

HUMANITAS

HUMANIDADES MEDICAS

TEMA
DEL MES
ON-LINE

EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

Prof. Evelio J. Perea



Director: Prof. Mario Foz

N.º 2, Abril de 2006
ISSN: 1886-1601

HUMANITAS

HUMANIDADES MEDICAS

TEMA
DEL MES
ON-LINE

N.º 2, Abril de 2006

Director

Prof. Mario Foz Sala

Catedrático de Medicina. Profesor Emérito de la Universidad Autónoma de Barcelona

Consejo Asesor

Dr. Francesc Abel i Fabre

Director del Instituto Borja de Bioética (Barcelona)

Prof. Carlos Ballús Pascual

Catedrático de Psiquiatría. Profesor Emérito de la Universidad de Barcelona

Prof. Ramón Bayés Sopena

Catedrático de Psicología. Profesor Emérito de la Universidad Autónoma de Barcelona

Prof. Josep Egozcue Cuixart (†)

Catedrático de Biología Celular. Universidad Autónoma de Barcelona

Prof. Sergio Erill Sáez

Catedrático de Farmacología. Director de la Fundación Dr. Antonio Esteve. Barcelona

Dr. Francisco Ferrer Rusalleda

Médico internista y digestólogo. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Cruz Roja de Barcelona. Miembro de la Junta de Govern del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona

Dr. Pere Gascón

Director del Servicio de Oncología Médica y Coordinador Científico del Instituto Clínico de Enfermedades Hemato-Oncológicas del Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Albert Jovell

Médico. Director General de la Fundación Biblioteca Josep Laporte. Barcelona. Presidente del Foro Español de Pacientes

Prof. Abel Mariné

Catedrático de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona

Prof. Jaume Puig-Junoy

Catedrático en el Departamento de Economía y Empresa de la Universidad Pompeu i Fabra. Miembro del Centre de Recerca en Ecomia i Salut de la Universitat Pompeu i Fabra de Barcelona

Prof. Ramón Pujol Farriols

Experto en Educación Médica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Prof. Celestino Rey-Joly Barroso

Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Hospital General Universitario Germans Triás i Pujol. Badalona

Prof. Oriol Romaní Alfonso

Departament d'Antropologia, Filosofia i Treball Social. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona

Prof. Carmen Tomás-Valiente Lanuza

Profesora Titular de Derecho Penal. Facultad de Derecho de la Universidad de Valencia

COMENTARIO EDITORIAL

Prof. Sergio Erill

En su magnífico artículo, el Profesor Perea nos habla de la situación actual de las enfermedades infecciosas, de los factores que influyen en el aumento de las mismas, de las reacciones de las autoridades sanitarias y también, entre otras muchas cosas más, de la sorpresa de algunos ante la constatación de que las epidemias no son sólo accidentes del pasado, sino también amenazas de un presente muy real. Esta reacción ciudadana, que como bien recuerda el autor alcanza incluso a personas bien informadas, lleva a pensar en cuáles pudieron ser las emociones y temores ante las epidemias de un pasado y a preguntarse hasta qué punto es posible encontrar en escritos filosóficos o divulgativos, o incluso en la literatura de ficción, de otras épocas datos que arrojen alguna luz sobre cómo se vivieron aquellas catástrofes.

No hay que buscar mucho para encontrar en los escritos fundacionales de muchas religiones amplias referencias a la naturaleza de castigo divino de las epidemias, y para descubrir cómo rituales y sentimientos de culpa inexorablemente se asocian a esta interpretación. Esta referencia a un ente causal poderoso parece pervivir, de un modo u otro, a

lo largo de los tiempos y en el momento actual, en el que la información sin filtro se difunde casi a la velocidad de la luz, no es difícil encontrar, por ejemplo, abundancia de opiniones, noticias y argumentos más o menos descabellados a favor de la teoría de la fabricación en el laboratorio del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como obra de una deidad menor y, desde luego, terrenal, o simplemente rechazando la naturaleza contagiosa de la enfermedad, adoptando la tradicional actitud de negar lo que se teme.

