

Disc. Apert. UVA 92/93

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ANTONIO RODRÍGUEZ TORRES

CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA

NUEVOS HORIZONTES  
DE LAS

ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO 1992-93  
DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

VALLADOLID

1992



Disc Apert UVA 92/93

Disc. Apert. UVA 92/93 BiCe



5>0 0 0 0 1 8 4 2 4 5



NUEVOS HORIZONTES  
DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO 1992-93 DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



P.A-17855

Dir. A.P. UVA 22/93

ANTONIO RODRÍGUEZ TORRES

CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA

NUEVOS HORIZONTES  
DE LAS  
ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO 1992-93



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



---

SECRETARIADO DE PUBLICACIONES  
DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID  
Juan Mambrilla, 14  
Valladolid (España)

---

Depósito Legal: VA. 580-1992

---

Impreso en los talleres de la Editorial Sever-Cuesta. Prado, 10 y 12. 47003 Valladolid, 1992



*Magfco. y Excmo. Sr. Rector*

*Excmas. e Ilmas. Autoridades*

*Queridos Compañeros*

*Sres. Alumnos*

*Señoras y Señores*

Nunca pensé que el honor y la responsabilidad de pronunciar la lección inaugural de un nuevo Curso Académico me llegara tan pronto. A decir verdad, tampoco podía pensar que se dieran las circunstancias necesarias para que el turno rotatorio establecido me designara en algún momento para tal compromiso.

En esta ocasión, junto a la rotación por centros de nuestra Universidad, ha intervenido una desafortunada decisión administrativa. En los últimos años, seis admirados compañeros, catedráticos de la Facultad de Medicina, han sido jubilados antes de la edad previamente reglamentaria. Por lo menos cualquiera de los dos más recientemente jubilados podría, y en mi opinión debería, haber ocupado hoy este estrado en mi lugar. Creo que nuestra Facultad de Medicina ha sufrido una merma irreparable. Durante unos años hemos perdido innecesariamente la experiencia y el saber de tan queridos compañeros, precisamente en su etapa de máxima madurez intelectual. Toda la Universidad de Valladolid y toda la Universidad española han padecido el quebranto de situaciones similares.

Esta circunstancia no hace sino acrecentar la responsabilidad que supone para mí el encargo recibido. Un encargo que, por otra parte, significa el más importante honor que me ha concedido mi Universidad, la





Universidad de Valladolid, a la que pretendo servir desde hace más de veinte años.

Como asistente asiduo a los actos solemnes de apertura de curso, he sido testigo de las cuitas que han asaltado a cuantos me han precedido, en relación con la elección del tema y el modo de enfocarlo. Les confieso que también para mí fue un motivo de especial preocupación desde el primer momento.

Tras no pocas meditaciones y algunas dudas, decidí que la lección versara sobre el panorama actual y las perspectivas de las enfermedades infecciosas. Pensé, que este tema, apasionante en el momento actual, interesaría sin duda a nuestra Comunidad universitaria, siempre ávida de comprender cuanto afecta al ser humano.

Me propongo exponerles una serie de consideraciones sobre los *Nuevos horizontes de las enfermedades infecciosas*. Consideraciones surgidas de mi largo contacto de más de treinta años con estas expresiones del sufrimiento humano. Como fruto que son de mis vivencias personales, los elementos contemplados, la importancia relativa concedida a cada uno de ellos y los ejemplos propuestos reflejan tendencias, interpretaciones y, a veces, sentimientos estrictamente personales.

La precisión de un tema médico exige el uso de una terminología que resulta oscura para los no médicos. En atención a ellos, que sin duda son mayoría entre quienes me escuchan, reduciré al mínimo imprescindible los vocablos médicos y las descripciones muy especializadas; espero para ello la benevolencia de mis colegas. No sería perdonable, sin embargo, que una lección en nuestra Universidad no tuviera la más alta calidad científica. Pensando en ello, los especialmente interesados podrán encontrar la adecuada información complementaria en el texto escrito, en sus tablas y en sus referencias.



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han interesado y angustiado al Hombre desde sus orígenes. En sus múltiples formas de presentación —lepra, peste, sífilis, cólera, tuberculosis— han representado para la Humanidad a lo largo de la historia el paradigma de la Enfermedad. Sólo en la última centuria otro grupo de enfermedades ha alcanzado en la jerarquía humana de valores cotas parecidas de temor y aprensión. Me refiero obviamente a los cánceres. El cáncer sólo ha alcanzado la privilegiada situación que ocupa actualmente en el pensamiento humano sobre el Sufrimiento y sobre la Muerte, cuando se ha perdido el temor ancestral a las enfermedades infecciosas, creyendo, un tanto ingenuamente, que eran cosas del pasado.

En el Apocalipsis de San Juan, el jinete que monta el caballo bayo cuando el Cordero abre el cuarto sello es la peste, la enfermedad infecciosa. El término peste, aunque científicamente corresponde hoy a la enfermedad producida por *Yersinia pestis*, se ha utilizado siempre para designar a cualquiera de las graves enfermedades infecciosas y contagiosas que han afligido a la Humanidad.

La presencia, la mera existencia, el temor y los sentimientos provocados por la peste así entendida, han impregnado de forma indeleble las creencias religiosas, los códigos de conducta, las artes y todas las actitudes y actuaciones del Hombre.





## EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Para introducirnos en la situación actual y las perspectivas de las enfermedades infecciosas, me parece necesaria una reflexión sosegada sobre la evolución del pensamiento médico acerca de la infección y la enfermedad infecciosa.

Creo que pueden identificarse tres períodos o etapas que desde la más remota antigüedad nos conducen a la década de los años 70 del presente siglo. Son períodos temporalmente muy dispares como corresponde a la vertiginosa aceleración que el progreso científico y tecnológico está produciendo en lo que, no en todos los órdenes, constituye la Civilización. Se trata por otra parte de períodos en los que el inicio de uno no coincide necesariamente con el fin del anterior. Alguna de las características de un período se prolonga durante el siguiente.

### PERÍODO PRECIENTÍFICO

El **primer período**, identificado en todos los tratados de Historia de la Medicina<sup>91</sup>, se prolonga desde las primeras épocas históricas hasta la revolución científica de mediados del siglo XIX con el descubrimiento de la etiología microbiana de la infección.

Los antiguos consideraban a la enfermedad una consecuencia de los poderes del espíritu, identificándola con el pecado, el castigo divino y la intervención diabólica. Hasta la obra de Girolamo Fracastoro, a mediados del siglo XVI, no se intuye la causa en partículas animadas<sup>20</sup>.

Este período precientífico se caracteriza por:

1. La presentación de grandes epidemias.
2. La frecuencia y gravedad de las infecciones en general.



## LAS GRANDES ENFERMEDADES EPIDÉMICAS.

Uno de los aspectos más destacados del amplísimo período precientífico es la presentación sucesiva, recurrente, a veces simultánea, de devastadoras epidemias de varias enfermedades infecciosas con elevada morbilidad y mortalidad y graves consecuencias demográficas y sociales. Un carácter común a todas ellas es su impacto sobre la población, creando sentimientos de temor, cuando no de pánico. Son las plagas o “pestes”.

Diez son, en mi opinión, las enfermedades hoy perfectamente identificadas que reúnen las características citadas. En un orden cronológico, que no puede ser excesivamente riguroso por las lagunas científicas de nuestro recuerdo histórico, se enumeran en la *Tabla 1*. Casi todas ellas se prolongan más allá del período precientífico, incluso alguna adquiere especial relevancia en décadas muy recientes. En general, se controlan razonablemente en la actualidad y hasta se ha logrado la erradicación total de una de ellas, la viruela.

**TABLA 1.—LAS DIEZ GRANDES  
ENFERMEDADES EPIDÉMICAS**

---

Lepra  
Peste  
Viruela  
Tifus exantemático  
Sífilis  
Fiebre amarilla  
Cólera  
Tuberculosis  
Gripe  
Poliomielitis

---

Sin duda tras la enumeración realizada, muchos pensarán que otra enfermedad humana recientemente conocida reúne las características necesarias para su consideración como la undécima plaga o peste. Me refiero obviamente al SIDA. Pero esa es otra historia. Pertenece al presente y futuro de las enfermedades infecciosas.

La **lepra**<sup>55, 67</sup> es sin duda la más antigua de las grandes enfermedades infecciosas, puesto que la enfermedad se identifica en los escritos sagra-



dos del Veda hindú de 1400 años a.C. Es la peste bíblica por excelencia. En franca regresión en todo el mundo, sigue teniendo un interés médico considerable por sus problemas patogénicos<sup>108</sup>. Afortunadamente, su muy escasa contagiosidad y actual posibilidad de curación empiezan a ser conocidas por la población, lo que facilita la atención a los enfermos.

La **peste**<sup>24, 36, 55</sup> apareció probablemente antes de la Era Cristiana, pero sólo está bien documentada una primera epidemia en tiempos del Emperador Justiniano en el año 542 d.C. La gran pandemia, que le proporcionó el nombre de peste negra y la terrible consideración que todavía tiene en la conciencia colectiva, llegó a Europa a mediados del siglo XIV, tras asolar Asia Central y Oriente Medio. En Europa murieron 25 millones de personas, una cuarta parte de la población existente en aquel tiempo. Las epidemias de peste declinaron en los siglos siguientes, desapareciendo en su forma pandémica en el siglo XVII. Sin embargo, siguieron produciéndose brotes limitados en el siglo XIX. En el siglo actual los últimos casos epidémicos han ocurrido en el Sudeste Asiático, sobre todo con ocasión de la Guerra de Vietnam. La enfermedad originada en la peste selvática sigue produciendo casos esporádicos en diversas partes del mundo.

La **viruela**<sup>67, 68, 132</sup> existía en el subcontinente indio y en China antes de Cristo. Parece descrita por Galeno en el siglo II a.C. y afectó seriamente a la península arábiga en el siglo VI. Su amplia difusión en el mundo occidental se produjo a partir del siglo XVI. Tras 11 años de un considerable y universal esfuerzo, patrocinado por la OMS a través de un programa internacional para la erradicación de la viruela en el mundo<sup>54</sup>, en octubre de 1977 se registró en Etiopía el último caso de viruela adquirido de forma natural. Excepción hecha de dos casos accidentales en el laboratorio, registrados en 1978, ningún caso ha ocurrido desde entonces. La viruela es la primera enfermedad erradicada del planeta<sup>165</sup>; y no sólo la enfermedad sino también el propio virus variólico. En estas condiciones es oportuno preguntarse: ¿Qué hacer con los virus variólicos de laboratorio?<sup>42</sup>. En el momento actual, por acuerdo internacional, sólo existen “bajo siete llaves” en dos laboratorios del mundo.

El **tifus exantemático** ha sido el inevitable acompañante mortífero de todas las guerras<sup>55, 68, 128, 132</sup>. Es probable que la epidemia ocurrida en Atenas en los años 431 a 430 a.C. durante la Guerra del Peloponeso, citada por Tucídides y por Lucrecio, fuera tifus exantemático<sup>122</sup>; algunos piensan sin embargo que se trataba de peste, o aún de viruela. El tifus históricamente comprobado se describe durante las campañas de Carlos V



en Nápoles en 1528 y en los escritos de Fracastoro de 1546. Diezmó a las tropas contendientes durante las guerras napoleónicas de 1812 y más recientemente a los soldados que luchaban en la II Guerra Mundial en el sur de Italia. En España la última epidemia se registró en el último año de la Guerra Civil y años siguientes de la postguerra.

La **sífilis**<sup>128</sup> se difundió por América y Europa tras el Descubrimiento. Por ello, muchos autores consideran que era una enfermedad endémica en el continente americano, aunque tampoco puede descartarse que fuera transportada a América desde África donde existían otras espiroquetosis endémicas. En cualquier caso, están bien documentadas epidemias de notable virulencia en Europa, sobre todo en Italia, España y Francia, a partir del siglo XVI. La infección sífilítica parece haber atenuado su gravedad a través de los siglos, probablemente como consecuencia de una mejor adaptación del parásito a su huésped. Tras la introducción del tratamiento penicilínico en los años 40, el número de casos disminuyó considerablemente. En los últimos años se asiste en EE.UU. y algunos otros países occidentales a un recrudecimiento de la sífilis, en particular de su forma congénita que prácticamente había desaparecido. Esta preocupante situación obedece a complejas circunstancias relacionadas con los comportamientos sociales.

La **fiebre amarilla**<sup>36, 67, 68, 132</sup> se identificó por primera vez en el Yucatán en 1648. La mayoría de los autores piensan que se originó en África ecuatorial, pasando después a las islas del Caribe, América Central y grandes zonas de América del Norte y del Sur, además de extenderse por África tropical. Las epidemias de fiebre amarilla fueron muy extensas en los siglos XVII, XVIII y XIX. España sufrió una gran epidemia en 1800 con 60.000 defunciones. Desde 1985 se asiste a un importante incremento de los casos y defunciones por fiebre amarilla en África, en especial en Nigeria y países limítrofes<sup>167</sup>; es de destacar que resultan afectados sobre todos los niños. En Sudamérica, donde existen también zonas de receptividad amarilica por la presencia del vector, sólo se registran casos esporádicos entre trabajadores forestales, originados en la fiebre amarilla selvática.

El **cólera**<sup>36, 55, 128</sup> suscitó en el siglo XIX un pánico semejante al provocado por la peste previamente. La enfermedad era endémica en la India y Bangla Desh desde los tiempos más antiguos. La primera pandemia, que supuso el desplazamiento desde la península indostánica a todo el mundo se inició en 1817. Desde entonces se produjeron sucesivamente otras seis pandemias. La séptima que surgió en las Islas Célebes, alcanzó a través de Oriente Medio en los años siguientes a gran parte de los países oc-



cidentales, entre ellos a España en 1971. Durante el brote ocurrido en Barcelona en aquel año, tuve la responsabilidad de coordinar el diagnóstico bacteriológico de los enfermos asistidos en los diferentes centros de la ciudad. El último ramalazo de esta séptima pandemia, producida por la variante *eltor* del vibrión cólerico, ha ocasionado casi 400.000 casos y 4.000 defunciones en 1991 en 13 países de Sudamérica y Centroamérica. La epidemia se introdujo por Perú —el país más afectado con 235.000 casos— propagándose a los países limítrofes<sup>29, 166</sup>. En esta región se corre el riesgo de que la enfermedad se haga endémica por las pésimas condiciones sanitarias existentes. En 30 años (1961-1991) el cólera ha dado la vuelta al mundo.

La **tuberculosis**<sup>27, 36</sup> es sin duda también una enfermedad muy antigua. Existen vestigios evidentes de su presencia en momias de la época de los faraones en Egipto. Sin embargo, su desarrollo epidémico y sus estragos importantes se registran a partir de la Revolución Industrial en los siglos XIX y XX, mereciendo el apelativo de la peste blanca. Tras un amplio período de regresión, en parte debido a la eficacia de la terapéutica antituberculosa, el problema resurge con fuerza en los últimos años, sobre todo entre los enfermos de SIDA.

Las primeras descripciones de la **gripe**<sup>14, 67, 128, 132</sup> se remontan a una epidemia ocurrida en 1557. Desde entonces se han registrado 26 pandemias, la más importante de las cuales fue la de 1918 a 1920. España fue uno de los países más precoz y gravemente afectados. En Valladolid se guarda triste recuerdo de aquellos años<sup>134</sup>. La pandemia del 18 tuvo una mortalidad elevadísima que afortunadamente no se ha repetido en las pandemias posteriores (1957, 1968). Sin embargo, la gripe epidémica siempre produce un aumento de la mortalidad general y la mortalidad por neumonía, en particular entre los ancianos y sujetos portadores de enfermedades cardiocirculatorias y respiratorias<sup>134</sup>.

Finalmente, la **poliomielitis**<sup>68, 128</sup>, también una antigua enfermedad, sólo ha presentado caracteres epidémicos en los últimos cien años. El dramatismo de la poliomielitis radica, por una parte en la población afectada, fundamentalmente los niños, y por otra en las graves invalideces que provoca. Quien pueda pensar en 1992 que quizás la poliomielitis no pueda compararse con otros flagelos epidémicos que ha sufrido la Humanidad, sin duda no ha vivido el impresionante espectáculo de las salas de infancia en los hospitales con pulmones de acero para mantener con vida a los niños poliomiélicos en los años 50. La enfermedad está perfectamente controlada desde la introducción de la vacunación siste-





mática a partir de 1961. Existe desde 1988 un programa de la Organización Mundial de la Salud cuyo fin es la erradicación global de la polio, y del virus polio salvaje, para el año 2000. En el momento en que esto se escribe, el continente americano lleva 11 meses sin ningún caso declarado de poliomielitis.

#### LAS INFECCIONES EN GENERAL.

Durante todo el período precientífico, las enfermedades infecciosas y las infecciones en general fueron la primera causa de muerte y las responsables de la baja edad media de vida de los seres humanos y de su escasa esperanza de vida. No existiendo ningún tratamiento realmente eficaz, ni medidas preventivas sustentadas sobre bases científicas, gran número de infecciones, además de las enfermedades epidémicas, eran muy frecuentes. La disentería, difteria, meningitis, neumonía, peritonitis, infecciones de heridas, gangrena, sepsis puerperal, procesos diarréicos y un largo etcétera, han amenazado la vida humana de forma inmisericorde hasta bien entrado el presente siglo. La difusión de las enfermedades infecciosas se veía, por otra parte, facilitada por la inadecuación de los abastecimientos de agua potable y de la eliminación de aguas residuales, y en general de la infraestructura urbana y rural, junto a la ausencia de medidas elementales de prevención de la exposición como la asepsia y la antisepsia.

### PERÍODO CIENTÍFICO

El **segundo período** se inicia con la invención del microscopio óptico por Von Leeuwenhoek a fines del siglo xvii, pero no se establece definitivamente hasta la segunda mitad del siglo xix, con los descubrimientos de las escuelas de Louis Pasteur y Robert Koch y otros investigadores que siguieron su senda. Entre 1860 y 1920 se descubrieron la mayoría de las bacterias y protozoos responsables de las infecciones conocidas<sup>20</sup>. El descubrimiento de los virus fue más tardío; aunque los primeros agentes biológicos de este tipo se identificaron a principios de siglo, la virología no se desarrolló plenamente hasta la introducción del microscopio electrónico y los cultivos celulares en los años 40 y 50. Esta rama de la Microbiología experimenta en el momento actual su máximo progreso; la Vi-





rología médica y su enorme transcendencia en la enfermedad humana pertenecen en rigor al momento presente y, por supuesto, al inmediato futuro.

