.
- SATCHER, D., «Emerging Infectious: Getting Ahead of the Curve», *Emerging Infectious Diseases*, vol. 1, n.º 1, enero-marzo 1995.
- TEMAS-18, «Epidemias», *Investigación y Ciencia*, 4.º trimestre de 1999.
- ZOFFNESS, R., WINGO, C., RILEY, T. (eds.), «Infectious Diseases: It's a Germ's World, After All. They Were Here First and Their Impact on Humans Can't Be Overestimated», *Natural History*, n.º 2, 1999.