La literatura de ficción, que a lo largo de siglos se ha revelado un instrumento de primer orden para explorar los aspectos más recónditos de la naturaleza humana, encuentra en los relatos centrados en epidemias un campo extraordinariamente fértil. A este respecto vienen a la mente revisiones como la que realizaron René y Jean Dubos en "The White Plague: Tuberculosis. Man and Society", sobre los aspectos sociales, literarios y científicos de la tuberculosis en el siglo XIX. No obstante, como ha escrito Ana Pastor en un magnífico ensayo sobre un cuento de Marcel Schwob, las epidemias han estado presentes en la literatura

desde las desconocidas fiebres con las que el dios Apolo castigara al campamento aqueo al principio de la Iliada.

Atendiendo sólo a la literatura más reciente, y este término abarca aquí desde el siglo XIX hasta nuestros días, podemos encontrar relatos en los que la negación de lo que es obvio (la naturaleza contagiosa de la tuberculosis para los campesinos de Mallorca) se impone por parte de las mentes educadas (George Sand) o análisis de la reacción del ser humano en una sociedad decadente obsesionada con la enfermedad en su huida de la responsabilidad individual, como nos retrata Thomas Mann en su "Montaña mágica".

Curiosamente, si tuviera que elegir un texto en el que la reacción emocional ante una epidemia moderna se presenta de una manera particularmente incisiva, escogería "The Quiet American", una novela de Graham Greene que no tiene nada que ver con las epidemias, pero en la que la angustia de un padre ante una posible poliomielitis de su hijo refleja a la perfección lo que supuso esta enfermedad en los países desarrollados a mediados del siglo XX, y nos recuerda cuán pronto ha sido olvidada, al ser vencida por una vacuna eficaz.

Una atención, siquiera somera, a lo mucho que se ha escrito sobre las epidemias y a lo que cabe aprender de estos textos no puede ignorar la que fue una obra maestra en la forma de contemplar las epidemias como revulsivo moral. En "La Peste", Albert Camus trata de la respuesta colectiva a una epidemia en el siglo XX y a través de las reacciones de los diversos personajes nos habla de la libertad, del amor y de la muerte, de las bases del sentimiento religioso y de la interacción entre los aspectos biológicos, psicológicos y sociales de nuestras vidas. Quizás el mensaje de Camus, de que vale la pena empeñarse en la lucha aunque resulte difícil ver el resultado de nuestro esfuerzo, sea el mejor final para esta corta reflexión. Al leer el texto del Profesor Perea y sus referencias a las enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes tomamos conciencia, como el personaje de La Peste, de que las epidemias acechan siempre y de que, un día u otro, pueden aparecer y trastornar nuestras vidas. Ello nos obliga tanto a perseverar en el conocimiento médico como a responder con la dignidad y empatía que nos otorga nuestra condición humana.



Prof. Evelio J. Perea Pérez

CURRICULUM VITAE

- Médico Especialista en Microbiología y Parasitología.
 - Profesor Catedrático de Universidad.
- Director del Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

EXPERIENCIA UNIVERSITARIA

- Profesor Adjunto. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid (1972-75).
 - Catedrático de Microbiología. Universidad de Sevilla (1975-).
- Director de la Escuela de Estomatología. Universidad de Sevilla (1979-81).
 - Vicerrector de Investigación. Universidad de Sevilla (1981-84).
- Director del Departamento de Microbiología. Universidad de Sevilla (1993-2003).

EXPERIENCIA PROFESIONAL

- Jefe de Sección de Microbiología. Centro Nacional de Especialidades Médicas de la Seguridad Social. Clínica Puerta de Hierro. Madrid (1971-75).
 - Científico Visitante de la Clínica Mayo. Rochester, Minnesota (1976 y 1979).
- Presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Microbiología. Ministerios de Educación y Ciencia y Sanidad (1978-).
- Experto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Enfermedades de Transmisión Sexual (1990).