A finales del siglo pasado y primera mitad del siglo xx se inicia la Inmunología<sup>20</sup>, se descubren los anticuerpos, los sueros antitóxicos, las reacciones serológicas para el diagnóstico y se sientan las bases de las vacunas y de las vacunaciones preventivas, ya adelantadas genialmente por Jenner de forma empírica en 1796.

## LA ERA DE LOS ANTIBIÓTICOS

En 1935 Domagk descubrió el primer quimioterápico realmente eficaz, la sulfamida, y en 1940 se introdujo en la práctica médica la penicilina, el primer antibiótico descubierto por Fleming en 1929. En los años 50 y 60 se amplía el número de antibióticos conocidos. Se introducen la estreptomina (1943), las tetraciclinas (1950), el cloramfenicol, la eritromicina, y posteriormente las cefalosporinas. El número de antibióticos conocidos y ensayados en el momento presente supera la cifra de 3.000, de los cuales alrededor de un centenar tienen interés clínico y están comercializados.

El uso de los antibióticos, o más correctamente de los antimicrobianos, supone en el terreno de la doctrina médica, el inicio de un **tercer período**. Entre los años 60 y 70 el interés de la Medicina y de la opinión pública por las enfermedades infecciosas decae de forma muy importante. Varias son las razones para este desinterés.

1.<sup>a</sup> Las infecciones bacterianas se controlan eficazmente con el uso de los antimicrobianos, disminuyendo radicalmente su mortalidad.

2.<sup>a</sup> La mejora de las infraestructuras sanitarias y la elevación del nivel de vida y educación, por lo menos en los países desarrollados, disminuye la incidencia de gran número de enfermedades infecciosas, especialmente las que se transmiten por mecanismos indirectos.

3.<sup>a</sup> Las campañas de vacunaciones sistemáticas en la infancia reducen drásticamente los casos de enfermedades como la difteria, el tétanos, la tosferina o la polio.

4.<sup>a</sup> Las enfermedades cuarentenables, sometidas a las estipulaciones del Reglamento Sanitario Internacional, sufren un marcado retroceso. Varias se eliminan del propio reglamento. La viruela se erradica del



planeta. La pandemia de cólera se controla con facilidad en los países desarrollados.

5.<sup>a</sup> Diversas enfermedades como la escarlatina o la fiebre reumática tienden a desaparecer por razones no bien explicadas, sin duda relacionadas con el aumento del nivel de vida.

Tanto a nivel de los posibles pacientes, como en los propios médicos, como en la conciencia colectiva de la sociedad, se pierde el temor ancestral a las enfermedades infecciosas. Aunque siguen existiendo infecciones, se extiende la impresión general de que la patología infecciosa ya no es un problema prioritario de la Medicina. Los acontecimientos posteriores están demostrando el error que supuso esta apreciación.



## EL ESCENARIO ACTUAL

Es difícil precisar el momento de la inflexión que obliga a un replanteamiento del problema de las enfermedades infecciosas. En cualquier caso se produce en un período no excesivamente largo entre 1970 y 1980. Los que estamos profesionalmente más próximos al enfermo infeccioso, sobre todo en los hospitales, tanto desde el laboratorio de microbiología como desde la clínica, asistimos a fenómenos preocupantes. Las bacterias se hacen resistentes a los antibióticos antes eficaces, las infecciones están producidas cada vez con mayor frecuencia por microorganismos que nunca habíamos considerado capaces de producir enfermedad, se describen nuevas enfermedades infecciosas y se identifican muchos microorganismos patógenos, no previamente conocidos, como si hubiéramos entrado en el túnel del tiempo y reviviéramos la brillante época de Pasteur y Koch del descubrimiento de los microbios.

Dice Hermann Hesse que “no existen metas definitivas para el conocimiento; el progreso del conocimiento no es más que una diferenciación de los planteamientos”. La reflexión sobre lo que ha ocurrido, lo que está ocurriendo y lo que puede ocurrir, requiere un análisis desapasionado de los hechos y una aproximación, rigurosa pero humilde, a los conceptos admitidos, preguntándonos si siguen siendo válidos. Creo que todos deberíamos recordar con frecuencia que, como dice Antonio Gala, “el error es la senda más hollada por el pie del hombre”. Por ello, me propongo definir el escenario actual de las enfermedades infecciosas mediante el análisis de los grandes problemas actuales y la consideración de sus implicaciones conceptuales.





## LOS ACTORES

Las enfermedades infecciosas, y evidentemente también la microbiología clínica, viven una situación compleja, en la que se entremezclan logros espectaculares en el terreno científico con dificultades, a veces aparentemente insalvables, en la atención al hombre enfermo. Establecer un catálogo de problemas resultaría prolijo. Pero la experiencia del quehacer diario me permite destacar cuatro problemas capitales, algunos de los cuales están estrechamente relacionados entre sí, y que constituyen los protagonistas de la actual situación:

1. El fenómeno de la resistencia microbiana a los antibióticos.
2. La depresión del sistema inmunitario de gran número de pacientes.
3. La infección hospitalaria, adquirida en el propio centro asistencial, y
4. La universalización de las enfermedades infecciosas, con el problema de las enfermedades importadas.

### 1. RESISTENCIA MICROBIANA A LOS ANTIBIÓTICOS.

La idea de que los antibióticos acabarían con la infección, no tenía en cuenta la plasticidad del mundo biológico y su capacidad de adaptación. A pesar de admitirse la evolución de las especies, resultado de la adecuación a las circunstancias ambientales, se menospreció sin duda la capacidad de respuesta de los microorganismos a la presión selectiva de los antimicrobianos introducidos sucesivamente en la práctica médica.

Ya en los años 50 se pudo comprobar que las cepas de *Staphylococcus aureus*—por entonces se llamaban de estafilococo dorado— se hacían progresivamente resistentes a la penicilina, gracias a la elaboración de un enzima que destruía al antibiótico. Hoy el problema tiene una dimensión mucho mayor y casi universal<sup>10, 123</sup>.

Nuestros actuales conocimientos sobre genética bacteriana, nos indican que la información para la resistencia puede localizarse en el cromosoma bacteriano, en plásmidos, y en elementos genéticos transponibles, transposones, que pueden localizarse tanto en el cromosoma como en los plásmidos, y trasladarse de un lugar a otro en los citados replicones.

La adquisición de resistencia a uno o varios antimicrobianos es un



fenómeno más de la evolución de las especies. Los antibióticos no inducen directamente la resistencia, pero ejercen una presión de selección en favor de las variantes resistentes, aparecidas por distintos mecanismos, que están presentes en un determinado nicho ecológico.

Existen tres niveles de cambio genético que puede conducir a la resistencia:

- Cambio microevolutivo por mutación puntual.
- Cambio macroevolutivo por reordenamiento de segmentos de ADN, con frecuencia mediados por transposones.
- Adquisición de ADN extraño transportado por plásmidos, fagos o transposones. Los determinantes de resistencia pueden diseminarse a otras bacterias por transformación, transducción, conjugación o transposición.

Los genes de resistencia pueden localizarse en el cromosoma o en plásmidos, de ahí la distinción entre resistencia cromosómica y plasmídica. Esta última es la de mayor trascendencia clínica; el rápido incremento de resistencia en una especie bacteriana o entre diferentes especies está mediado con frecuencia por plásmidos de resistencia.

La expresión de un gen de resistencia se traduce en una insensibilidad total frente a un antimicrobiano, o en un aumento progresivo de la cantidad de antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento o destruir a la bacteria. Los mecanismos bioquímicos por los que se expresa la resistencia son muy variados. Se conocen actualmente hasta siete mecanismos diferentes, de los cuales los más importantes son la producción de enzimas que inactivan el antimicrobiano, alteración en las estructuras y enzimas diana para el antimicrobiano y modificaciones en la permeabilidad de la membrana bacteriana.

Con esta amplia variedad de mecanismos genéticos y bioquímicos, cualquier especie bacteriana tiene la capacidad teórica de desarrollar resistencia a cualquier sustancia antimicrobiana.

El problema de la resistencia microbiana es mucho más importante en el hospital que en el ambiente extrahospitalario, al que con algún retraso se trasladan los acontecimientos vividos en el hospital.

Afortunadamente, el arsenal terapéutico actual ofrece alternativas para afrontar la resistencia<sup>149</sup>, pero el fenómeno supone el estudio de la sensibilidad de los aislamientos clínicos y el diseño de una política racional para el uso de los antimicrobianos.

Los principales géneros y especies bacterianas que plantean problemas terapéuticos por su resistencia adquirida se enumeran en la *Tabla 2*.



TABLA 2.—PRINCIPALES GÉNEROS Y ESPECIES BACTERIANAS FRECUENTES EN LA PATOLOGÍA INFECCIOSA, QUE PLANTEAN PROBLEMAS TERAPÉUTICOS POR SU RESISTENCIA ADQUIRIDA A LOS ANTIMICROBIANOS

COCOS GRAM POSITIVOS	BACILOS GRAM NEGATIVOS
<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterobacterias, especialmente
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Enterococcus</i> sp	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Serratia</i> sp
	<i>Enterobacter</i> sp
	<i>Proteus</i> sp
	<i>Haemophilus influenzae</i>
COCOS GRAM NEGATIVOS	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Pseudomonas</i> sp
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Acinetobacter</i> sp
	<i>Aeromonas</i> sp
	<i>Campylobacter</i> sp
	<i>Bacteroides fragilis</i>

Los problemas de resistencia adquirida no se circunscriben a las bacterias. La variabilidad genética también es patrimonio de los protozoos y los hongos en los que el fenómeno también ocurre. La resistencia del agente productor del paludismo, en especial *Plasmodium falciparum*, a la cloroquina y otros antipalúdicos, crea serios problemas en la prevención y tratamiento de la enfermedad.

Tampoco los virus son una excepción. Los quimioterápicos antivíricos eficaces se han introducido en el tratamiento de las infecciones víricas hace sólo algo más de una década. En la actualidad se utilizan alrededor de una veintena de quimioterápicos de eficacia comprobada, aunque no absolutamente satisfactoria, frente a los herpesvirus, virus del papiloma, virus gripal, virus respiratorio sincitial y virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). Los virus adquieren su resistencia al antivírico fundamentalmente por la selección de mutantes en sus enzimas diana<sup>12, 92, 107</sup>. Por ejemplo, en la timidinquinasa del virus herpes simplex, o en la retrotranscriptasa del VIH<sup>107</sup>.



## 2. INMUNODEPRESIÓN DE LOS PACIENTES.

El organismo humano dispone de un complejo sistema de mecanismos defensivos innatos y adaptativos, cuyo estudio es el objeto de la Inmunología, que, entre otras funciones, le protegen de la invasión por los microorganismos. Se conoce como sujeto inmunodeprimido o huésped comprometido a todo individuo que presenta una deficiencia más o menos importante en su sistema inmunitario. Las inmunodeficiencias pueden ser primarias, congénitas, o secundarias, adquiridas en el transcurso de la vida; y pueden afectar a la inmunidad humoral, a la inmunidad celular, o a ambas, en grados variables. La inmunodeficiencia secundaria es muchísimo más frecuente que la congénita, y constituye actualmente un problema de primer orden entre los pacientes asistidos en los hospitales. Existen muchísimas situaciones en las que se produce una inmunosupresión, en ocasiones transitoria, que favorecen la infección. En la *Tabla 3* se relacionan los factores que más frecuentemente provocan una disminución de las defensas inmunitarias. Contra lo que pueda pensar la creencia popular, no es sólo por una infección prolongada por el VIH por lo que se produce una inmunodeficiencia adquirida, aunque ciertamente en ese caso la inmunosupresión es muy profunda y hasta ahora irreversible. De forma permanente también están inmunodeprimidos los enfermos cancerosos y los portadores de algunos procesos autoinmunes, metabólicos y crónicos, los individuos a los que se ha extirpado el bazo, los ancianos y los niños durante el período neonatal por inmadurez de su sistema inmune. Algunos hábitos como la drogadicción, sobre todo por vía parenteral pero también en menor grado por otras vías, y la homosexualidad masculina promíscua, también ocasionan una depresión del sistema inmune. Situaciones de inmunodepresión transitoria se producen durante el padecimiento de muchas otras enfermedades, en diversas situaciones clínicas, y con ocasión de tratamientos e instrumentaciones diagnósticas y terapéuticas muy variadas, necesarias con mucha frecuencia en la asistencia médica moderna.

Si se repasan las circunstancias que se enumeran en la *Tabla 3*, resulta evidente que un alto porcentaje de los pacientes ingresados en un hospital presentan actualmente un grado mayor o menor de inmunodepresión. El huésped comprometido es más frecuente en algunas unidades o servicios (UVI, traumatología, cirugía cardíaca, oncología, hematología). Incluso algunos servicios son por definición de alto compromiso inmunitario (trasplantes, unidades de SIDA).



**TABLA 3.—FACTORES, PROCESOS Y SITUACIONES RESPONSABLES DE INMUNODEPRESIÓN ADQUIRIDA**

<b>Edad</b>	Edad avanzada Neonatos
<b>Hábitos previos</b>	Drogadicción
<b>Enfermedades subyacentes</b>	
<b>Por agentes físicos</b>	Traumatismos, quemaduras, cuerpos extraños
<b>Infecciosas</b>	SIDA Sarampión, rubeola, gripe, hepatitis, VEB, CMV Tuberculosis, lepra, brucelosis
<b>Neoplásicas</b>	Linfomas, leucemias, mielomas Neoplasias sólidas y metastásicas
<b>Autoinmunes</b>	LES, artritis reumatoide
<b>Metabólicas</b>	Diabetes, uremia
<b>Crónicas</b>	Cirrosis, sarcoidosis, amiloidosis
<b>Otras situaciones clínicas</b>	Desnutrición Pérdida de proteínas plasmáticas (enteropatías, nefropatías) Esplenectomizados
<b>Tratamientos</b>	Corticoides Citotóxicos, ciclosporina Radiaciones Trasplantes Transfusiones múltiples Diálisis Cirugía compleja
<b>Instrumentación diagnóstica y terapia invasiva</b>	Sondas Catéteres intravasculares Prótesis Exploraciones invasivas



La inmunodepresión de un gran número de los pacientes hospitalarios actuales, que supone una gran facilidad para la infección por microorganismos de todo tipo, se configura como otro gran problema de las enfermedades infecciosas hoy<sup>86, 96, 100, 141, 144</sup>.

Desde el punto de vista clínico, la infección en el inmunodeprimido plantea tres inconvenientes adicionales: Los cuadros infecciosos clásicos presentan unas características clínicas atípicas que dificultan el diagnóstico correcto; los microorganismos responsables, sean patógenos u oportunistas, suelen producir procesos graves, y el tratamiento de estos enfermos requiere medidas terapéuticas diferentes a las habituales en el paciente inmunocompetente.

El problema infeccioso de los pacientes inmunocomprometidos alcanza caracteres especialmente acentuados en los enfermos de cáncer<sup>16</sup>, en los trasplantados<sup>72, 73, 114</sup>, en los que padecen el SIDA<sup>3, 103</sup> y en los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)<sup>41, 65, 66, 97, 115</sup>. Por su enorme trascendencia económica, sanitaria y sobre todo social, nos parece necesario un comentario sobre la infección en los dos últimos grupos.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, con su proteiforme patología por microorganismos sobreañadidos, ha sido la última gran maestra para los clínicos y los microbiólogos médicos. Los pacientes, desde el momento en que la deplección en linfocitos CD4+ es considerable, manifiestan infecciones recurrentes sistémicas y de las más diversas localizaciones, producidas por un sinfín de bacterias, virus, hongos, y parásitos de todo tipo. En la *Tabla 4* se enumeran los más importantes. La infección en el paciente de SIDA constituye un complejo catálogo de toda la microbiología médica.

En buena parte, las infecciones que sufre el enfermo son el resultado de la reactivación de infecciones latentes y persistentes. Por ello, los agentes responsables pueden variar de unos países a otros en función de la difusión endémica de ciertos microorganismos. La frecuencia de la tuberculosis en el SIDA, hoy universalmente observada, fue destacada inicialmente por autores españoles, precisamente porque dicha enfermedad es más frecuente aquí que en EE.UU. y otros países occidentales; inversamente, los enfermos de algunas zonas de Norteamérica sufren histoplasmosis o coccidioidomicosis que son excepcionales en los pacientes españoles.

La asistencia y tratamiento médico de las infecciones oportunistas, más el tratamiento de la propia infección por el VIH, y los gastos diagnósticos que todo ello supone, tienen un coste tremendo. La progresión de la pandemia plantea un problema económico difícilmente asumible.





TABLA 4.—PRINCIPALES MICROORGANISMOS QUE INFECTAN A LOS PACIENTES CON SIDA

BACTERIAS

*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Listeria monocytogenes*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Salmonella* sp  
*Campylobacter*  
*Micobacterium tuberculosis*  
*Micobacterium avium-intracellulare*  
*Micobacterium haemophilum*  
 Otras micobacterias atípicas  
*Nocardia* sp  
*Treponema pallidum*  
*Chlamydia trachomatis*

VIRUS

Herpes simplex 1 y 2  
 Varicela-Zoster  
 Citomegalovirus  
 Virus de Epstein-Barr  
 Herpesvirus humano 6  
 Virus de la hepatitis B  
 Virus de la hepatitis C  
 Virus Delta  
 Papilomavirus  
 Poliomavirus JC  
 Adenovirus

PROTOZOOS

*Pneumocystis carinii*\*  
*Toxoplasma gondii*  
*Cryptosporidium*  
*Isospora belli*  
*Leishmania donovani*  
*Entamoeba histolytica*  
*Giardia lamblia*  
*Encephalitozoon*  
*Enterocytozoon*

HONGOS

*Candida* sp  
*Cryptococcus neoformans*  
*Aspergillus* sp  
*Malassezia furfur*  
*Histoplasma capsulatum*\*\*  
*Coccidioides immitis*\*\*  
*Trichophyton* sp  
*Microsporium* sp  
*Epidermophyton* sp  
*Penicillium* sp

\* Estudios recientes sugieren que *P. carinii* es un hongo (Referencia 47).

\*\* En zonas endémicas de EEUU.

Otro grupo poblacional sujeto a inmunodepresión de especial relevancia en nuestro país es el de los ADVP<sup>66</sup>. España tiene una de las más altas tasas de incidencia de ADVP entre los países de nuestro contexto económico y cultural. Los drogadictos intravenosos sufren una variada y

muy característica patología infecciosa, cuya etiología y patogenia se resume en la *Tabla 5*. Las infecciones se adquieren en el marco de las circunstancias que rodean la práctica del consumo colectivo de droga, y los microorganismos provienen de la contaminación de la propia droga, de sus disolventes, del material para la inyección y sobre todo del intercambio de sangre entre los usuarios por utilización del mismo material.

**TABLA 5.—PATOGENIA DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES EN LOS ADICTOS A DROGAS POR VÍA PARENTERAL**

INFECCIONES	ORIGEN
<b>Víricas</b>	
Virus de la hepatitis B*, C* y D* Virus no-A, no-B, no-C	A través de la sangre
Retrovirus: VIH-1, VIH-2 HTLV-I, HTLV-II	A través de la sangre
<b>Bacterianas</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Treponema pallidum</i>	Piel Pentazocina Sexual**
<b>Micóticas</b>	
<i>Candida albicans</i> <i>Aspergillus</i> sp	Limón Contaminación de la droga
<b>Protozoarias</b>	
Paludismo <i>Toxoplasma gondii</i>	A través de la sangre A través de la sangre

Tomado de referencia 115.

\* También por transmisión sexual.

\*\* También a través de la sangre.

### 3. LA INFECCIÓN HOSPITALARIA.

Un tercer gran problema, estrechamente relacionado con los dos anteriormente comentados, que destaca en la patología infecciosa actual, es la infección adquirida en el propio hospital<sup>60, 118</sup>. Es un problema universal que preocupa a todas las administraciones sanitarias<sup>161, 162</sup>, además de por las consecuencias médicas que tiene y el sufrimiento que provoca, por su enorme repercusión económica.

En EE.UU. se estima que más de un 5 por 100 de los pacientes ingresados en hospitales de enfermos agudos adquiere una infección que no estaba presente ni en incubación en el momento del ingreso. Estas infecciones nosocomiales (IN) agregan una carga de morbilidad y mortalidad a las de las enfermedades que ocasionaron la asistencia. Desde el punto de vista económico ello supone varios miles de millones de dólares anuales en costes indirectos.

En España la prevalencia global de IN en 1990 fue del 9,87 por 100 según el estudio Epine<sup>148</sup>.

La IN se produce por la presencia en el hospital de muchos de los factores que indicábamos al estudiar el problema de la inmunosupresión. Las entidades clínicas que concentran la mayor parte de estos procesos son las infecciones urinarias, respiratorias, de las heridas quirúrgicas, asociadas a cateteres intravasculares<sup>83</sup> y las bacteriémias.

La IN registra su más alta incidencia en las UVI<sup>49</sup>, áreas asistenciales que tienen en nuestro país más de un 38 por 100 de infecciones<sup>148</sup>. Otras unidades especialmente afectadas son las de pediatría, traumatología y cirugía.

El problema de la IN se potencia por el problema de la resistencia adquirida a los antimicrobianos. Los microorganismos causales son resistentes en mayor o menor medida.

La etiología de la IN ha ido modificándose con el tiempo. En la *Tabla 6* se resumen los principales agentes que se han intercambiado y sucedido en el protagonismo de la IN.

Con frecuencia se producen brotes epidémicos (*Serratia*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, VRS), en ocasiones por cepas altamente resistentes. En la actualidad, la aparición epidémica de cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia heterogénea a la meticilina constituye un problema preocupante en muchos hospitales<sup>70a, 106, 139, 157</sup>.



TABLA 6.—EVOLUCIÓN DE LA ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN HOSPITALARIA

FECHAS	MICROORGANISMOS RESPONSABLES
1940	<i>Streptococcus hemolítico</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
1950	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a penicilina
1960	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a penicilina (Productor de $\beta$ -lactamasa)
1970	Enterobacterias <i>Pseudomonas</i> sp
1980	Enterobacterias <i>Pseudomonas</i> sp Bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNNF) Anaerobios <i>Candida</i> sp
1992	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistentes Enterobacterias <i>Pseudomonas</i> sp BGNNF <i>Candida</i> sp Nuevos oportunistas en el huésped comprometido

#### 4. ENFERMEDADES IMPORTADAS.

Se plantea actualmente otro interesante fenómeno, al que en mi opinión no se presta suficiente atención. Me refiero a las enfermedades importadas<sup>8, 89, 104</sup>.

La predicción de McLuhan sobre la aldea global en el campo de las comunicaciones y los medios de difusión de masas, se aproxima también en el terreno de los transportes, los viajes y las migraciones. El problema es más evidente en las grandes ciudades, por su mejor acceso a los transportes aéreos, ferroviarios y por carretera. Pero, en función de las migra-



ciones, casi siempre clandestinas, puede afectar también a regiones agrícolas y rurales.

Las migraciones, provocadas por la inestabilidad política y precariedad económica y social existente en amplias zonas del mundo, hacen posible la aparición de casos de enfermedades infecciosas y parasitarias exóticas, previamente desconocidas en el país. El fenómeno se está produciendo ya en España y es especialmente acusado en Barcelona y la comarca del Maresme por la presencia de trabajadores africanos.

Por otra parte, la facilidad de las comunicaciones, sobre todo aéreas, promociona los viajes de vacaciones o de trabajo de gran número de personas a zonas donde muchas enfermedades, desconocidas en nuestro país, son endémicas.

En España se están declarando en los últimos años más de medio millar de casos anuales de enfermedades importadas, lo que hace pensar que su número es mucho mayor. En Barcelona, Madrid y otras ciudades españolas se han creado ya dispensarios especiales de consejo al viajero y asistencia a infecciones exóticas.

Las infecciones e infestaciones más frecuentes son la diarrea del viajero, amebiasis, paludismo, esquistosomiasis y filariasis.

Otro aspecto a tener en cuenta es la posible introducción de enfermedades cuarentenables, particularmente el cólera, e infecciones potencialmente peligrosas que exigirían, en su atención médica, serias medidas de control del paciente y sus contactos, en concreto algunas fiebres hemorrágicas víricas (fiebre de Lassa, fiebre hemorrágica de Ebola)<sup>74</sup>.

## EL DISCURSO

Los fenómenos que observamos obedecen a causas, aunque no sean evidentes. El discurso conceptual obliga a reflexionar sobre las consecuencias de los problemas que nos preocupan.

A mi juicio se deben considerar cinco aspectos:

1. Los conceptos de poder patógeno y virulencia.
2. Los factores que condicionan actualmente las enfermedades infecciosas.
3. El impacto del método epidemiológico.
4. Los avances tecnológicos, y
5. La diferencia entre ideas sugeridas y realidades.



## 1. LOS CONCEPTOS DE PODER PATÓGENO Y VIRULENCIA.

Mi primera reflexión se refiere a la evolución del pensamiento médico sobre los conceptos de poder patógeno y virulencia de los microorganismos o agentes biológicos.

En la segunda mitad del siglo XIX, como ya se ha comentado, la escuela francesa de Louis Pasteur y la escuela alemana de Robert Koch sentaron las bases científicas de la causalidad microbiana de las enfermedades infecciosas. El carbunco, el cólera y la tuberculosis son hitos inolvidables de esta apasionante historia. Koch en 1884, en su obra maestra “Die Aetiologie der Tuberkulose”, inició la formulación de sus famosos postulados para considerar a un microorganismo como la causa de una enfermedad infecciosa<sup>20</sup>.

¿Por qué determinadas bacterias causan enfermedad y otras no? El análisis de esta pregunta condujo a la definición de poder patógeno y virulencia.

El poder patógeno o patogenicidad se define como la capacidad para producir enfermedad. Es un atributo cualitativo de la especie, p.e., *Salmonella typhi* es capaz de producir la fiebre tifoidea.

La evidencia de que el poder patógeno puede exaltarse o atenuarse, condujo a la definición de la virulencia como el grado de poder patógeno. La virulencia es un atributo cuantitativo de una cepa determinada. Por ejemplo, la cepa de *Salmonella typhi* Ty 21a es avirulenta.

Los conceptos de poder patógeno y virulencia son fundamentales en el avance de la ciencia médica. De ellos han surgido las aproximaciones teóricas y las aplicaciones prácticas que están en la base de las vacunas, preparados a los que la Humanidad debe sus mejores conquistas en la lucha contra la enfermedad. Siguiendo con el ejemplo que acabo de citar, la cepa de *Salmonella typhi* Ty 21a constituye una excelente vacuna frente a la fiebre tifoidea.

En condiciones espontáneas o experimentales unos microorganismos se comportan como patógenos y otros no. De ahí la distinción convencional, que conviene revisar y matizar, entre patógenos (los que se estudian en un programa de Microbiología médica) y no patógenos, también llamados saprofitos.

A raíz de las investigaciones, infructuosas en su momento, para esclarecer el agente causal de la terrible epidemia de gripe de 1918-1920, los autores franceses aportaron la noción de “virus de sortie”. En el curso de enfermedades debilitantes, como la gripe, un microorganismo de la flora





comensal, o un microorganismo de origen externo, no patógenos, podían actuar “de salida” produciendo enfermedad. Es el concepto actual de patógeno oportunista, que manifiesta acción patógena sólo en función de una disminución de las defensas específicas o inespecíficas del huésped.

La infección y la enfermedad son siempre el resultado de un quebrado en cuyo numerador figuran los determinantes de patogenicidad del microorganismo y la dosis infectante, y en el denominador la resistencia del paciente.

La dosis infectante o inóculo es un factor decisivo en el establecimiento de la infección. La escuela microbiológica francesa, a través de la inoculación experimental, postuló la idea de la “bacteria perfecta”. Una bacteria perfecta sería aquella que fuera capaz de desencadenar una infección mortal con la inoculación de un sólo individuo. El virus de la rabia, todavía no conocido en su real naturaleza, era el candidato más idóneo. El concepto de dosis es importante. Para adquirir una disentería bastan muy pocas shigelas; para producir el cólera se precisan muchos vibriones coléricos. Les propongo una pregunta interesante. ¿Por qué el paludismo se transmite por la picadura de un mosquito y el SIDA no? Porque el virus de la inmunodeficiencia humana requiere una alta dosis infectante, lo que es ciertamente tranquilizador. La dosis infectante, por otra parte, está en relación con la puerta de entrada. No es lo mismo un determinado número de microorganismos en una mucosa, que en el torrente circulatorio o en un catéter instalado de forma permanente.

El estudio de los caracteres estructurales o fisiológicos de los microorganismos responsables del poder patógeno y virulencia se ha desarrollado vigorosamente en los últimos años<sup>140</sup>. Se empiezan a conocer con precisión las estructuras de las envolturas microbianas superficiales, responsables de la adherencia a las células huésped (adhesinas), las características estructurales de las membranas microbianas y su correlación con sus propiedades biológicas<sup>130</sup>, las sustancias que facilitan la invasión de los tejidos (agresinas), las que interfieren las defensas del huésped (impedinas), los enzimas extracelulares, la composición y mecanismo de acción de las endo y exotoxinas bacterianas<sup>33, 152</sup>, los mecanismos de supervivencia intracelular de los microorganismos<sup>120</sup>, etc.

Pero el análisis de la patogenicidad debe realizarse siempre en el contexto del binomio microorganismo-huésped<sup>76</sup>. La inmunología nos revela que el resultado del encuentro entre ambos depende tanto del uno como del otro. En los últimos años hemos llegado a comprender que el



shock en la sepsis por bacilos Gram negativos poseedores de endotoxinas<sup>117</sup>, y el shock tóxico por cocos Gram positivos productores de exotoxinas<sup>6,40,84</sup>, son, por mecanismos diferentes, el resultado de la interacción entre componentes de la bacteria y los sistemas defensivos del huésped.

Ya hemos analizado que la inmunodepresión es un problema "epidémico" hoy en día en el enfermo hospitalizado. Y los viejos criterios de microorganismos patógenos en sentido clásico ya no son válidos. La distinción entre patógenos y no patógenos no es ya tan clara. Como consecuencia de la disminución de la resistencia del huésped, prácticamente cualquier microorganismo puede ocasionar infección. La patología infecciosa de los enfermos de SIDA o de los trasplantados nos obliga al estudio de muchísimos agentes que nunca hubiéramos considerado patógenos.

Pero creo que la reflexión sobre poder patógeno y virulencia debe ir aún más allá. Y conducir a una interpretación ecológica de la infección y la enfermedad infecciosa<sup>76</sup>. Interpretación ecológica en un doble sentido.

Por una parte, en el sentido de lo considerado por Monod, en *El Azar y la Necesidad*, sobre los fenómenos biológicos; la enfermedad infecciosa es el resultado de una secuencia natural de acontecimientos no predeterminados.

Por otra parte, a la luz del concepto de multicausalidad de las enfermedades. El desarrollo de la epidemiología en los últimos 40 años ha puesto de manifiesto la multicausalidad de las enfermedades. En el campo de las enfermedades infecciosas, el agente vivo es una causa necesaria pero no suficiente. El abastecimiento incorrecto de agua potable, la inmunodepresión del sujeto, o tantas otras circunstancias, son otras tantas causas. El resultado, la enfermedad, es la consecuencia de una red causal.

## 2. FACTORES QUE CONDICIONAN LA ENFERMEDAD INFECCIOSA ACTUAL.

Consecuentemente con la consideración multicausal de la enfermedad, mi segunda reflexión debe dirigirse a los factores que condicionan y modelan la presentación, espectro y características actuales de las enfermedades infecciosas. Pueden agruparse en cuatro apartados: demográficos, sociales, médicos y asistenciales.

Diversos factores **demográficos** están modificando la estructura de





la población, y en consecuencia alterando las características del tercer eslabón de la cadena epidemiológica de las enfermedades transmisibles. En los países de nuestro ámbito socioeconómico el factor más importante es el envejecimiento progresivo de la población. Los enfermos que acuden a los servicios de salud son cada vez más viejos y su patología infecciosa se modifica por este hecho. Otro factor es la disminución de la mortalidad infantil que permite supervivencias a niños portadores de deficiencias orgánicas.

La influencia de factores **sociales** es determinante. En su mayor parte, pueden incluirse en lo que los epidemiólogos denominan modificaciones del estilo de vida, es decir, modificaciones en la conducta humana individual o colectiva (hábitos, patrones culturales). La liberalización sexual y la promiscuidad han jugado un papel importante en el incremento de las enfermedades de transmisión sexual (ETS). La drogadicción está poniendo de manifiesto toda una nueva patología de transmisión parenteral. El desarrollo de las comunicaciones, por otra parte, hace posible la aparición de enfermedades exóticas en los lugares más insospechados.

A pesar de la importancia de los factores citados hasta ahora, los factores **médicos**, asociados a la propia práctica de la medicina moderna, tienen un determinismo esencial en la patología infecciosa que hoy se ve en los hospitales y servicios de salud. El uso y abuso de los antibióticos y quimioterápicos selecciona cepas resistentes, ocasiona sobreinfecciones y puede modificar la virulencia bacteriana. Entre los efectos secundarios de los medicamentos merece especial mención la inmunosupresión. El incremento de hemoterapia y del uso de hemoderivados puede asociarse con el aumento de sepsis y enfermedades de transmisión parenteral. La instrumentación diagnóstica y terapéutica (catéteres, ventiloterapia, diálisis, etc.) es el origen de infecciones en el hospital. La complejidad de determinadas intervenciones quirúrgicas es otro factor médico a tener en cuenta.

Por otra parte, la compleja y tecnificada medicina actual posibilita una supervivencia prolongada de enfermos crónicos, tumorales, inmunodeficientes, portadores de anomalías congénitas, que son el objeto de una abigarrada patología infecciosa.

Finalmente, algunos factores asociados a los propios **servicios de salud** pueden influir en la morbilidad infecciosa registrada, en particular si existe inadecuación entre la demanda y las posibilidades materiales y personales.





### 3. EL IMPACTO DEL MÉTODO EPIDEMIOLÓGICO.

Mi tercera reflexión se refiere al impacto del desarrollo de la Epidemiología y sobre todo de la introducción del método epidemiológico en la investigación clínica<sup>22</sup>.

Afirma Milton Terris que "la epidemiología ha hecho más por la ciencia médica que cualquier otra disciplina". El uso del método epidemiológico, en su vertiente descriptiva y analítica, está permitiendo la identificación de entidades clínicas que permanecían confundidas, mezcladas u ocultas en otras. Así, por ejemplo, el estudio epidemiológico de los casos de artritis juvenil ocurridos en Lyme, en el Estado de Connecticut (EE.UU.), le permitió en 1977 a Steere y colaboradores de la Universidad de Yale, identificar que la artritis de Lyme era una enfermedad diferente de otras artritis. La profundización en los estudios epidemiológicos y etiológicos, junto a otros investigadores de la Universidad de Stony Brook en Nueva York y del Laboratorio de Rickettsiosis de las Montañas Rocosas, condujo en 1982 a la sospecha de que se trataba de una espiroquetosis transmitida por garrapatas<sup>23</sup>, y al aislamiento de la *Borrelia* causal en 1984<sup>9</sup>.

El método epidemiológico se ha mostrado también imprescindible en la investigación causal en Medicina. Muchas verdades científicas universalmente admitidas, reposan sobre argumentos epidemiológicos. Por ejemplo, la asociación causal entre la infección por el virus de la hepatitis B y el padecimiento de un carcinoma hepatocelular dispone de argumentos experimentales, pero junto a ellos existe un impresionante cuerpo de doctrina en estudios epidemiológicos.

### 4. LOS AVANCES TECNOLÓGICOS.

El impacto del desarrollo tecnológico sobre la Microbiología Clínica y las Enfermedades Infecciosas ha sido, como en otros campos de la Medicina, impresionante. Se ha nutrido fundamentalmente de los avances conseguidos en la Biología y Genética molecular y en la Inmunología.

La metodología de trabajo en el laboratorio de microbiología ha cambiado substancialmente y se parece muy poco a la que se desarrollaba en los años 60. La revolución tecnológica se ha producido tanto en el campo de la investigación fundamental en Microbiología, como en los

aspectos aplicados al diagnóstico directo e indirecto de la infección, al estudio de mecanismos patogénicos, a la identificación microbiana, al análisis epidemiológico y a la orientación de la terapéutica. El cambio tecnológico ha sido más espectacular en la virología, pero también ha sido muy importante en la bacteriología, micología y parasitología.

Resulta impensable ofrecer una enumeración de los adelantos técnicos introducidos en los últimos veinte años. Pero la experiencia vivida permite reconocer algunos elementos cuya introducción ha sido especialmente trascendente y que en poco tiempo han modificado nuestra forma de entender y enfocar determinados problemas.

A mi juicio, uno de ellos ha sido la introducción de los métodos inmunoenzimáticos para el diagnóstico tanto directo como indirecto. Otro, sin duda, la obtención y uso de anticuerpos monoclonales. El más reciente, que puede revolucionar todos los conceptos de la microbiología clínica, es la aplicación de técnicas de hibridación de ácidos nucleicos; las sondas de ácidos nucleicos y la ampliación genómica (reacción en cadena de polimerasa, PCR) suponen un cambio cualitativo cuya relevancia se pondrá de manifiesto en los próximos años. Junto a estos tres avances científicos fundamentales, debe destacarse una aplicación tecnológica pura, la automatización e informatización en los laboratorios de diagnóstico.