SOCIEDADES

- Miembro de la American Society for Microbiology. USA (1972-).
- Presidente de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (1982-85).
 - Presidente (1990-93) y Secretario (1984-1989) de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
- Presidente de la International Society for Sexually Transmitted Diseases Research (1996-97).

REVISTAS

- Director de la revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (1987-92).
- Editor de la revista European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (1990-97).
 - Miembro del Comité Editorial de Clinical Microbiology and Infection (1995-).
 - Director científico del portal de formación continuada "dentisnet.com" (2001-).

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- Subvencionados por el FISSS (Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social): 15 proyectos.
- Subvencionados por la CAICYT (Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica) y DGICYT (Dirección General de Investigación Científica y Técnica): 7 proyectos.
- Consejería de Educación de la Junta de Andalucía. Responsable del Grupo de Investigación Mecanismos de defensa (1989-).

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN

- Primer Premio Nacional de Investigación del Instituto Nacional de la Salud (1978).
 - Primer Premio de Investigación Ciudad de Sevilla (1984).
- Premio Nacional "El Médico" (1991) concedido al mejor Programa de Formación Continuada para Médicos.
 - Premio Fundación Instituto Roussel sobre Investigación en Enfermedades Infecciosas (1994).
- Premio Amadeo Foz de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (1995).

LIBROS

- Ha publicado siete libros.

EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?



SUMARIO

Hasta el siglo XX las enfermedades infecciosas han influido decisivamente en la historia de la humanidad controlando el crecimiento de la población. Periódicamente, las epidemias han assolado los países y aterrorizado a las poblaciones.

Gracias a la mejoría de las condiciones de vida, el desarrollo de vacunas y los antimicrobianos, la humanidad ha alcanzado un bienestar y un desarrollo económico que conducen a una mejora en el nivel de vida y a una prolongación de ésta. Mientras que las infecciones bacterianas se han controlado y el riesgo actual de sufrir una pandemia de cólera o de peste ha desaparecido, las infecciones producidas por virus siguen presentando un riesgo real y permanente. Dentro de estas últimas, sólo se han controlado algunas como la viruela, la polio y el sarampión, pero las de transmisión respiratoria, como la gripe y toda una serie de ellas como el SARS, siguen fuera de todo posible control debido esencialmente a sus reservorios animales y a su capacidad de mutación, que produce cambios continuos en su composición antigénica y consecuentemente la imposibilidad de conseguir una vacuna eficaz. Igualmente, los virus que tienen como reservorio la naturaleza y se transmiten por mosquitos se encuentran fuera de todo control, como es el caso del dengue o de la encefalitis por el virus de West Nile.

Se analizan igualmente las razones de por qué siguen apareciendo infecciones emergentes o por qué otras, reemergentes, vuelven a mantenerse entre nosotros, como es el caso de la tuberculosis.

Por último, analizamos el riesgo que supone el bioterrorismo y cuál de sus posibles agentes represente un peligro real para la población.

EPIDEMICS: A BACK AND FORTH HISTORY?



SUMMARY

Until the 20th Century, infectious diseases played a major part in the history of Mankind by controlling population growth. Epidemics periodically devastated countries and decimated populations.

An improvement in living conditions, coupled with the development of vaccines and antimicrobials, have led to a higher level of wellbeing and greater economic development and, therefore, longer life expectancy. While bacterial infections have been controlled and the risk of cholera or plague pandemics has disappeared, viral infections still present a real and permanent threat. Only a handful of viral infections, such as small pox, polio or measles, have been controlled to date. Most of them are still out of control due mainly to their animal reservoirs and their ability to mutate, which produces continuous changes in their antigenic composition, rendering the possibility of developing an effective vaccine unattainable. Also included in this category are those viruses that use Nature as their reservoir, such as those transmitted by mosquitoes - dengue or encephalitis caused by the West Nile virus.

Another aspect covered in this paper is the appearance of emerging infections or the re-appearance, and prevalence, of infections such as tuberculosis.

Finally, the risks of bioterrorism will be analysed, along with the agents that could represent a real danger for the population.



EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

PROF. EVELIO J. PEREA

INTRODUCCIÓN

Durante toda la historia de la humanidad y hasta mediados del siglo XX, las enfermedades infecciosas (EI) han constituido el factor que ha controlado el crecimiento de la población mundial. Esta acción la han ejercido con una presencia constante y regular a través de unas EI que constituyen las endemias o bien con aumentos inesperados del número de personas infectadas, o epidemias.

Actualmente existe una gran atención social y de los medios de comunicación sobre las enfermedades infecciosas, especialmente cuando suponen la aparición de nuevas enfermedades, como fue en su día el SIDA y actualmente lo vivimos con la gripe aviar.

De la misma forma son noticia la reaparición de viejas enfermedades como la tuberculosis, o aspectos más novedosos de las infecciones como son las infecciones hospitalarias, la selección de bacterias multirresistentes o recientemente el bioterrorismo. Buena prueba de este interés general por las enfermedades infecciosas lo constituyen las directivas de la Organización Mundial de la Salud sobre estos problemas y la reciente decisión del Parlamento Europeo de crear el European Centre for Disease Prevention and Control, que de forma similar a los Centers for Disease Control (CDC) de Estados Unidos, trata de ser la institución que desarrolle la política europea respecto a la prevención, control e investigación de las infecciones que hoy nos afectan.

Es muy frecuente encontrar personas que nos preguntan: ¿pero el problema de las EI no estaba ya resuelto? ¿Es que los antibióticos y las vacunas no habían controlado definitiva-

mente el riesgo que suponían las infecciones? Realmente no es extraño que la población muestre esta actitud de desconcierto ante los riesgos que continuamente sufrimos de aparición de nuevas infecciones y/o el resurgir de enfermedades que veíamos ya resueltas. Esta misma actitud de creer que los antibióticos habían sido la solución definitiva para las EI es la que tuvieron muchos médicos en los años 70 del pasado siglo, incluso altas autoridades sanitarias, como el General Surgeon de los Estados Unidos. La realidad hizo desaparecer pronto este optimismo reinante a fines del siglo XX.

SITUACIÓN ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Aunque nuestra esperanza de vida es cada vez mayor y mejor la calidad de la misma, las previsiones de la OMS para este siglo que acabamos de inaugurar siguen estableciendo dos grandes problemas, las *enfermedades infecciosas*, que seguirán constituyendo un frente de lucha permanente, y las *enfermedades crónicas* no transmisibles: enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y enfermedades cardiovasculares (tabla 1).

De los 6.500 millones de personas que habitamos en el mundo actualmente, casi la mitad, unos 3.000 millones, viven en condiciones de pobreza extrema. Las EI afectan de una manera especial a esta población pobre; así, de los 12 millones de muertes atribuibles a causas infecciosas, el 95% se producen en estas poblaciones que viven en la pobreza, donde la falta de recursos económicos determina unos estándares de higiene inexistentes, una falta de políticas de



EVELIO J. PEREA - EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

TABLA 1. CARGA GLOBAL DE ENFERMEDAD

Enfermedades infecciosas	30 %
Respiratorias	6,1 %
VIH	5,8 %
Diarrea	4,1 %
Enfermedades no transmisibles	46,7 %
Neuropsiquiátricas	12,9 %
Cardiovasculares	9,9 %
Cáncer	5,1 %
Traumatismos	12,2 %
Enfermedades perinatales y maternas	11 %

prevención y unos recursos humanos y técnicos insuficientes para los problemas que padecen.