La consecuencia más llamativa de los avances científicos experimentados en los últimos años es el descubrimiento de gran número de nuevos agentes, que analizaremos en la última parte de esta exposición. Lo que quisiera destacar aquí, es que la universalización de la ciencia y tecnología en el mundo desarrollado, permite que en pocos años, a veces en meses, todos los laboratorios dotados de una infraestructura suficiente puedan estudiar el nuevo microorganismo recién descrito.

El análisis genómico de los microorganismos, por otra parte, está revolucionando su taxonomía y clasificación, y como consecuencia su nomenclatura. Antes se utilizaban exclusivamente criterios fenotípicos. La nueva situación significa una permanente revisión de los géneros y especies microbianas y de sus denominaciones<sup>35, 56, 62, 142, 147, 173</sup>, que probablemente tardará bastante tiempo en asentarse.

Las enfermedades infecciosas en su vertiente clínica y sus repercusiones en Salud Pública, son subsidiarias de los avances en la Microbiología médica.

La lucha contra las enfermedades infecciosas se beneficia del perfeccionamiento de las vacunas existentes y de la introducción de nuevas va-





cunas, en especial las preparadas por ingeniería genética. Junto a ellas, el importante incremento del arsenal terapéutico, con nuevos antimicrobianos de diseño, inmunomoduladores e interferones. Me parece relevante la reciente introducción de un anticuerpo monoclonal para uso en clínica en el tratamiento del shock séptico, su éxito significaría una nueva revolución, al confirmar las perspectivas teóricas de las inmunotoxinas en la lucha contra la infección.

## 5. IDEAS SUGERIDAS Y REALIDADES.

Afirma Monod que "hay que evitar toda confusión entre las ideas sugeridas por la ciencia y la ciencia misma". La meditación sobre esta frase nos conduce a preguntarnos si en el pensamiento médico sobre las enfermedades infecciosas de los años 60, no se plantearon algunas ideas sugeridas.

Ya hemos analizado previamente cómo la idea de que los antibióticos deberían terminar con el problema de la infección, no tuvo en cuenta la capacidad de adaptación de los microorganismos, y desconocía el fenómeno de la resistencia.

También en los años 60 se acuñó el concepto de erradicación de las enfermedades, que probablemente tuvo su origen en los programas de sanidad ganadera. Era posible pensar en un programa de erradicación de una enfermedad infecciosa humana si dicha enfermedad reunía ciertas características: Ausencia de reservorio animal (inexcusable), existencia de una vacuna altamente eficaz y/o un mecanismo de transmisión que se pudiera eficazmente interrumpir, p.e., la transmisión por artrópodos.

Examinemos lo que ha ocurrido con cuatro enfermedades en las que se han propuesto programas de erradicación.

En la viruela el éxito más absoluto coronó la empresa.

En la poliomielitis, desde el lanzamiento real del programa de erradicación (1988 a nivel mundial), los resultados son muy alentadores.

El sarampión parece una enfermedad que reúne en grado sumo los requisitos para ser erradicable. Pero los resultados, excelentes en cuanto a la reducción de la morbilidad, no son satisfactorios con vistas a la erradicación. A pesar de altos grados de cobertura vacunal se producen brotes epidémicos sin explicación categórica.

Los primeros programas que proponían la erradicación del paludismo se saldaron con un completo fracaso. De hecho, pronto dejó de utili-





zarse el término erradicación. Parece evidente que los programas frente a esta enfermedad no tuvieron en cuenta los complejos aspectos ecológicos del parásito y sociales de las poblaciones afectadas.

Retomando la reflexión inicial, la eficacia de los antibióticos contra la infección o el concepto de erradicación eran verdades científicas, pero la creencia en el fin del problema de la infección o en la posibilidad de erradicación de una enfermedad concreta (ideas sugeridas), fueron desmentidas por el fenómeno de la resistencia en un caso, o la inadecuación del programa en el otro.

He realizado estas consideraciones conceptuales, porque creo firmemente como Sicco Mansholt, “que no hay porque renunciar hoy a actuar más inteligentemente el día de mañana”. Y el día de mañana son los próximos años con los desafíos que plantean los nuevos horizontes de las enfermedades infecciosas.



## NUEVOS HORIZONTES

Para intentar escrutar los problemas que las Enfermedades Infecciosas provocarán en los albores del siglo XXI, y explorar los nuevos caminos de su investigación y su asistencia médica, creo necesario exponer cuatro acontecimientos relevantes:

1. El resurgir de ciertas enfermedades infecciosas.
2. Los nuevos microorganismos y las nuevas enfermedades infecciosas.
3. Nuevos conceptos patogénicos.
4. Nuevas orientaciones terapéuticas.

### 1. EL RESURGIR DE CIERTAS PATOLOGÍAS INFECCIOSAS.

Una observación frecuente en los últimos años es el resurgir de algunas patologías infecciosas, comunes en el pasado, que el avance médico y social habían reducido considerablemente y, en algunos casos, habían hecho prácticamente desaparecer. La nueva visita de algunos patógenos clásicos tiene en ocasiones una explicación razonable; en otros casos no se vislumbra cual pueda ser el motivo de su renovada presencia, obligándonos a recurrir al ambiguo concepto de "genio epidémico de los microbios" acuñado por los higienistas de principios de siglo.

En la *Tabla 7* se recogen algunos ejemplos destacados de estas patologías recurrentes: Fiebre botonosa mediterránea, leishmaniosis, sífilis congénita y tuberculosis.

Me parece necesario destacar que de las diez grandes enfermedades epidémicas que enumeré al principio de mi exposición, cuatro de ellas (fiebre amarilla, cólera, sífilis y tuberculosis), por diversos motivos, se han incrementado a nivel mundial en los últimos años. Por otra parte,



**TABLA 7.—ALGUNAS PATOLOGÍAS INFECCIOSAS QUE HAN REAPARECIDO O HAN AUMENTADO DE MODO IMPORTANTE SU INCIDENCIA**

Enfermedad	Agente	Localización geográfica	Individuos afectados	Razones	Referencias
Fiebre botonosa mediterránea	<i>Rickettsia conorii</i>	Países mediterráneos	Inmunocompetentes	Desconocidas Factores climáticos	145 51
Leishmaniasis visceral (Kala-Azar)	<i>Leishmania donovani</i>	Países mediterráneos Todo el mundo	Inmunocompetentes SIDA	Desconocidas Inmunosupresión	2 116
Sífilis congénita	<i>Treponema pallidum</i>	EEUU	Inmunocompetentes	Drogadicción	44, 135
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Todo el mundo	SIDA	Inmunosupresión	3





desde 1980, y por razones desconocidas, en países desarrollados está reapareciendo la fiebre reumática<sup>88</sup>.

Varias circunstancias políticas, económicas y sociales (guerras, migraciones, hambre, catástrofes naturales) que se dan en el momento presente en diversas partes del mundo, como en Los Balcanes, el Cáucaso, Oriente Medio, cuerno de África o Centroamérica, nos obligan a estar atentos a la reaparición de antiguas enfermedades y su posible difusión.

En palabras de Michel Rocard, "no se puede defender un islote de prosperidad en un océano de miseria". La cooperación entre el Norte y el Sur, entre el Oeste y el Este, en definitiva entre países ricos y países pobres, además de ser una cuestión de estricta justicia social, y una necesidad para la estabilidad política del planeta, es un asunto prioritario para la Salud Pública.

En apoyo de esta afirmación podrían citarse muchos ejemplos. Algo muy ilustrativo ha sido la importante epidemia de leishmaniasis registrada entre las tropas norteamericanas de la operación Tormenta del Desierto, a su regreso a EE.UU. tras la Guerra del Golfo<sup>30</sup>.

## 2. NUEVOS MICROORGANISMOS Y NUEVAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

Como comentamos previamente la epidemiología moderna es el soporte de una investigación clínica rigurosa, que está conduciendo a la identificación de enfermedades no individualizadas con anterioridad. Por otra parte, los avances tecnológicos en la detección, visualización, aislamiento, cultivo y análisis estructural, bioquímico y genético de los microorganismos, están descubriendo en los últimos años un elevado número de nuevos agentes microbianos, y poniendo de manifiesto su asociación con síndromes, enfermedades y complicaciones infecciosas en el hombre.

Es importante, no obstante, que precisemos el concepto de "nueva enfermedad". En algún caso, se trata de una infección que con toda seguridad no se había producido nunca con anterioridad, puesto que el agente causal se debió formar por recombinación genética o mutación en un momento dado; en el caso del SIDA frente a cuyo virus no existían anticuerpos en la población humana antes de 1975 en EE.UU. o antes de 1950 en África.

En otros casos el microorganismo causal existía previamente, pero la nueva enfermedad aparece como consecuencia de una circunstancia

que no se producía con anterioridad; es el caso de la colitis pseudomembranosa por *C. difficile* asociada al uso de antimicrobianos.

Un tercer grupo de "nuevas infecciones" se difundieron mucho antes de su identificación clínica, epidemiológica y etiológica. La enfermedad de los legionarios corresponde a este grupo.

Es lógico que en el campo de los nuevos microorganismos el panorama más espectacular lo presenten los virus. La Virología ha pasado de ser algo rudimentario e impreciso en los años 50, a constituir, junto a la Inmunología, una de las ciencias biológicas más dinámicas de la actualidad. Pero los descubrimientos en el campo de las bacterias, hongos y parásitos son también extraordinarios; en mi opinión, más sorprendentes que los de la virología, porque, al fin y al cabo, la bacteriología había alcanzado un alto desarrollo hace muchas décadas.

El SIDA y la infección por su agente causal, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es evidentemente el acontecimiento más dramático de la patología infecciosa descrita en los últimos veinte años. La importancia del SIDA en Salud Pública no puede ni debe ser minusvalorada; constituye una pandemia que afecta a todo el globo, con una letalidad y unas repercusiones sociales y económicas impresionantes. Pero precisamente el protagonismo del SIDA ha oscurecido el descubrimiento de otros microorganismos y otras enfermedades, que se introducen en tropel en la literatura científica, sin alcanzar todavía amplia difusión entre la profesión médica, y mucho menos en los medios de comunicación de masas y en la conciencia popular. El impacto del SIDA, por otra parte, ha permitido un esfuerzo investigador, sin parangón en la historia de la medicina, que ha contribuido decisivamente a nuestros conocimientos sobre patología infecciosa.

No voy a tratar ahora extensa y específicamente la nueva infección por el VIH. El SIDA es bastante conocido, aunque desde luego no lo suficiente. Pero su estudio se sale de mi propósito y requeriría un tiempo y un espacio del que no dispongo. Debo dejar clara mi convicción de que el SIDA, por múltiples razones médicas, sanitarias, sociales y económicas, constituye uno de los grandes flagelos que han azotado a la Humanidad.

Voy a referirme a las nuevas enfermedades descritas recientemente producidas por bacterias, por protozoos y por virus, que inciden fundamentalmente en el sujeto normal; si considerara además las complicaciones por microorganismos oportunistas en el sujeto inmunodeprimido, la simple enumeración se haría interminable. Siguiendo un orden lógico,





abordaremos sucesivamente las enfermedades bacterianas, protozoarias y víricas, considerando no sólo los nuevos microorganismos descubiertos, sino también las nuevas asociaciones de agentes conocidos con nuevas enfermedades.

### **Infecciones bacterianas.**

En las *Tablas 8 y 9* se exponen dos listados no exhaustivos de nuevas enfermedades bacterianas. Desde 1970 se han descrito al menos once nuevas especies bacterianas responsables de enfermedades humanas, y la responsabilidad de las bacterias en al menos quince entidades clínicas diferentes.

La enfermedad de los legionarios, descrita en 1976, y producida por *Legionella pneumophila* y especies afines, es actualmente una enfermedad de distribución universal. Al margen de su presentación en brotes epidémicos, más o menos extensos y alarmantes, se manifiesta con frecuencia tanto entre la población hospitalaria como extrahospitalaria. En el momento actual, un cuadro de neumonía, sobre todo de presentación atípica y en los adultos y ancianos, obliga a considerar la posibilidad de una legionelosis junto a otras etiologías más clásicas, y otras nuevas que comentaremos más adelante.

La colitis pseudomembranosa asociada a antimicrobianos, es la consecuencia de la selección por éstos de *C. difficile*, huésped habitual de la flora fecal. Su potente toxina necrotizante de naturaleza protéica es la responsable del cuadro clínico, que se produce sobre todo tras la administración de clindamicina.

A finales de los años 70 se identificó en Lyme, una pequeña ciudad del Estado de Connecticut un proceso caracterizado por eritema crónico migratorio con manifestaciones artríticas y neurológicas. En 1982 se estableció que la enfermedad está producida por una *Borrelia* (*B. burgdorferi*), transmitida por la picadura de garrapatas del género *Ixodes*. Las garrapatas implicadas en la transmisión en Europa (*I. ricinus*) son muy frecuentes en nuestro país, donde se han descrito ya un par de centenares de casos. En EE.UU. la enfermedad es muy importante, constituyendo un serio problema de Salud Pública con miles de casos anuales.

La vaginosis bacteriana es la enfermedad genital más frecuente. Su definición y etiología se ha establecido a partir de los años 80. Supone un trastorno de la flora vaginal normal, que se substituye por otras bacte-





TABLA 8.—NUEVAS BACTERIAS CAUSANTES DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Bacteria	Fecha	Enfermedad	Referencias
<i>Legionella pneumophila</i> 14 serogrupos. La familia <i>Legionellaceae</i> está formada actualmente por más de 30 especies	1976	Enfermedad de los legionarios (neumonía) Fiebre de Pontiac	110, 129, 172
<i>Clostridium difficile</i> toxigénico	1977	Colitis asociada a antibióticos Colitis pseudomembranosa	53, 99
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1982	Enfermedad de Lyme	9, 23, 135, 137, 151
<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus</i> sp, <i>Mycoplasma</i> <i>hominis</i> y otros anaerobios en asociación	1984	<i>Vaginosis bacteriana</i>	19, 105
<i>Corynebacterium urealyticum</i> Grupo CDC D2	1985	Cistitis alcalina incrustada Infección urinaria	35
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	1986	Faringitis aguda	35
<i>Ehrlichia seennetsu</i> , <i>Ehrlichia chafeensis</i>	1986	Infección sistémica (Ehrlichiosis)	43, 102, 111, 131
<i>Chlamydia pneumoniae</i> , cepa TWAR	1987	Neumonía	64
<i>Helicobacter pylori</i>	1987	Gastritis tipo B. Úlcera péptica	15, 25, 46
<i>Mycoplasma incognitus</i>	1989	Infección sistémica fulminante con inmunosupresión	94, 154
<i>Afipia felis</i>	1991	Enfermedad por arañazo de gato	50, 69, 117, 159



TABLA 9.—NUEVAS ASOCIACIONES DE BACTERIAS CONOCIDAS CON ENFERMEDADES

Bacteria	Fecha	Enfermedad	Referencias
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Toxina exfoliativa	1970	Síndrome de la piel escaldada	129
Toxina TSS - I	1978 1980	Síndrome del shock tóxico Síndrome del shock por tampones vaginales	6, 40, 84, 153
<i>Moraxella (Branhamella) catharralis</i>			
	1980	Infección broncopulmonar Otitis media. Sinusitis	78

rias que actúan sinérgicamente para producir los síntomas del proceso.

Gracias a las investigaciones desarrolladas por F. Soriano en España, desde 1985 se reconoce una nueva forma de infección de la vejiga urinaria, la cistitis alcalina incrustada, y se sabe que está producida por una bacteria corineforme no identificada previamente, cuyo nombre definitivo es *Corynebacterium urealyticum*.

Las faringitis agudas son procesos muy frecuentes. En su etiología intervienen virus respiratorios y bacterias, en este último caso sobre todo *Streptococcus pyogenes* del grupo A. En 1986 se ha identificado y clasificado correctamente una bacteria conocida como *Arcanobacterium haemolyticum* responsable de un 5 a un 13 por 100 de las faringitis agudas de origen bacteriano.

La ehrlichiosis es una conocida enfermedad de los perros, caballos y ovejas. Actualmente se conoce la enfermedad humana, que cursa con cuadros de infección sistémica y similares a la mononucleosis infecciosa. Está producida por rickettsias del género *Ehrlichia* y transmitida por la picadura de garrapatas (*Amblyoma* sp).

Desde 1987 debe incluirse un nuevo patógeno en la causa de las neumonías. Estos cuadros, tan frecuentes e importantes en patología in-

fecciosa, están producidos en más del 5 por 100 de los casos por *Chlamydia pneumoniae*.

La inflamación de la mucosa gástrica, gastritis, y la úlcera gástrica y duodenal son procesos bien conocidos por la medicina. En su causa siempre se han involucrado factores funcionales, fisicoquímicos y aún psicológicos. Lo que nunca se pensó es que los microorganismos pudieran participar en su génesis. Sin embargo, nadie duda hoy en día de la intervención de una nueva bacteria, denominada *Helicobacter pylori*, en la aparición de la gastritis tipo B, y probablemente de la úlcera péptica.

En 1989 Lo comunicó varios casos de infección sistémica sin prácticamente respuesta inflamatoria por parte del paciente, previamente normal. La evolución de todos los casos fue fatal. La descripción de estos casos ha despertado un interés extraordinario en el mundo científico; el sistema inmune de los enfermos parece no responder a la infección. En todos los casos pudo aislarse una bacteria intracelular de la familia de los micoplasmas, el *Micoplasma* de Lo, hoy denominado *Micoplasma incognitus*. La infección de chimpancés con este micoplasma ocasiona una enfermedad experimental devastadora rápidamente mortal. El interés teórico de esta nueva enfermedad, afortunadamente muy rara, se relaciona con las investigaciones del grupo de Montagnier sobre la patogenia de la progresión hacia el SIDA de los sujetos infectados por el VIH. Se formula la hipótesis de que este acontecimiento crucial para la manifestación clínica del SIDA, está mediado por factores asociados, y entre ellos la infección por micoplasmas.