Porque, en realidad, ¿cuáles han sido las causas determinantes de que durante el pasado siglo se creyeran controladas las EI? Esencialmente tres motivos:

Los cambios ecológicos provocados por el desarrollo económico y social y en resumidas cuentas el aumento del nivel de vida y la mejora de los hábitos higiénicos al disponerse de un suministro de agua controlada.

El desarrollo de vacunas seguras y eficaces que han conseguido la erradicación de algunas EI como la viruela y posiblemente pronto la poliomielitis, la rubéola y el sarampión.

En menor medida el descubrimiento de los antimicrobianos en particular y en general el progreso de la medicina.

Actualmente podemos afirmar que las infecciones bacterianas pueden controlarse y no existe un riesgo real de volver a padecer epidemias de cólera o peste, gracias a la mejora de las condiciones de vida, las vacunas y los antibióticos. Sin embargo, las infecciones causadas por virus, especialmente los de transmisión respiratoria (gripe, SARS, metaneumovirus), constituyen una amenaza permanente (tabla 2), esencialmente porque es difícil cortar sus mecanismos de transmisión persona-persona, porque carecemos de fármacos antivirales eficaces y porque no disponemos aún de vacunas que puedan prevenir su infección. Este progreso incesante hacia la prolongación de la vida y la disminución de la enfermedad en el mundo desarrollado se ve amenazado constantemente por el riesgo de nuevas epidemias, que si bien en su mayoría no llegan a producirse, otras como el SIDA son una dolorosa realidad que aún no se ha controlado.

¿Por qué razón se producen estas posibles amenazas de recrudescimiento de las EI? Los principales factores están resumidos en la tabla 3.

Pero en el mundo subdesarrollado, donde no se han producido estos cambios, las EI siguen siendo la primera causa de muerte y enferme-

TABLA 2. Nuevos virus encontrados en los últimos 10 años

Año	Virus	Enfermedad
1993	Virus sin nombre	Síndrome pulmonar por Hantavirus
1994	Virus Sabia	Fiebre hemorrágica brasileña
1994	Virus Hendra	Encefalitis transmitida de caballos a humanos
1995	Herpesvirus 8 humano (HHV-8)	Asociado a sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA
1996	Agente de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Enfermedad neurológica progresiva degenerativa
1997	Cepa H ₅ N ₁ de la gripe aviar humanos	Gripe grave, a menudo fatal, transmitida de los pollos a los humanos
1999	Virus Nipah	Encefalitis transmitida de los cerdos a los humanos
2001	Metaneumovirus humano	Infecciones respiratorias agudas
2003	Coronavirus asociado a SARS	Síndrome respiratorio agudo grave



TABLA 3. Factores que influyen en el aumento de las enfermedades infecciosas

Cambios demográficos y de costumbres
Cambios tecnológicos
Cambios medioambientales
Aumento de los viajes, la inmigración y la globalización
Ausencia de medidas adecuadas de prevención
Reducción de los programas de vacunación
Capacidad de adaptación bacteriana y de virulencia

dad. Su morbilidad es tan enorme y el número de casos tan elevado que sólo nos referimos a este problema con las cifras de muertes.

En la actualidad y en los países desarrollados, el riesgo de aparición de epidemias causadas por bacterias, como son el cólera o la peste, es mínimo y de producirse tendrían un carácter muy limitado geográficamente.

CONCEPTOS BÁSICOS EN EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EI

Las EI son en realidad una relación ecológica del ser humano con los microorganismos que le causan la enfermedad, y que viven permanente o transitoriamente dentro de nosotros produciendo una *infección endógena* o bien viven en el exterior *-infección exógena-* y nos llegan tanto de forma directa como indirecta por medio de vectores (mosquitos, piojos, pulgas, etc.). El *reservorio* en el que viven de forma permanente puede ser el medio ambiente, los animales o el ser humano (tabla 4).

El mecanismo de transmisión es aquel que permite al agente infeccioso diseminarse a partir del reservorio a otra persona.