Para terminar este repaso a las nuevas bacterias patógenas para el hombre, unas palabras sobre la enfermedad por arañazo de gato (EAG) y su etiología. La EAG es la causa más común de linfadenopatías crónicas en la infancia y también es frecuente en el adulto. Los enfermos presentan una complicación ocular, el síndrome oculoglandular de Parinaud, en más del 15 por 100 de los casos. Tampoco son infrecuentes otras serias complicaciones entre las que destaca la encefalopatía. Investigaciones realizadas entre 1988 y 1991, han permitido comprobar que la EAG está producida por una nueva bacteria que se ha propuesto denominar *Afipia felis*. Este descubrimiento abre la posibilidad de abordar el tratamiento de la enfermedad sobre bases sólidas. En los enfermos de SIDA, aparecen con frecuencia tumores vasculares indistinguibles clínicamente del sarcoma de Kaposi, pero cuya histopatología es diferente y muestra la presencia de bacilos Gram negativos. Se ha bautizado a estas lesiones vasculares con el nombre de angiomas bacilar (AB). En el momento actual



se investiga sobre las relaciones entre el agente de la EAG y el bacilo de la AB<sup>69</sup>. Todo parece indicar que aunque ambas bacterias se asemejan, la responsable del AB es otra nueva bacteria perteneciente al grupo de las rickettsias cultivables (*Rochalimaea*), que probablemente es también la causante de otras complicaciones del SIDA (peliosis hepática, bacteriemia persistente). *Rochalimaea* produce también bacteriemias paucisintomáticas en individuos inmunocompetentes<sup>98</sup>.

**Nuevas patologías producidas por bacterias conocidas.**—Se ha demostrado que algunas patologías nuevas, individualizadas sólo recientemente, o ya bien conocidas, eran consecuencia de la infección por especies bacterianas conocidas de antaño. En la *Tabla 9* se resumen las más significativas.

Alrededor de 1970 se describió el síndrome de la piel escaldada, una dermatitis exfoliativa que afecta principalmente a niños, y que se debe a la producción por el conocido *Staphylococcus aureus* de una exotoxina, desconocida con anterioridad, denominada toxina exfoliativa o exfoliativa.

En 1978, se observó la aparición de cuadros muy severos de shock hipovolémico en niños infectados igualmente por *S. aureus*. En 1980 se publicó un proceso muy semejante en mujeres durante el período menstrual; el estudio epidemiológico demostró que las mujeres afectadas utilizaban tampones vaginales de gran absorbencia, por aquel entonces introducidos en el mercado, y el estudio etiológico puso de manifiesto la presencia de *S. aureus* en la vagina de las afectadas. La presentación epidémica de los casos se interrumpió con el control microbiológico de los tampones. Con posterioridad se han descrito cuadros similares de shock tóxico en mujeres no menstruantes ni utilizadoras de tampones, y en varones adultos, en todos los casos infectados o colonizados por *S. aureus*. Se conoce actualmente que los casos de shock tóxico están producidos por diversas toxinas pirogénicas segregadas por *S. aureus*, en particular la toxina TSS-1. En los últimos años, se han descrito cuadros semejantes, en cuya etiología intervienen otros cocos Gram positivos (*Staphylococcus coagulasa negativos* y *Streptococcus*), también vinculados a la producción de toxinas pirogénicas.

Otra reciente asociación de bacterias conocidas a enfermedad es la de *Moraxella catharralis* con la infección respiratoria. El microorganismo es conocido desde los inicios de la bacteriología como integrante frecuente de la flora normal de las vías respiratorias, con el nombre de *Neis-*



*seria catharralis*. Su clasificación y nomenclatura ha sufrido múltiples cambios. Los estudios epidemiológicos y etiológicos realizados desde 1980, han confirmado que realmente esta bacteria, habitualmente comensal, es directamente responsable de otitis, sinusitis, reactivaciones agudas en bronquíticos crónicos y otros procesos broncopulmonares, como la neumonía. Además *M. catharralis* es activamente productora de betalactamasas, circunstancia que debe ser tomada en cuenta en el tratamiento de su infección clínica, y en el tratamiento de las infecciones por otros microorganismos, habitualmente sensibles a los antibióticos beta-lactámicos, con los que pueda estar asociada.

### Infecciones por protozoos.

También en el campo de la Parasitología, y más concretamente en el de los protozoos, existen nuevas aportaciones a la patología infecciosa. En la *Tabla 10* se recogen las tres más relevantes.

**TABLA 10.—NUEVOS PROTOZOOS CAUSANTES DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

Protozoo	Fecha	Enfermedad	Referencias
<i>Naegleria fowleri</i>	1966	Meningoencefalitis amebiana primaria	150
<i>Acanthamoeba</i> sp	1980	Encefalitis granulomatosa amebiana en inmunodeprimidos	150
	1973	Queratitis crónica por lentes de contacto	150
<i>Babesia</i> sp <i>Babesia microti</i>	1969	Infección sistémica fulminante en esplenectomizados (Europa)	
	1969	Infección sistémica moderada (EEUU)	39, 155



Las amebas de vida libre se han demostrado responsables de casos muy severos de meningoencefalitis, adquiridos por personas inmunocompetentes tras el baño en piscinas (*Naegleria*), y de encefalitis granulomatosas como complicación oportunista en enfermos de SIDA y otros sujetos inmunodeprimidos (*Acanthamoeba*). Esta última ameba es también responsable de la producción de queratitis crónicas en los portadores de lentes de contacto.

La babesiosis es una enfermedad común de muchos animales domésticos, que tiene una gran repercusión económica en el ganado bovino. *Babesia* sp, es la responsable de una infección sistémica, generalmente fatal, en personas a las que se les ha extirpado el bazo. En EE.UU. se asiste actualmente a un incremento notable de cuadros menos severos en sujetos normales, y concretamente en los mismos Estados en los que se desarrolla el brote epidémico de enfermedad de Lyme. El agente es *Babesia microti* y la infección se transmite por picadura de la misma garrapata que vehícula *Borrelia burgdorferi* (*I. dammini*).

### **Infecciones víricas.**

En la *Tabla 11* se expone una relación no exhaustiva de los virus con acción patógena en el hombre que han sido descritos en los últimos dieciséis años. Se enumeran 25 virus, pertenecientes a 14 familias, algunas absolutamente nuevas, que se han asociado con la etiología de una amplia variedad de enfermedades bien identificadas en el momento actual.

El primer comentario debe dirigirse a los retrovirus dado que el virus del SIDA pertenece a este grupo. En diferentes animales (ovejas, gatos) se conocían enfermedades producidas por retrovirus. Antes del descubrimiento del VIH, el grupo de investigadores americanos dirigido por Gallo, describió dos retrovirus humanos productores de formas poco frecuentes de leucemias y linfomas. El virus de la inmunodeficiencia humana fue descrito por el grupo francés dirigido por Montagnier en 1983<sup>11</sup>, hallazgo que fue pronto confirmado por el resto de la comunidad científica. La investigación sobre los retrovirus ha sido desde entonces muy intensa. Se ha descrito un segundo virus responsable de cuadros de SIDA (VIH-2) y un buen número de virus simios relacionados, cuyo estudio puede contribuir a dilucidar el controvertido problema del origen del VIH. Es necesario recordar que los casos de SIDA no son más que una etapa terminal de la infección por VIH. La infección tiene múltiples



1

1

TABLA 11.—NUEVOS VIRUS Y NUEVAS ENFERMEDADES VÍRICAS

Familia y género	Virus	Fecha	Enfermedades asociadas	Referencias
Retrovirus Grupo Lentivirus	VIH-1	1983	SIDA y procesos relacionados	11, 38, 56, 71
	VIH-2	1987	SIDA y procesos relacionados	31, 38, 56, 71
	Spumavirus (?)	1992	(?)	
Retrovirus Grupo HTLV-BLV	HTLV-1	1980	Leucemia/Linfoma de células T Paraparesia espástica tropical	38, 56, 61, 164
	HTLV-2	1982	Leucemia/Linfoma de células peludas T	38, 56, 82
Herpesvirus	VHH-6*	1986	Exantema súbito Mononucleosis infecciosa heterófilo negativa Trastornos linfoproliferativos Progresión al SIDA (?)	48, 143, 169, 170
	VHH-7	1990	Sin asociación con enfermedad conocida por el momento	57, 168
Parvovirus	Parvovirus humano B19	1975	Eritema infeccioso Artritis aguda del adulto Crisis aplásica Aborto espontáneo Hydrops fetalis	4, 5, 34, 136
	Parvovirus humano RA 1	1984	Artritis reumatoide (?)	4
Poliomavirus	Poliomavirus humano JC*	1977	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	109
	Poliomavirus humano BK*	1977	Cistitis hemorrágica	109
Coronavirus	Coronavirus respiratorios 229 E y OC 43	1975	Resfriado común	113
Hantavirus	Virus Hantaan Serotipos: 76-118 Seoul 79-80 Prospect Hill Puumala	1977	Fiebre hemorrágica con síndrome renal	26, 74, 93
Astrovirus	Astrovirus entéricos	1978	Gastroenteritis	63, 90, 101
Adenovirus	Adenovirus entéricos Subgrupo F Tipos 40 y 41	1982	Gastroenteritis	63, 85, 101, 121
Torovirus	Virus Breda y Berne	1984	Gastroenteritis	13, 101
Pestivirus		1990	Gastroenteritis	28, 63,
Picobirnavirus		1990	Gastroenteritis	21, 28, 63
?	Virus de la enfermedad de Borna	1990	Encefalitis mediada por células CD4+	156
Flavivirus Virus de la hepatitis C	Virus de la hepatitis C (VHC)	1989	Hepatitis	17, 37, 45, 52, 56, 77, 87, 125
Calicivirus	Virus de la hepatitis E (VHE)	1990	Hepatitis	17, 18, 45, 77, 87, 119
?	Virus de la hepatitis F	1991	Hepatitis	1, 45, 77
Paramyxovirus	Virus de la hepatitis G	1991	Hepatitis	77, 124

\* Reinfeción o reactivación frecuente en inmunodeprimidos y trasplantados.

(?) Asociación no confirmada. ? Familia vírica desconocida.



manifestaciones, desde largos períodos asintomáticos a infecciones oportunistas, procesos neurológicos y tumorales. Tanto los casos de SIDA como los procesos relacionados están producidos, en su inmensa mayoría por VIH-1. Los casos por VIH-2 son escasos y se concentran en zonas de África Occidental y en individuos de esa procedencia. El mayor interés de la infección por VIH-2, aparte de su potencial epidémico, radica en que plantea problemas diagnósticos y de comprobación de productos hemoterápicos.

En el momento que esto se escribe, resulta prematuro pronunciarse sobre la importancia del nuevo retrovirus de localización intracisternal (VICH), comunicado por Zaki Salahuddin y Gupta en la Conferencia Mundial del SIDA, celebrada en Amsterdam en agosto de 1992. Dicho virus podría ser el responsable de algunos casos de inmuno-deficiencia semejantes al SIDA con serología negativa a VIH.

La familia de los herpesvirus era ya muy importante en patología humana. A ella pertenecen los virus del herpes simple 1 y 2, de la varicela y el zoster, los citomegalovirus y el virus de Epstein Barr, responsable de la mononucleosis infecciosa. Todos ellos son virus persistentes y recidivantes, y tienen actualmente una gran importancia en los inmunodeprimidos que sufren reactivaciones con frecuencia muy graves. En 1986, el grupo de Gallo describió un nuevo herpesvirus humano, el VHH-6. Es el responsable de una enfermedad benigna muy frecuente en la infancia, que se conoce como exantema súbito, que ha intrigado a los pediatras desde hace mucho tiempo. Pero también es responsable de otros cuadros mucho más severos. Podría intervenir, como otros virus y bacterias (CMV, micoplasmas), en la progresión de la infección VIH hacia el cuadro del SIDA. Muy recientemente se ha aislado un nuevo herpesvirus humano (VHH-7) en la saliva de gran número de sujetos sanos; por el momento se desconoce si produce alguna patología.

Los parvovirus, como los retrovirus, eran conocidos en patología veterinaria. En 1975 se aisló el parvovirus humano B-19, cuyo estudio posterior ha demostrado, ya en los años 80, que su infección produce otra enfermedad infantil benigna, el eritema infeccioso. Pero, como ocurre con el VHH-6 ya citado, también es responsable de procesos mucho más serios. En este caso, crisis de aplasia medular en portadores de anemias hemolíticas crónicas, artritis, y sobre todo una importante afectación del feto. El estudio de esta infección en la embarazada probablemente deberá ser obligado en el futuro.



Se han aislado también en los últimos años dos virus del poliovirus humanos que ocasionan serios problemas en los enfermos trasplantados, y uno de ellos episodios de cistitis hemorrágica en personas no inmunodeprimidas.

El resfriado común, proceso tan frecuente y por supuesto conocido desde hace siglos, está producido en un 30 por 100 de los casos por coronavirus, aislados por primera vez en 1975.

Las fiebres hemorrágicas víricas son un amplio conjunto de infecciones epidémicas, que tienen en común una gran incidencia de cuadros hemorrágicos y una alta gravedad en algunos casos. Están producidas por múltiples virus de diferentes familias, cuyo detalle excedería los límites de este trabajo. La fiebre hemorrágica con síndrome renal, descrita inicialmente en Corea, es muy frecuente en algunos países europeos, sobre todo en Escandinavia. Su presencia en países mediterráneos, y entre ellos España, es muy probable. El virus responsable, virus Hantaan, que tiene diversas variantes, se aisló en 1977 y empieza a conocerse con precisión en los últimos años.

Se han descubierto también en la última década gran número de virus productores de diarreas. El catálogo actual de virus responsables de gastroenteritis epidémicas o esporádicas es ya muy considerable. Los agentes ya bien conocidos son los rotavirus<sup>63</sup> y los virus Norwalk y afines<sup>63</sup>, cuya clasificación no es definitiva, aunque sus caracteres estructurales les asemeja a los calicivirus. En los últimos años, la adquisición más importante es la confirmación de la producción de procesos diarreicos por adenovirus no cultivables, tipos 40 y 41. Pero también se han descrito episodios de gastroenteritis provocados por astrovirus, torovirus, pestivirus y picobirnavirus, en cuya etiología existe acuerdo general. Mediante microscopía electrónica, y sin que por el momento exista confirmación de la asociación con cuadros diarreicos, se ha descrito la presencia en las heces de calicivirus (semejantes a Norwalk morfológicamente), coronavirus, parvovirus y viriones en forma de "virus pequeños redondeados" y "virus pequeños de estructura redondeada". Es de esperar que en los próximos años se aclare y complete el abigarrado espectro de los virus gastroenteríticos.

En 1990 se ha descrito un cuadro de encefalitis mediado por linfocitos T y ocasionado por un nuevo y enigmático virus, el virus de la enfermedad de Borna. Es pronto para valorar la trascendencia de este hallazgo, pero presenta un interés teórico considerable.

He dejado deliberadamente para el final de este repaso a los nuevos





virus "convencionales", el comentario sobre los virus responsables de hepatitis en el hombre (*Tablas 11 y 12*).

Las hepatitis de etiología vírica son, por su frecuencia y potencial gravedad, el grupo más importante de todas las hepatitis. La afectación hepática en la infección sistémica por virus no específicos del parénquima hepático (CMV, rubeola, VEB) supone, por otra parte, un pequeño porcentaje de las hepatitis víricas.

Como agentes específicos de las hepatitis víricas, se conocen desde hace tiempo los virus de la hepatitis A (VHA) y B (VHB), a los que en 1977 se añadió el virus Delta o virus de la hepatitis D (VHD), que es siempre una complicación de la hepatitis B, ya que el VHD es un virus defectivo que precisa que la célula hepática esté previamente infectada por el VHB.

En muchos casos con clínica evidente de hepatitis vírica no se detectaba la presencia de marcadores de los virus A o B, hecho especialmente llamativo si existía una transfusión previa. Estos casos se denominaron por exclusión hepatitis no-A, no-B. La investigación sobre la causa de estas hepatitis ha producido resultados espectaculares.

En la *Tabla 12* se resume la situación del abecedario de los virus responsables de hepatitis.

La hepatitis A<sup>77, 87</sup>, es una enfermedad generalmente autolimitada que afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes. Se transmite preferentemente por vía oral-fecal. Este mecanismo de transmisión ocurre con mayor facilidad en grupos de población y en países con infraestructuras sanitarias deficientes, en los que la enfermedad se presenta en brotes epidémicos y a veces en forma de casos esporádicos. Aunque la hepatitis A (ictericia epidémica) es una enfermedad de conocimiento antiguo, su individualización es reciente, y el virus responsable no se aisló y cultivó hasta 1979. Inicialmente clasificado como enterovirus (enterovirus 72), actualmente constituye un nuevo género dentro de la familia de los picornavirus<sup>138</sup>, el género hepatovirus<sup>56</sup>. En el presente año se ha iniciado en diversos países la aplicación de una vacuna frente a la hepatitis A que se presume muy eficaz.

La hepatitis B<sup>77, 87</sup>, afecta a personas de todas las edades. Su transmisión se realiza fundamentalmente por vía parenteral: Transfusiones (transmisión poco frecuente en la actualidad por el control en los bancos de sangre), jeringuillas, accidentes, etc. También se transmite por vía sexual, y posiblemente por otros contactos mucosos, con menor efectividad. Al igual que ocurre en todas las hepatitis víricas agudas, ya que no



TABLA 12.—EL ABCEDARIO DE LOS VIRUS DE LAS HEPATITIS. 1992

Virus	Familia y género	Mecanismo principal de transmisión	Presentación de los casos
<b>Previamente conocidos:</b>			
Virus de la hepatitis A (VHA)	Picornavirus Género: Hepatovirus	Fecal-oral	Epidémica
Virus de la hepatitis B (VHB)	Hepadnavirus Género: Orthohepadnavirus	Parenteral	Esporádica
Virus de la hepatitis D (VHD)	(?)*	Parenteral (Sólo ocurre en infectados por el VHB)	Esporádica
<b>Nuevos</b>			
Virus de la hepatitis C (VHC)	Flavivirus Género: Virus de la hepatitis C	Parenteral	Esporádica
Virus de la hepatitis E (VHE)	Calicivirus	Fecal-oral	Epidémica
Virus de la hepatitis F (VHF)	(?)	Parenteral	Esporádica
Virus de la hepatitis G (VHG)	Paramyxovirus (?)	(?)	Esporádica

\* El VHD es un agente de naturaleza y clasificación incierta; posee características de los virus satélites, los RNAs satélites y los viroides.

hay diferencias entre ellas desde el punto de vista clínico, la hepatitis B puede cursar de forma inaparente, anictérica, icterica, autolimitada, grave o fulminante. Pero la hepatitis B puede evolucionar a la cronicidad, y las formas crónicas a la cirrosis hepática hasta en el 50 por 100 de los casos. La integración del VHB en el hepatocito puede desembocar en el desarrollo de un carcinoma hepatocelular. Desde hace varios años disponemos de una vacuna muy eficaz contra la hepatitis B preparada por ingeniería genética.

La hepatitis D<sup>87</sup> es siempre una complicación de la hepatitis B, por la dependencia ya citada del VHD, y se transmite por los mismos mecanismos.

En el estudio de las hepatitis postransfusionales no-A, no-B, investigadores americanos consiguieron en 1989 la clonación de un nuevo virus, el virus de la hepatitis C (VHC). Se trata de un flavivirus que constituye un nuevo género dentro de dicha familia. El VHC es responsable del 85 por 100 de las hepatitis postransfusionales no-A, no-B y también de casos esporádicos no relacionados con transfusiones. El mecanismo preferente de transmisión es parenteral, aunque probablemente también puede transmitirse por contacto entre mucosas. La hepatitis C, como la B, puede evolucionar a la cronicidad, la cirrosis y el hepatocarcinoma. Mediante refinadas técnicas de ingeniería genética se han conseguido reactivos para su diagnóstico, que se realiza en los laboratorios de microbiología desde hace más de un año, y que sirven igualmente para el control de la sangre para transfusiones. La obtención por biotecnología de péptidos estructurales del VHC hace factible la obtención de una vacuna en breve plazo.

Desde 1980, los estudios epidemiológicos habían demostrado que en diversas partes del mundo se producían brotes epidémicos de hepatitis no-A, no-B de transmisión fecal-oral<sup>163</sup>. Un conjunto de investigaciones, conducidas de manera similar a las que proporcionaron la identificación del virus C, han permitido en 1990 el descubrimiento del virus de la hepatitis E (VHE), que se incluye en la familia calicivirus. En los próximos meses, sin duda, todos los laboratorios de microbiología clínica dispondrán de la tecnología necesaria para el diagnóstico correcto de la hepatitis E. Con ello se conocerá la importancia real de la hepatitis E en el mundo, y su incidencia en los países occidentales donde sólo se han presentado probables casos esporádicos.

En 1991, se ha descrito un nuevo virus responsable de parte del 15 por 100 de las hepatitis postransfusionales no-A, no-B que no están pro-





ducidas por el virus C. No se conocen por el momento muchos detalles de este nuevo virus cuya infección se ha propuesto se denomine hepatitis F (VHF).

El abecedario de las hepatitis termina por el momento en la letra G, que se ha propuesto para designar los casos esporádicos producidos por un virus similar a los paramyxovirus que se ha aislado en 1991.

**Intervención de virus conocidos y otros agentes subcelulares en procesos degenerativos y tumorales.**—En los últimos años se ha demostrado fehacientemente que los virus y otros agentes subcelulares, además de producir enfermedades infecciosas, están implicados en la etiología de diversos procesos degenerativos, en particular del sistema nervioso central (SNC), y en la génesis de algunos tumores. Por su especial interés teórico describiremos en primer lugar la patología atribuida a los priones. Desde hace algún tiempo se han descrito agentes subcelulares aún más simples que los virus. Son los viroides, que por el momento sólo tienen interés en patología vegetal, y los priones.

Los priones tienen una estructura extremadamente simple, en la que no intervienen ácidos nucleicos, depositarios de la información genética en todos los agentes antes conocidos. Se trata de glicopéptidos de escaso peso molecular (30.000 daltons) presentes en forma de fibrillas en la sustancia amiloide de los tejidos del huésped infectado. La información para la replicación de estas “proteínas infecciosas” está codificada en el ácido nucleico de la célula huésped, sin expresarse normalmente. La infección por los priones activa la transcripción del gen existente en la célula normal, que actúa sobre proteínas precursoras preexistentes, dando lugar a su “amplificación” y su acumulación en los tejidos en forma de agregados de amiloide, e iniciando el proceso degenerativo.

Los priones, descritos en 1982 por Prusiner, están implicados en procesos degenerativos del SNC (*Tabla 13*). Desde el punto de vista clínico las enfermedades atribuidas a los priones se presentan en forma de ataxias (Kuru) y demencias (Creutzfeldt Jacob y Gerstmann-Straussler). Hace unos meses se ha descrito una nueva demencia de este tipo: El insomnio fatal familiar. Las enfermedades producidas por priones tienen un larguísimo período de incubación (infecciones lentas), son transmisibles experimentalmente y se presentan de forma esporádica o familiar. La presentación familiar está condicionada por la decisiva intervención del genoma del huésped en la génesis de la enfermedad.

Los procesos degenerativos del SNC provocados por priones susci-



**TABLA 13.—PATOLOGÍA INFECCIOSA-DEGENERATIVA  
ATRIBUIDA A LOS PRIONES**

---

**Encefalopatías espongiiformes subagudas:**

Kuru.

Síndrome de Creutzfeldt-Jakob

Síndrome de Gerstman-Straussler

Insomnio fatal familiar

---

Referencias 58, 59, 79, 112, 127, 160

tan gran interés en el mundo científico. Los cuadros de demencia progresiva son cada vez más frecuentes, hecho al que no debe ser ajena la prolongación de la vida media de la población en los países desarrollados, pero que no explica la aparición de casos en personas cada vez más jóvenes. La demencia de Alzheimer es el proceso más preocupante. Todas las investigaciones realizadas hasta el momento demuestran, sin embargo, que los priones no están implicados en la enfermedad de Alzheimer.

Existe ahora la evidencia de que algunos virus convencionales ya conocidos intervienen en la producción de otras patologías (*Tabla 14*). Sin duda, la más importante aportación se refiere a la producción de ciertos cánceres. Confirmando la doctrina vírica del cáncer, que difundió con denuedo el español Durán Reynals, está demostrado que diversos virus provocan procesos tumorales en el hombre (cáncer hepático, cáncer de cuello uterino, sarcomas, linfomas, displasias). Recordemos que los retrovirus HTLV-I y HTLV-II también son oncógenos.

Algunos virus conocidos participan en la génesis de procesos degenerativos del sistema nervioso (miastenia, panencefalitis esclerosante), y finalmente, también en los últimos años se ha asociado a virus conocidos con cuadros como la úlcera gastroduodenal, cistitis y colitis.

### 3. NUEVOS CONCEPTOS PATOGENICOS.

La investigación sobre los mecanismos que conducen a la enfermedad, examinados en el contexto de la interacción entre estructuras de los

microorganismos y el sistema inmune del huésped, está abriendo nuevas perspectivas a la biología y la medicina.

Entre las aportaciones alumbradas en los últimos años, y existen varias, llama poderosamente la atención la existencia, y el concepto mismo, de los **superantígenos**. Su gran trascendencia para la comprensión de

**TABLA 14.—NUEVAS ASOCIACIONES DE VIRUS  
CON ENFERMEDADES CONOCIDAS**

Virus	Enfermedad	Referencias
Virus de la hepatitis B (VHB)	Carcinoma hepatocelular	81, 133
Virus de la hepatitis C (VHC)	Carcinoma hepatocelular	81
Virus del papiloma humano (VPH) (tipos 16, 18, 31, 33, 35)	Carcinoma de cérvix uterino	109
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Sarcoma de Kaposi (?)*	103
	Linfomas no-Hodgkin	103
Virus de Epstein-Barr (VEB)	Leucoplasia pilosa oral en VIH positivos	103
	Neuromiastenia crónica** Síndrome de fatiga crónica (?)***	146
Virus del sarampión	Panencefalitis esclerosante subaguda	7
Virus herpes simple - tipo 1	Úlcera gastroduodenal	95
Adenovirus tipo 11	Cistitis hemorrágica	158
Asociación CMV/VHS	Colitis en inmunodeprimidos	103

\* No está comprobado que el sarcoma de Kaposi frecuente en los enfermos de SIDA sea el mismo proceso que los sarcomas de Kaposi descritos previamente en enfermos inmunocompetentes. Algunas características epidemiológicas sugieren que el sarcoma de Kaposi en el SIDA podría estar producido por un agente desconocido sobreañadido.

\*\* Cuadro distinto a la miastenia gravis.

\*\*\* La etiología y el propio síndrome están poco precisados. Se han implicado otros agentes (VHH-6, *Borrelia*).





algunas enfermedades infecciosas, degenerativas autoinmunes y tumorales, exige que consideremos a los superantígenos con algún detalle<sup>80, 88</sup>.

La historia de los superantígenos nace de la investigación de la intoxicación alimentaria y de los cuadros de shock tóxico producidos por *Staphylococcus aureus*.

La intoxicación alimentaria estafilocócica se debe a la presencia en los alimentos de potentes enterotoxinas segregadas por la bacteria. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de malestar general, náuseas, vómitos y diarrea. La enfermedad, casi siempre benigna, se limita al tracto gastrointestinal, donde se aprecia una notable presencia de leucocitos infiltrando la mucosa.

Los cuadros de shock tóxico estafilocócico, tanto menstrual como no menstrual, son sistémicos, generalmente graves y a veces mortales. Los enfermos presentan fiebre, exantema, hipotensión, shock hipovolémico, descamación cutánea y fracaso de múltiples órganos.

La patogenia de ambos procesos estafilocócicos es similar. La intoxicación alimentaria está producida por las enterotoxinas (A a E) y el shock tóxico fundamentalmente por la exotoxina TSS-1, pero la diferencia más importante radica en que en el primer caso la acción de las toxinas se limita a la pared intestinal, mientras que en el segundo es sistémica.

El estudio del mecanismo de acción de las enterotoxinas de *S. aureus*, demostró que provocaban una intensa proliferación de los linfocitos cuando se ponían experimentalmente en contacto con la sangre. A partir de 1988, se ha comprobado que las enterotoxinas y la toxina TSS-1 de *S. aureus*, enterotoxinas pirogénicas de bacterias Gram positivas, otros componentes bacterianos y proteínas codificadas por virus tienen un comportamiento antigénico peculiar; unos centenares de moléculas son capaces de activar un número tal de linfocitos T, similar al que activarían millones de moléculas de un antígeno normal. Mientras un antígeno (Ag) convencional, al ponerse en contacto con el sistema inmune, provoca la respuesta y activación de uno de cada 10.000 linfocitos T presentes en el lugar de encuentro, estas sustancias son capaces de activar uno de cada cinco linfocitos T. Por ello se les ha denominado superantígenos.

Los superantígenos son proteínas dotadas de una actividad biológica asombrosa. Como se ha escrito, estas sustancias "subvierten el sistema inmunitario, conduciéndole a una locura improductiva e incluso destructora"<sup>80</sup>.

Muy recientemente se ha aclarado el mecanismo por el cual los su-



perantígenos estimulan a las células T, mecanismo que es muy distinto al que siguen los Ag normales.

Los Ag normales, habituales, son sustancias en su mayoría protéicas que estimulan el sistema inmune de forma específica. En los microorganismos están presentes en todas sus estructuras y productos segregados, siendo los más importantes aquellos que tienen una mejor accesibilidad al sistema inmune (Ag superficiales y segregados).

La mayor parte de los Ag (Ag timo-dependientes), despiertan la respuesta inmunitaria porque son reconocidos por el receptor que les es específico, presente en unos pocos de los linfocitos T en reposo. Para que se produzca el reconocimiento es preciso que el Ag sea procesado por los macrófagos (células presentadoras del Ag, CPA), y presentado en su superficie, unido a moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), a las células T auxiliares. Las células T reconocen los péptidos así procesados, ya inmunogénicos, en el contexto de sus propias moléculas CMH (restricción CMH).

El receptor de las células T, precisado hace pocos años, es un heterodímero compuesto por una cadena  $\alpha$  y otra  $\beta$ . La extrema variabilidad del receptor, que permite que existan tantas especificidades diferentes (paratopes) como Ag posibles (epítopes), reside en las porciones variables de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , de forma similar a como ocurre en los anticuerpos. El número de células T que responde a los fragmentos de un Ag concreto procesado por la CPA, oscila entre el uno por cien mil y el uno por mil de la población celular T.

Los superantígenos no precisan el procesamiento por las CPA, pero sí requieren ser presentados a los linfocitos T por las CPA en unión de moléculas de clase II del CMH. A diferencia de los Ag normales, los superantígenos no son reconocidos por el sitio específico de reconocimiento (paratope) situado en la parte interna del receptor de la célula T, sino que interaccionan con secuencias relativamente invariables de la cadena  $\beta$  del receptor, los elementos  $V_{\beta}$ . Dichos elementos se agrupan en diferentes familias repartidas en la población celular T. Cada superantígeno hasta ahora descrito, tiene una afinidad característica por un conjunto de elementos  $V_{\beta}$ , y estimulan todas las células T que presentan estos elementos. La unión de los superantígenos al receptor, en estos lugares que corresponden a su cara externa, no interfiere con la capacidad de la célula T para unirse con sus Ag nominales. Un solo superantígeno activa por este mecanismo del 5 al 20 por 100 de las células T en reposo.

La masiva estimulación de células CD4 y CD8 producida por los su-





perantígenos tiene consecuencias muy importantes, mediadas por las propias células o por citocinas inducidas. Estas células activadas son inútiles en la lucha contra la infección; algunas pueden desencadenar una agresión contra los propios tejidos y muchas resultan destruidas con lo que se debilita el sistema defensivo del organismo. Por otra parte, en el curso de la activación de millones de células T se produce una liberación desmesurada de interleucina-2, que es en parte la responsable de los cuadros clínicos provocados por los superantígenos. Además, los superantígenos son inductores muy potentes de la producción de citocinas inflamatorias, como el interferón  $\gamma$ , interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis de los tumores.

Los mecanismos patogénicos a través de los cuales actúan los superantígenos no se conocen aún de forma completa. Existe la evidencia de que actúan también sobre linfocitos B, inhibiendo o estimulando desordenadamente la producción de anticuerpos (respuesta humoral); ambos efectos podrían ser nocivos para el funcionamiento del sistema inmune.

Todos los superantígenos hasta ahora conocidos son moléculas protéicas de tamaño medio, ricas en aminoácidos hidrofílicos y constituidas sobre todo por estructuras beta. Este tipo de molécula presenta la mayor parte de su superficie expuesta al medio acuoso circundante, lo que le permite una gran interacción con otras moléculas.

Las consecuencias de la actuación de los superantígenos son de varios órdenes, lo que explica la participación de estas sustancias en la patogenia de enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y procesos tumorales.

En primer lugar, las múltiples células T activadas y las citocinas que se liberan en gran cantidad, producen las manifestaciones patológicas de algunas enfermedades por exotoxinas bacterianas.

En segundo lugar, la destrucción de varios subgrupos de células T y el posible efecto nocivo sobre la respuesta humoral, supone la presentación de un estado de inmunodepresión. Dicha situación limita la capacidad de vigilancia del sistema inmune. En consecuencia, por una parte, existen menos defensas frente a la infección y, por otra, es posible que células transformadas, malignas, escapen a la vigilancia desencadenando un proceso tumoral.

Por último, la estimulación de una amplia parte del repertorio de linfocitos T, puede ocasionar la proliferación y activación no deseable de las escasas células que reconocen lo propio (clones prohibidos), que





hayan escapado a la selección tímica en el proceso de maduración del sistema inmune. Ello significa la posibilidad de agresión a los propios tejidos y la producción de enfermedades autoinmunes.

En la *Tabla 15* se enumeran los principales superantígenos conocidos y sus enfermedades asociadas. De acuerdo con su origen se clasifican, por el momento, en superantígenos bacterianos y víricos. Dada la intensa investigación actual sobre el tema, es probable que el listado de superantígenos se amplíe en los próximos años.

Entre los superantígenos bacterianos, los mejor conocidos son las exotoxinas estafilocócicas. Su intervención patogénica es responsable de la intoxicación alimentaria, el shock tóxico en sus diferentes modalidades y el síndrome de la piel escaldada.

Los estreptococos, en particular *Streptococcus pyogenes* del grupo A, producen cuadros de shock tóxico similares al estafilocócico a través de la liberación de toxinas pirogénicas. Las manifestaciones clínicas de la escarlatina tienen la misma patogenia. Otras bacterias Gram positivas (otros estafilococos, *Corynebacterium*, *Listeria*) parecen provocar también procesos de shock tóxico.

En *Streptococcus pyogenes* del grupo A uno de los componentes de la pared celular, la proteína M, se comporta como un superantígeno. Existen por lo menos doce serotipos de proteína M que muestran una alta asociación con la fiebre reumática y con la cardiopatía reumática. Todas las cepas reumatogénicas colonizan o infectan la faringe. Existen diversos estudios clínicos y experimentales que demuestran el papel de la estimulación de las células T en ambas enfermedades y la actuación como superantígenos de fragmentos de la proteína M. La fiebre reumática, la cardiopatía reumática y otras enfermedades como la glomerulonefritis se consideran enfermedades autoinmunes postinfecciosas puesto que en ellas aparecen autoanticuerpos contra las proteínas del huésped.

La hipótesis de la intervención de superantígenos en las enfermedades autoinmunes ha recibido su definitivo impulso tras el estudio de la patogenia de la artritis de los roedores ocasionada por *Mycoplasma arthritidis*. Se trata de una poliartrosis que se asemeja a la artritis reumatoide humana, otra enfermedad considerada autoinmune.

La evidencia de que los micoplasmas pueden tener superantígenos es enormemente interesante. Podría explicar la inmunodepresión producida por *M. incognitus* y aportaría argumentos al papel de los micoplasmas como cofactores de la progresión al SIDA.

La probable intervención de los superantígenos en la génesis de en-



TABLA 15.—SUPERANTÍGENOS Y ENFERMEDADES

Superantígenos	Enfermedades asociadas
<b>BACTERIANOS</b>	
<i>Staphylococcus</i>	
Toxina TSS-1	Shock tóxico estafilocócico menstrual y no menstrual
Enterotoxinas A, B, C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> , D, E	Shock tóxico estafilocócico no menstrual, Intoxicación alimentaria
Toxina exfoliativa	Síndrome de la piel escaldada
<i>Streptococcus</i>	
Exotoxinas pirogénicas A, B, C, Proteína M	Escarlatina, síndrome tóxico estreptocócico Fiebre reumática, cardiopatía reumática, glomerulonefritis
<i>Mycoplasma arthritidis</i>	
MAM	Artritis del ratón
<b>VÍRICOS</b>	
Virus del tumor mamario del ratón. Proteínas Mls	Tumor mamario del ratón
Virus de la inmunodeficiencia humana.	
Virus rábico	

MAM: Mitógeno de *M. arthritidis*; Mls: Antígeno menor del ratón estimulador de linfocitos.

fermedades autoinmunes, no contradice la existencia de otro mecanismo que se ha propuesto, la mimícria, **mimesis** o enmascaramiento molecular. Ambos mecanismos no son excluyentes y pueden ser complementarios. La reactividad antigénica cruzada entre un epítipo de un antígeno microbiano y un auto-epítipo del huésped es un hecho repetidamente comprobado; la hipótesis de la mimesis molecular propone que al responder contra el antígeno microbiano, el organismo sin darse cuenta res-

ponde contra sus propios tejidos lesionándolos. En los últimos años esta hipótesis está confirmándose en varios modelos animales<sup>32</sup> (artritis experimental y diabetes autoinmune espontánea en el ratón).

La demostración de superantígenos codificados por los virus es una aportación que puede resultar trascendental para la comprensión de la patogenia vírica.