Como podemos deducir, es más difícil controlar aquellas infecciones cuyo reservorio está en la naturaleza: así el paludismo sólo se controló en España cuando en los años 40 se desecaron las zonas húmedas donde vivían los mosquitos transmisores y se trataron las personas infectadas. La actual alarma causada por el virus de la gripe H₅N₁ se produce por el carácter impredecible

que tiene su transmisión al hombre, pues su reservorio son las aves salvajes.

En la figura 1 pretendemos representar las relaciones ecológicas que se dan en la aparición y mantenimiento de las EI.

Epidemia. Una de sus definiciones más simples es la de: "Ocurriencia de casos de una enfermedad en un número que claramente excede a lo esperado".

Endemia. Es la presencia continuada de una enfermedad en la población.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN RESPIRATORIA

Las infecciones respiratorias agudas siguen siendo la primera causa de muerte por infecciones en el mundo. Estas muertes son especialmente importantes en dos grupos: niños pequeños y personas mayores de 65 años. Entre los diversos procesos que se engloban dentro de las infecciones respiratorias son especialmente importantes las neumonías y la gripe (influenza).

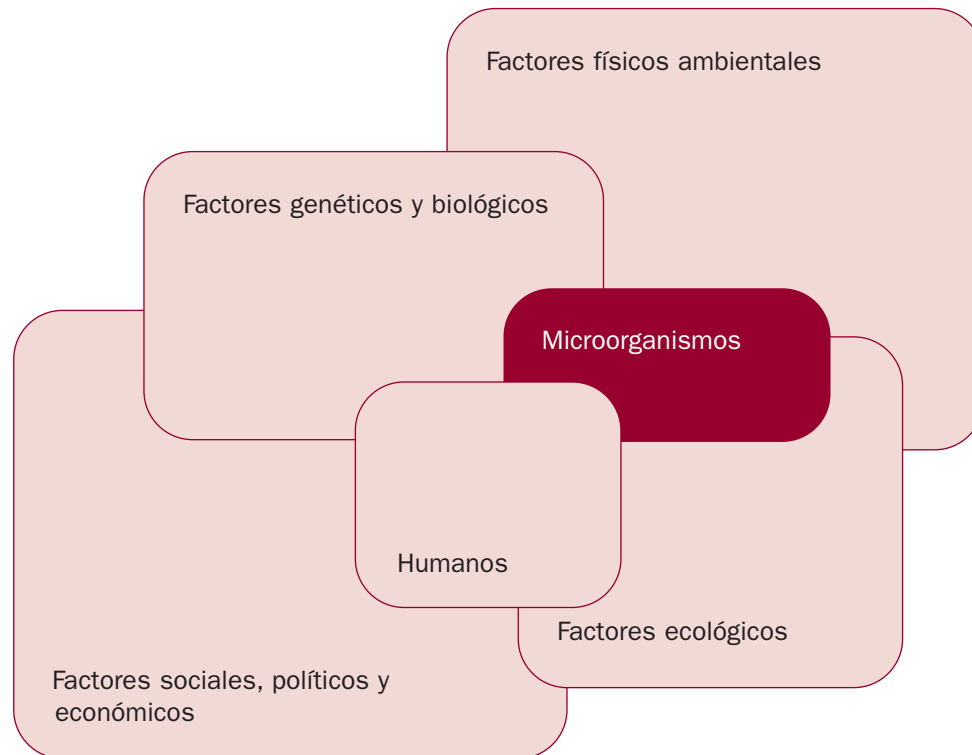
Dentro de los patógenos respiratorios se encuentran el neumococo, como bacteria especialmente protagonista, y los virus respiratorio sincitial, adenovirus e influenza.