El primer superantígeno vírico se demostró en el ratón, considerándosele inicialmente endógeno del genoma de este animal. Recientemente se ha demostrado que el locus del antígeno menor del ratón estimulador de linfocitos (Mls) está codificado por un retrovirus, el virus del tumor mamario del ratón. La expresión del superantígeno deprime la respuesta celular T y permite el desarrollo del tumor mamario.

En 1991 se ha descrito en personas infectadas por VIH la deplección selectiva de células T portadoras de elementos  $V_{\beta}$  específicos en su receptor<sup>75</sup>. Ello supone una evidencia indirecta de que el VIH codifica un superantígeno. Aunque no está identificada la molécula con esta actividad, se postula que pueda ser la glicoproteína gp 120 de la envoltura. La descripción de que una glicoproteína superficial del virus rábico tiene capacidad superantígena apoya aquella hipótesis. Si se confirma que uno o más superantígenos codificados por el virus del SIDA contribuyen a la deplección de los linfocitos T auxiliares en los individuos infectados, comprenderemos mejor la patogenia de la enfermedad y se abrirán nuevas posibilidades de intervención.

#### 4. NUEVAS ORIENTACIONES TERAPÉUTICAS.

La Medicina está ampliando continuamente su arsenal terapéutico con la incorporación de nuevos antimicrobianos (antibióticos, quimioterápicos, antivíricos) y la mejora de las cualidades farmacocinéticas y de espectro de acción de los ya conocidos. Pero además, los conocimientos adquiridos sobre el funcionamiento del sistema inmune y la patogenia de la infección, ofrecen esperanzadoras perspectivas sobre nuevas estrategias en la lucha contra la infección.

Una de ellas es la utilización de inmunomoduladores fisiológicos como los interferones<sup>70b</sup>, las interleucinas<sup>70c</sup>, en particular la interleucina-2, y los factores estimuladores de colonias<sup>113b</sup>. El análisis de la situación actual desborda el propósito de estas reflexiones. En conjunto, todos estos inmunomoduladores plantean problemas de efectos indesea-



bles, dificultad en objetivar los resultados y coste prohibitivo de alguno de los productos. Pero estamos al comienzo de una nueva revolución terapéutica. Algunos resultados, en procesos muy severos sin tratamiento convencional alguno, son muy esperanzadores. Y me parece destacable que estos tratamientos tienen su indicación tanto en infecciones, como en diversos tipos de cáncer y en enfermedades degenerativas.

El conocimiento de la existencia y mecanismo de acción de los superantígenos descubre también nuevas posibilidades de intervención terapéutica. Por el momento son puramente hipotéticas<sup>80,88</sup>, pero extraordinariamente sugestivas. Pueden agruparse en torno a tres ideas.

Los superantígenos sólo producen su efecto devastador sobre las células T si se unen a las moléculas del CMH y al receptor de la célula T. Péptidos análogos a los implicados en la unión son capaces de inhibirla e impedir la actuación del superantígeno. Se piensa en la utilización de péptidos sintéticos con este fin.

Las enfermedades autoinmunes son el resultado de la actuación no deseable de determinados clones de células T. Algunos superantígenos, bien definidos por los elementos  $V_{\beta}$  a los que se unen, podrían utilizarse para destruir los clones celulares patogénicos.

Finalmente, si se llega a controlar la tendencia aniquiladora de los superantígenos, estas sustancias podrían utilizarse para la estimulación selectiva y beneficiosa de la respuesta inmune.

## A MODO DE CONCLUSIÓN

La evolución de las enfermedades infecciosas en los últimos veinte años, ha devuelto a estas enfermedades el protagonismo que perdieron fugazmente a raíz del descubrimiento de los antibióticos. En el momento actual, las enfermedades infecciosas y la infección en general constituyen uno de los más serios desafíos a los que se enfrenta la Medicina.

La dramática pandemia de SIDA ha hecho resurgir en la población el miedo ancestral a las enfermedades infecciosas que creíamos desaparecido. Está provocando con frecuencia actitudes egoístas e insolidarias que nos avergüenzan. La situación da la razón al personaje de Albert Camus, “la peste está en nosotros y nunca se puede escapar del todo a su virus”. A pesar de que el SIDA también nos ofrece ejemplos conmovedores de entereza y fraternidad, las actitudes mayoritarias demuestran que el avance científico, tecnológico y económico no se corresponde con un avance paralelo de los valores humanos.

La patología infecciosa se ha modificado con el descubrimiento de muchos nuevos microorganismos y nuevas enfermedades, proceso que probablemente continuará en los próximos años. La creatividad del ser humano autoriza, no obstante, una visión optimista del futuro. En la misma medida en que se descubren nuevos males, se avanza en la comprensión del mundo biológico, lo que nos aproxima a nuevas y fructíferas estrategias en la eterna lucha del Hombre contra la Enfermedad.



## BIBLIOGRAFÍA

1. AACH RD, STEVENS CE, HOLLINGER FB et al: Hepatitis C virus infection in post-transfusión hepatitis. An análisis with first —and second— generation assays. *N Engl J Med*, 325: 1325-1329. 1991.
2. ALVAR J: Leishmaniasis. En: Foz A, Roy C (Eds). *Patología infecciosa básica, Medicine*, págs. 118-125. Idepsa, Madrid. 1989.
3. AMERICAN THORACIC SOCIETY: Micobacteriosis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 136: 492-496. 1987.
4. ANDERSON MJ: Human Parvoviruses. En: ZUCKERMAN AJ, BANATVALA JE, PATTISON JR (Eds). *Principles and practice of Clinical Virology*, 2nd ed, págs. 561-571. John Wiley and Sons, Chichester. 1990.
5. ANDERSON MJ, PATTISON JR: The human parvovirus. *Arch Virol*, 82: 137-148. 1985.
6. ARBUTHNOTT J, BERGDOLL MS, BEST GK et al: International symposium on toxic shock syndrome. *Rev Infect Dis*, 11 (Suppl 1): S1-S333. 1989.
7. BAZCKO K, LIEBERT UG, BILLETER M, CATTANEO R, BUDKA H, MEULEN V: Expression of defective measles virus genes in brain tissues of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Virol*, 59: 472-478. 1986.
8. BADA JL: Normas sanitarias para viajeros a países tropicales. 2.ª Ed. Laboratorio Dr. Andreu, Barcelona. 1988.
9. BARBOURG, AG: Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale J Biol Med*, 57: 521-525. 1984.
10. BARG N: Antimicrobial resistance. *Curr Opin Infect Dis*, 4: 717-721. 1991.
11. BARRE-SINOUSSE F, CHERMANN JC, REY F et al: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220: 868-870. 1983.
12. BARRY DW, NUSINOFF-LEHRMANN S, ELLIS MN, BIRON KK, FURMAN PA: Viral resistance. Clinical experience. *Scan J Infect Dis*, 47 (Suppl): 155-164. 1985.





13. BEARDS GM, HALL C, GREEN J et al: An enveloped virus in stools of children and adults with gastroenteritis that resembles the Breda virus of calves. *Lancet*, 1: 1050-1052. 1984.
14. BEVERIDGE WIB: *Influenza: The last great plague. An unfinished story of discovery.* Eineman Ed, London. 1977.
15. BLASER MJ: Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases. En: NEU HC (Ed): *New antibacterial strategies*, págs. 143-153. Churchill Livingstone, Edimburg. 1990.
16. BODEY GP. Infection in cancer patients. A continuing association. *Am J Med*, 81 (Supl 1A): 11-26. 1986.
17. BRADLEY DW: Hepatitis non-A, non-B viruses become identified as hepatitis C and E viruses. *Prog Med Virol*, 37: 101-135. 1990.
18. BRADLEY DW. Isolation and characterization of hepatitis E virus (HEV). En: BIANCHI L, GEROK W, MAIER KP, DEINHARDT F (Eds). *Infectious diseases of the liver*, pág. 317-331. Kluwer Acad Publ, London. 1990.
19. BRATOS MA, ORDUÑA A, RODRÍGUEZ TORRES A: Vaginosis bacteriana. Concepto, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. En: VILATA JJ (Ed). *Manual de Enfermedades de Transmisión Sexual.* JR Prous Ed, Barcelona (En prensa).
20. BROCK T: *Milestones in Microbiology*, American Society for Microbiology, Washington DC. 1975.
21. BROWN D, GALLIMORE C, APPLETON H: Bisegmented ds RNA viruses (Picobirnaviruses) in man: preliminary studies. VIIIth International Congress of Virology. Proc B37-012. Berlín. 1990.
22. BUCK C, LLOPIS A, NÁJERA E, TERRIS M (Eds): *El desafío de la epidemiología. Problemas y lecturas seleccionadas.* Publ Científica núm 505. Organización Panamericana de la Salud, Washington. 1988.
23. BURGDORFER W, BARBOUR AG, HAYES SF, BENACH JL, GRUNWALDT E, DAVIS JP: Lyme disease-a tickborne spirochetosis? *Science*, 216: 1317-1319. 1982.
24. BUTLER T: *Plague and other Yersinia infections.* Plenum New York. 1983.
25. BUTZLER JP, GLUPCZYNSKI Y, GOOSENS H: *Campylobacter and Helicobacter infections.* *Curr Opin Infect Dis*, 5: 80-87. 1992.
26. CALISHER (Ed): *Hemorrhagic fever with renal syndrome, tick-and mosquito-borne viruses.* *Arch Virol*, Suppl. 1. Springer-Verlag, Wien. 1990.
27. CALMETTE A: *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux.* Masson et Cie Ed, París. 1920.
28. CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Viral agents of gastroenteritis. Public Health Importance and outbreak management. *MMWR*, 39 (RR-5): 1-24. 1990.

29. CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Update: cholera, Western Hemisphere. MMWR 40: 860. 1991.
30. CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Viscerotropic leishmaniasis in persons returning from Operation Desert Storm: 1990-1991. MMWR 41: 313-334. 1992.
31. CLAVEL F, GUETARD D, BRUN-VEZINET F et al: Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science, 233: 343-346. 1987.
32. COHEN IR: One microbial heat shock protein and two autoimmune diseases. En: NEU HC (Ed): New antibacterial strategies, págs. 263-268. Churchill Livingstone, Edimburg. 1990.
33. COHEN P, VAN HEYNINGEN (Eds): Molecular action of toxins and viruses. Elsevier-North Holland, Amsterdam. 1992.
34. COSSART YE, FIELD AM, CANT WIDDOWS D: Parvovirus-like particles in human sera. Lancet, 1: 72-73. 1975.
35. COYLE MB, LIPSKY BA: Coryneform bacteria in infectious diseases: Clinical and laboratory aspects. Clin Microbiol Rev, 3, 3: 227-246. 1990.
36. CHARPENTIER, PG: Les microbes. Vuibert et Nomy Ed, Paris. 1909.
37. CHOO Q, KUO G, WEINER A, OVERGY L, BRADLEY D, HOUGHTON M: Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. Science, 224: 359-362. 1989.
38. DALGLEISH AG, WEISS RA: Human retroviruses. En: ZUCKERMAN AJ, BANATVALA JE, PATTISON JR (Eds). Principles and practice of Clinical Virology, 2nd Ed, págs. 573-602. John Wiley and Sons, Chichester. 1990.
39. DAMMIN GJ, SPIELMAN A, BENACH JL: The rising incidence of clinical *Babesia microti* infection. Hum Pathol, 12: 398-400. 1981.
40. DAVIS JP, CHESNEY PJ, WAND PJ et al: Toxic-shock syndrome. N Engl J Med, 303: 1429. 1980.
41. DOBKIN JF: Infections in parenteral drug abusers. En: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS RG, BENNETT JE (Eds). Principles and practice of Infectious Diseases, 3.<sup>a</sup> Ed, págs. 2276-2280. Churchill Livingstone, New York. 1990.
42. DUMBELL K: What should be done about smallpox virus? Lancet, 2: 957-958. 1987.
43. DUMLER JS, WALKER DH: Human ehrlichiosis. Curr Opin Infect Dis, 4: 597-604. 1991.
44. DUNN RA, ROLFS RT: The resurgence of syphilis in the United States. Curr Opin Infect Dis, 4: 3-11. 1991.
45. EDITORIAL: The A to F of viral hepatitis. Lancet, 336: 1158-1160. 1990.



46. EDITORIAL: The *Helicobacter* genus: now we are nine. Lancet, 339: 840-841. 1992.
47. EDMAN JC, KOVACKS JA, MASUR H, SANTI DV, ELWOOD KJ: Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature, 33: 519-522. 1988.
48. EIROS JM, REGUERA JI, BACHILLER R, ORTIZ DE LEJARAZU R, RODRÍGUEZ TORRES A: Herpesvirus humano 6: Revisión y su papel en Pediatría. Bol Pediatr, 31: 317-324. 1990.
49. EIROS JM, RODRÍGUEZ TORRES A: Infecciones en unidades de cuidados intensivos. En: PICAZO J, ROMERO J (Eds): Conceptos actuales en enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 1. Infección nosocomial, págs. 59-76. Ed. Doyma, Barcelona. 1992.
50. ENGLISH CK, WEAR DJ, MARGILETH AM et al: Cat-scratch disease. Isolation and culture of the bacterial agent. JAMA, 259: 1347-1352. 1988.
51. ESPEJO E, FONT B, BELLA F, SEGURA F: Climatic factors in resurgence of mediterranean spotted fever. Lancet, 1: 1333. 1986.
52. ESTEBAN JI: Hepatitis C. An Med Interna, 8 (Supl 2): 83-84. 1991.
53. FEKETY R, SILVA J, TOSHNIWAL R et al: Antibiotic-associated colitis: Effects of antibiotics upon *Clostridium difficile* and the disease in hamsters. Rev Infect Dis, 1: 386. 1979.
54. FENNER F, HENDERSON DA, ARITA I et al: Smallpox and its eradication. World Health Organization, Geneva. 1988.
55. FERNÁNDEZ MARTÍNEZ F (Ed). Tratado Iberoamericano de Medicina Interna. Tomo I. Enfermedades Infecciosas. Ed. Plus Ultra, Madrid. 1922.
56. FRANCKI, RIB, FAUQUET CM, KNUDSON DL, BROWN F: Classification and Nomenclature of viruses. Arch Virol, Supl 2, Springer-Verlag, Wien. 1991.
57. FRENKEL N, SCHIRMER EC, WYATT LS et al: Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. Proc Natl Acad Sci USA, 87: 748-752. 1990.
58. GAJDUSEK DC: Subacute spongiform encephalopathies: Transmissible cerebral amyloidoses caused by unconventional viruses. En: FIELDS NB, KNIPE DM (Eds). Virology, vol 2, 2nd Ed, págs. 2289-2336. Raven Press, New York. 1990.
59. GAJDUSEK DC, GIBBS CJ: Les demencias virales transmisibles et le kuru. Bull Inst Pasteur, 70: 117-132. 1972.
60. GARAU J: Aspectos generales de la infección nosocomial. En: PICAZO J, ROMERO J (Eds). Conceptos actuales en enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 1. Infección nosocomial, págs. 1-8. Ed. Doyma, Barcelona. 1992.



61. GESAIN A, BARIN F, VERNANT JC et al: Antibodies to human T-lymphotropic virus tipe-I in patients with tropical spastic paralysis. *Lancet*, 2: 407-409. 1985.
62. GILARDI GL: Update on taxonomy of nonfastidious, glucosononfermenting Gram-negative bacilli. *Clin Microbiol Newsl*. 12: 73-76. 1990.
63. GRAY LD: Novel viruses associated with gastroenteritis. *Clin Microbiol Newsl*, 13, 13: 137-140. 1991.
64. GRAYSTON JT, CAMPBELL LA, KUO C et al: A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis*, 161: 618-625. 1990.
65. GREENE JB, SIDHU GS, LEWIN S et al: *Mycobacterium avium-intracellulare* a cause of disseminated life-threatening infection in homosexual and drug abusers. *Ann Inter Med*, 97: 539-546. 1982.
66. GRUPO DE TRABAJO PARA EL ESTUDIO DE LAS INFECCIONES EN DROGADICTOS: Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: análisis de 6481 casos (1977-1986). *Enf Infecc y Microbiol Clin*, 6: 483-487. 1988.
67. GUNDEL M: Tratado de Enfermedades Contagiosas. Ed. Pubul, Barcelona. 1940.
68. HAAGEN E: Enfermedades del hombre producidas por los virus. Espasa-Calpe, Madrid. 1942.
69. HADFIELD TL: Cat-scratch disease and bacillary angiomatosis. *Curr Opin Infect Dis*, 4: 628-635. 1991.
- 70a. HALEY RW: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Do we just have to live with it? *Ann Intern Med*, 114: 162-164. 1991.
- 70b. HAYDEN FG: Interferons. En: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS R, BENNETT JE (Eds). *Principles and practice of Infectious Diseases*, 3rd Ed, págs. 393-398. Churchill Livingstone, New York. 1990.
- 70c. HENNEY CS: The interlenkins and their use as therapeutic agents. En: NEU HC (Ed). *New antibacterial strategies*, págs. 273-285. Churchill Livingstone, Edimbourg, 1990.
71. HIRSCH MS, CURRAN J: Human immunodeficiency viruses. En: FIELDS BN, KNIPE DM (Eds). *Virology*, 2nd Ed. págs. 1545-1570. Raven Press, New York. 1990.
72. HO M, DUMMER JS: Risk factors and approaches to infections in transplant recipients. En: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS R, BENNETT JE (Eds). *Principles and practice of Infectious Diseases*. 3rd Ed, págs. 2284-2291. Churchill Livingstone, New York. 1990.
73. HO M, DUMMER JS, PETERSON PK, SIMMONS RL: Infections in solid organ transplant recipients. En: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS R, BENNETT JE (Eds). *Principles and practice of Infectious Diseases*. 3rd Ed, págs. 2294-2303. Churchill Livingstone, New York. 1990.



74. HOWARD CR, SIMPSON DIH, ELLIS DS: Viral haemorrhagic fevers. En: ZUCKERMAN AJ, BANATVALA JE, PATTISON JR (Eds): Principles and practice of Clinical Virology, 2nd Ed, págs. 449-491. John Wiley and Sons, Chichester. 1990.
75. IMBERTI L, SOTTINI A, BETTINARDI A, PUOTI M, PRIMI D: Selective depletion in HIV infection of T cells that bear specific T cell receptor Vb sequences. Science, 254: 860-862. 1991.
76. ISEMBERG HD: Pathogenicity and virulence: Another view. Clin Microbiol Rev, 1, 1: 40-53. 1988.
77. IWARSON S: The main five types of viral hepatitis: An alphabetical update. Scand J Infect Dis, 24: 129-135. 1992.
78. JOHNSON MA, LAWRENCE WL, ROBERTS M: *Branhamella catharralis*: a lower respiratory pathogen? J Clin Microbiol, 13: 1066. 1981.
79. JOHNSON RT: Prion disease. N Engl J Med. 326, 7: 486-487. 1992.
80. JOHNSON NW, RUSSELL JK, PONTZER CH: Superantigenos en la enfermedad humana. Investigación y Ciencia, 189: 46-54. 1992.
81. KAKLAMANI E, TRICHOPOULOS D, TZONOY A et al: Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. JAMA, 265, 15: 1974-1976. 1991.
82. KALYANARAMAN VS, SARNGADHARAN MC, ROBERT-GUROFF M et al: A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science, 218: 571-573. 1982.
83. KARCHMER A W: Approach to the patient with infection in a prosthetic device. En: GORBACH SL, BARTLETT IG, BLACKLOW NR (Eds). Infectious Diseases, págs. 1374-1384. Saunders Co, Philadelphia. 1992.
84. KASS EH, PARSONNET J: On the pathogenesis of toxic shock syndrome. Rev Infect Dis, 9S, 428-489. 1987.
85. KIDD AH, COSGROVE BP, BROWN RA, MADELEY CR: Faecal adenoviruses from Glasgow babies: studies on culture and identity. J Hyg, 88: 463-474. 1982.
86. KIEHN T: *Mycobacterium haemophilum*: A new opportunistic pathogen. Clin Microb Newsl, 14, 11: 81-84. 1992.
87. KOOLS AM: Hepatitis A, B, C, D, and E. Update on testing and treatment. Posgrad Med, 91, 3: 109-114. 1992.
88. KOTB M: Rol of superantigenos in the pathogenesis of infectious diseases and their sequelae. Curr Opin Infec Dis, 5: 364-374. 1992.
89. KOZARSKY PE, LOBEL HO, STEEFEN R: Travel medicine 1991: new frontiers. Ann Intern Med, 115: 574-575. 1991.

90. KURTZ JB, LEE TW: Astrovirus gastroenteritis: Age distribution of antibody. *Med Microbiol Immunol*, 166: 227-230. 1978.
91. LAIN ENTRALGO P (Ed): *Historia Universal de la Medicina*. Salvat Ed, Barcelona. 1975.
92. LADER BA, DARBY G: Virus drug-resistance mechanisms and consequences. *Antiviral Res*, 4: 1-42. 1984.
93. LEE HW, LEE PW, JOHNSON KM: Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 146: 645-651. 1978.
94. LO S-C: A newly identified human *Mycoplasma* disease. *Infect Dis Newsl*, 9, 10: 73-75. 1990.
95. LOHR JM, NELSON JA, OLDSTONE MBA: Is Herpes simplex virus associated with peptic ulcer disease? *J Virol*, 64: 2168-2174. 1990.
96. LÓPEZ A, ESTÍBALEZ A, BUENO J, JULIA A, ZUAZU J, MASSAGUE I: La infección en el paciente neutropénico. *Enf Infecc y Microbiol Clin*, 7 (Supl 1): 60-66. 1989.
97. LOZANO F, NOGALES MC: Infecciones graves en adictos a drogas por vía parenteral. *Enf Infecc y Microbiol Clin*, 7 (Supl 1): 41-49. 1989.
98. LUCEX D, DOLAN MJ, MOSS CW et al: Relapsing illness due to *Rochalimae henselae* in immunocompetent hosts: implication for therapy and new epidemiological associations. *Clin Infect Dis*, 14: 683-688. 1992.
99. LYERLY DM, KRWAN HC, WILKINS TD: *Clostridium difficile*: Its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev*, 1: 1-18. 1988.
100. LYNN WA: Unusual infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis*, 5: 443-446. 1992.
101. MADELEY CR: Viruses associated with acute diarrhoeae disease. En: ZUCKERMAN AJ, BANATVALA JE, PATTISON JR (Eds): *Principles and practice of Clinical Virology*, 2nd Ed, págs. 173-209. John Wiley and Sons, Chichester. 1990.
102. MAEDA K, MARKOWITZ N, HAWLEY RC, RISTIC M, COS D, MCDADE JE: Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med*, 316: 853-856. 1987.
103. MANDELL GL, GORDON DOUGLAS R, BENNETT JE (Eds): *Principles and practice of Infectious Diseases*. 3rd Ed. Section P. Acquired immunodeficiency syndrome, págs. 1029-1121. Churchill Livingstone, New York. 1990.
104. MANSON-BAHR PEC, BELL DR (Eds): *Manson's Tropical Diseases*. 19th Ed. Bailliere Tindall, Londres. 1987.
105. MARDH PA, TAYLOR-ROBINSON D: Bacterial vaginosis. *Scand J Urol Nephrol*, 18 (Suppl 86): 1-270. 1984.
106. MARTÍNEZ BELTRÁN J, LOZA E: Resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. *Enf Infecc y Microbiol Clin*, 6: 61-66. 1988.





107. MASSARI FE: The antiretroviral therapies zidovudine, dideoxyinosine, and dideoxycytidine. *Curr Opin Infect Dis*, 4: 778-784. 1991.
108. MCADAM KPW: Leprosy: a paradigm for infectious diseases. En NEU HC (Ed): *New antibacterial strategies*, págs. 217-238. Churchill Livingstone, Edimburg. 1990.
109. McCANCE DJ, GARDNER SD: Papovaviruses: Papillomaviruses and polyomaviruses. En: ZUCKERMAN AJ, BANATVALA JE, PATTISON JR (Eds): *Principles and practice of Clinical Virology*, 2nd Ed, págs. 531-560. John Wiley and Sons, Chichester, 1990.
110. McDADE J, SHEPARD C, FRASER D et al: Legionnaires' disease.: Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory diseases. *N Engl J Med*, 297: 197-199. 1977.
111. McDADE JE: Ehrlichiosis: a disease of animals and humans. *J Infect Dis*, 161: 609-617. 1990.
112. MEDORI R, TRITSCHLER HJ, LEBLANC A et al: Fatal familiar insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med*, 326, 7: 444-449. 1992.
- 113a. McNAUGHTON MR: Coronaviruses. En: ZUCKERMAN AJ, BANATVALA JE, PATTISON JR (Eds). *Principles and practice of Clinical Virology*, 2nd Ed., págs. 306-311. John Wiley and Sons, Chichester. 1990.
- 113b. METCALF D: The role of the colony-stimulating factors in the treatment of infections. En: NEU HC (Ed) *New antibacterial strategies*. Churchill Livingstone, Edimburg. 1990.
114. MEYERS JD: Infections in marrow transplant recipients. En: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS R, BENNETT JE (Eds). *Principles and practice of Infectious Diseases*. 3rd Ed, págs. 2291-2294. Churchill Livingstone, New York. 1990.
115. MIRO JM. Infecciones en los adictos a drogas por vía parenteral. En: FARRERAS-ROZMAN, *Medicina Interna*, 12.ª Ed, págs. 2478-2484. Ed. Doyma, Barcelona. 1992.
116. MONTALBÁN C, MARTÍNEZ FERNÁNDEZ R, CALLEJA JL et al: Visceral leishmaniasis (Kala-Azar) as an opportunistic infections in patients infected with the Human Immunodeficiency Virus in Spain. *Rev Infect Dis*, 11, 4: 655-660. 1989.
117. MOSS CW, HOLZER G, WALLACE PL, HOLLIS DG: Cellular fatty acid compositions of an unidentified organism and a bacterium associated with cat scratch disease. *J Clin Microbiol*, 28: 1071-1074. 1990.
118. NORWOOD SH: The prevalence and importance of nosocomial infections. En: CIVETTA JM, TAYLOR RW, KIRBY RR (Eds). *Critical Care*, págs. 757-767, Lippincott, Filadelfia. 1988.



119. ORDUÑA A, EIROS JM, RODRÍGUEZ TORRES A: Virus de la hepatitis E. *Enf Infecc y Microbiol Clin.* (En prensa).
120. ORDUÑA A, RODRÍGUEZ TORRES A: Intracellular survival mechanisms in *Brucella*. En: TUMBAY E, HILMI S y ANG O (Eds), *Brucella and brucellosis in man and animals*, págs. 39-49. Ege University Press, Izmir. 1991.
121. ORTIZ DE LEJARAZU R, REGUERA JI, COCA MC et al: Utilidad de una técnica rápida para detección de adenovirus en heces de niños. *An Esp Pediat*, 32: 233-236. 1990.
122. PARES R: Cartes sobre la Historia de la Ciencia. Promociones Publicaciones Universitarias, Barcelona. 1985.
123. PATTERSON JE, ZERVOS MJ: High level gentamicin resistance in *Enterococcus*: Microbiology, genetic, basis and epidemiology. *Rev Infect Dis*, 12: 644-652. 1990.
124. PHILLIPS MJ, BLENDIS LM, POUCELL S et al: Syncytial giant-cell hepatitis. Sporadic hepatitis with distinctive pathological features, a severe clinical course, and paramyxoviral features. *N Engl J Med*, 324: 455-460. 1991.
125. PLAGEMANN PG: Hepatitis C virus. *Arch Virol*, 120, 3-4: 165-180. 1991.
126. PRINCE DS, PETERSON DD, STEINER RM et al: Infection with *Mycobacterium avium complex* in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med*, 321: 863-868. 1989.
127. PRUSINER SB: Molecular biology of prion diseases. *Science*, 252: 1515-1522. 1991.
128. PULLEN RL (Ed): Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades transmisibles. Ed. Interamericana, México DF. 1951.
129. PUMAROLA A, RODRÍGUEZ TORRES A, GARCÍA RODRÍGUEZ JA, PIEDROLA G: *Microbiología y Parasitología Médica*, 2.ª Ed. Salvat Ed., Barcelona. 1987.
130. RAMOS MC, RODRÍGUEZ TORRES A, LEAL JA, MARTÍN GIL JF, MARTÍN GIL J: Thermolytical techniques to characterize fungal polysaccharides and bacterial lipopolysaccharides. *Biotechnol Prog*, 7: 526-533. 1991.
131. RIKIHISA Y: The Tribe *Ehrlichiae* and Ehrlichial diseases. *Clin Microbiol Rev*, 4, 3: 286-308. 1991.
132. RIVERS TM, HORSFALL FL: *Viral and rickettsial infections of man*. 3rd Ed. Lippincot Co, Philadelphia. 1959.
133. ROBINSON WS: *Hepadnaviridae* and its replication. En: FIELDS BN, KNIPE DM (Eds). *Virology*, 2nd Ed., págs. 2137-2169. Raven Press, New York. 1990.
134. RODRÍGUEZ TORRES A: *Epidemiología y ecología de la gripe A*. Sever-Cuesta, Valladolid. 1982.



135. RODRÍGUEZ TORRES A: Infecciones por espiroquetas. Aspectos actuales. Medicine (Madrid) 75: 1850-1861. 1990.
136. RODRÍGUEZ TORRES A: Infecciones por parvovirus humano B19. Enf Infec y Microbiol Clin, 10, 2: 63-66. 1992.
137. RODRÍGUEZ TORRES A, MIRANDA A, QUIÑONES PA et al: Eritema crónico migratorio por *Borrelia burgdorferi*. Med Clin (Barc), 91: 297-299. 1988.
138. RODRÍGUEZ TORRES A, ORTIZ DE LEJARAZU R: Infecciones por enterovirus. Medicine (Madrid), 76: 2975-2979. 1991.
139. ROMERO J, PICAZO JJ: Infección nosocomial por *Staphylococcus aureus*. En: PICAZO JJ, ROMERO J (Eds). Conceptos actuales en enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 1. Infección nosocomial. Ed. Doyma, Barcelona. 1992.
140. ROTH JA: Virulence mechanisms of bacterial pathogens. American Society for Microbiology, Washington. 1987.
141. ROZMAN C, BLADE J, GATELL JM (Eds): Infecciones en el paciente inmunodeprimido. Monografías clínicas en Enfermedades Infecciosas, 1. Ed. Doyma, Barcelona. 1988.
142. RUOFF KL: *Gemella*: a tale of two species (and five genera) Clin Microbiol Newsl, 12, 1-4. 1990.
143. SALAHUDDIN SZ, ABLASHI DV, MARKHAM PD et al: Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science, 234: 596-601. 1986.
144. SCHIMPF SC: Infections in the compromised host: An overview. En: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS RG, BENNETT JE (Eds). Principles and practice of Infectious Disease, 3.ª Ed, págs. 2258-2265. Churchill Livingstone, New York. 1990.
145. SEGURA F, BELLA F: Fiebre botonosa mediterránea. En: Foz A, Roy C (Eds): Patología infecciosa básica. Medicine, págs. 91-98. Idepsa, Madrid, 1989.
146. SHARP MC, ARCHARD LC, BANATVALA JE et al: A report: chronic fatigue syndrome: guidelines for research. J R Soc Med, 84: 118-121. 1991.
147. SHAW HN, COLLINS DN: *Prevotella*, a new genus to include *Bacteroides melanogenicus* and related species formerly classified in the genus *Bacteroides*. Int J Sys Bacteriol, 40: 205-208. 1990.
148. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HIGIENE Y MEDICINA PREVENTIVA HOSPITALARIAS Y GRUPO DE TRABAJO EPINCAT 1990: Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Proyecto EPINE 1990. Vila Sala Hnos, Madrid. 1990.
149. SORIANO F: Problemática de la antibioterapia y perspectivas. Rev Esp Quimioterap, 4, 51: 3-7. 1991.





150. SOTELO-ÁVILA C: *Naegleria* and *Acanthamoeba*. Free-living amebas pathogenic for man. *Perspect Pediatr Pathol*, 10, 51-58. 1987.
151. STEERE AC: Lyme disease. *N Engl J Med*, 321: 586-596. 1989.
152. STEPHEN J, PIETROWSKI RA: Bacterial toxins. American Society for Microbiology, Washington. 1983.
153. STEVENS DL, BRYANT AE, HACKETT SP: Gram-positive shock. *Curr Opin Infect Dis*, 5: 355-363. 1992.
154. STRANTON CW: AIDS-associated *Mycoplasma*. The rest of the story. *Infect Dis Newsl*, 9, 10: 75-76. 1990.
155. SUN T, TENENBAUM MJ, GREENSPAN J et al: Morphologic and clinical observations in human infection with *Babesia microti*. *J Infect Dis*, 148: 239-248. 1983.
156. THIEDEMANN N, STITZ L: Characterization of Borna disease virus (BDV) specific antigen expressed on the surface of infected cells. VIIIth International Congress of Virology, Proc P68-018, Berlin. 1990.
157. TRILLA A, WENZEL RP: Infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. Un reto para el control de infecciones. *Enf Infec y Microbiol Clin*, 9: 193-195. 1991.
158. WADELL G: Adenoviruses. En: ZUCKERMAN AJ, BANATVALA JE; PATTISON JS (Eds). Principles and practice of Clinical Virology, 2nd Ed, págs. 267-287. John Wiley and Sons, Chichester. 1990.
159. WEAR DJ, MARGILETH AM, HADFIELD TL et al: Cat-scratch disease: A bacterial infection. *Science*, 221: 1403-1405. 1983.
160. WEISSMAN C: The prion's progress. *Nature*, 349: 569-571. 1991.
161. WENZEL RP: Prevention and control of nosocomial infections. Williams and Wilkins, Baltimore. 1987.
162. WENZEL RP: Nosocomial infections. Organization for infection control. En: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS RG, BENNETT JE (Eds). Principles and practice of Infectious Diseases, 3<sup>rd</sup> Ed, págs. 2176-2180. Churchill Livingstone, New York. 1990.
163. WONG DC, PURCELL RH, STEENIVASAN MA et al: Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for non-A, non-B hepatitis virus etiology. *Lancet*, 2: 876-878. 1980.
164. WONG-STAAAL F, GALLO RC: Human T-lymphotropic retroviruses. *Nature*, 317: 395-403. 1981.
165. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Declaration of global eradication of smallpox. *Weekly Epidemiol Rec*, 55: 145-152. 1980.
166. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Cholera in 1991. *Weekly Epidemiol Rec*, 67: 253-260. 1992.



167. WORLD HEALTH ORGANIZATION: The resurgence of deadly yellow fever. EPI update 21, Geneva. 1992.
168. WYATT LS, FRENKEL N: Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. J Virol, 66, 5: 3206-3209. 1992.
169. YAMANISHI K, OKUNO T, SHIRAKI H et al: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum. Lancet, 1: 1065-1067. 1988.
170. YOSHIYAMA H, SUZUKI E, YOSHIDA T, KAJII T, YAMAMOTO N: Role of human herpesvirus 6 infection in infants with exanthema subitum. Pediatr Infect Dis, 9: 71-74. 1990.
171. YOUNG LS: Gram negative sepsis. En: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS R, BENNETT JE (Eds). Principles and practice of Infectious Diseases, 3rd Ed, págs. 611-636. Churchill Livingstone, New York. 1990.
172. YU VL: *Legionella pneumophila* (Legionnaires' disease). En: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS R, BENNETT JE (Eds). Principles and practice of Infectious Diseases. 3rd Ed, págs. 1764-1774. Churchill Livingstone, New York. 1990.
173. ZABRANSKY RJ: Proposals for changes in nomenclature. Clin Microbiol Newsl, 11, 17: 135-136. 1989.

# ÍNDICE

	Págs.
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA .....	7
INTRODUCCIÓN .....	9
EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS .....	11
PERÍODO PRECIENTÍFICO .....	11
– Las grandes enfermedades epidémicas .....	12
– Las infecciones en general .....	16
PERÍODO CIENTÍFICO .....	16
LA ERA DE LOS ANTIBIÓTICOS .....	17
EL ESCENARIO ACTUAL .....	19
LOS ACTORES .....	20
1. Resistencia microbiana a los antibióticos .....	20
2. Inmunodepresión de los pacientes .....	23
3. La infección hospitalaria .....	28
4. Enfermedades importadas .....	29
EL DISCURSO .....	30
1. Los conceptos de poder patógeno y virulencia .....	31
2. Factores que condicionan la enfermedad infecciosa actual .....	33
3. El impacto del método epidemiológico .....	35
4. Avances tecnológicos .....	35
5. Ideas sugeridas y realidades .....	37





	Págs.
NUEVOS HORIZONTES.....	39
1. El resurgir de ciertas patologías infecciosas .....	39
2. Nuevos microorganismos y nuevas enfermedades infecciosas.....	41
– Infecciones bacterianas.....	43
– Infecciones por protozoos.....	48
– Infecciones víricas.....	49
3. Nuevos conceptos patogénicos .....	58
4. Nuevas orientaciones terapéuticas .....	65
A MODO DE CONCLUSIÓN .....	67
BIBLIOGRAFÍA.....	69