La facilidad de la transmisión respiratoria determina que estas infecciones respiratorias continúen siendo las más frecuentes, a cuyas etiologías ya conocidas se siguen incorporando nuevas especies de virus como el coronavirus,

TABLA 4. Ejemplos de distintos modos de transmisión de las enfermedades infecciosas

Transmisión directa persona-	
persona	
Mucosa	Enfermedades de transmisión sexual (sífilis, gonococia, herpes)
Transplacentaria	Toxoplasmosis
Sangre y hemoderivados	Hepatitis B, sida
Tos, estornudos	Gripe, tuberculosis
Transmisión indirecta	
Agua	Hepatitis A, vibrión del cólera
Alimentos	<i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Vectores	Paludismo (mosquito), peste (pulga)
Aérea	Varicela, sarampión

FIGURA 1. El Modelo de Convergencia. La interacción microorganismo-huésped esta influida por los dominios entrecruzados de los determinantes de la emergencia de infección: factores genéticos y biológicos, factores físicos ambientales, factores ecológicos y factores sociales, políticos y económicos. (Tomado de Smolinski et al. *Microbial Threats to health: emergence, detection, and response*. Washington: National Academy Press, 2003).



productor del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), y los nuevos virus de la gripe (virus influenzae H₅N₁) y el metaneumovirus humano (HMPV).

Metaneumovirus humano (HMPV)

En Holanda se identificaron una serie de infecciones respiratorias en niños hospitalizados producidas por este virus perteneciente a la familia de los paramixovirus. Posteriormente se han identificado brotes de infección respiratoria en prácticamente todo el mundo, considerándose actualmente que la mayoría de las personas se infectan, de manera que este virus causa hasta el 10% de las infecciones respiratorias

que afectan especialmente a los niños y alcanzan una gravedad considerable en personas con factores predisponentes.

Epidemia del SARS

A principios del año 2003 se produjo un brote epidémico explosivo de un síndrome respiratorio agudo (SARS) en personas que habían estado en Hong Kong y específicamente habían visitado un determinado hotel. Posteriormente se conoció que los primeros casos de esta enfermedad se habían presentado en China a finales de 2002 en la región adyacente a Hong Kong.

La epidemia se caracterizó por su rápida transmisión a los convivientes de los enfermos



EVELIO J. PEREA - EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

y al personal sanitario que los atendió (del 20 al 43% de los casos) y por su elevada mortalidad, que llegó al 17% de los enfermos (tabla 5).

Aunque inicialmente se consideró entre los posibles agentes causales un virus de la gripe o metaneumovirus, finalmente se identificó como responsable a un coronavirus desconocido hasta entonces.

Debido a la facilidad actual de los viajes aéreos, esta epidemia se transmitió en seis meses desde el hotel, foco de los primeros enfermos, a más de 30 países, identificándose más de 8.000 casos en todo el Extremo Oriente, Canadá, Estados Unidos, etc. La mortalidad se asoció a edad avanzada (80% en los pacientes mayores de 60 años) y patología cardíaca o respiratoria previa o diabetes.

Esta epidemia presentó unas características especiales. Por ejemplo, prácticamente no afectó a niños, muchos de los casos se produjeron en personal sanitario que trató a los pacientes, pero la transmisión persona-persona no siempre se produjo, al punto que era necesaria una carga viral muy elevada y un contacto muy directo para causar la infección.

Finalmente se confirmó que este coronavirus no había afectado previamente al ser humano y que su origen se localizó en animales exóticos que se venden vivos para consumo humano en los mercados de China. Los vendedores tenían anticuerpos frente a este coronavirus.

La epidemia se controló esencialmente aplicando medidas de aislamiento estricto de los

enfermos y medidas de protección del personal sanitario. No hubo tiempo para estudiar qué tratamiento con antivirales podía ser eficaz ni se ha desarrollado una vacuna frente al coronavirus.

Esta epidemia puede lógicamente producirse de nuevo en el futuro y aparecer en cualquier lugar del planeta y, gracias a los medios de comunicación actuales, se puede difundir a todos los países de una forma inmediata; una persona puede infectarse en un país y presentar los primeros síntomas en otro a miles de kilómetros de distancia.

Virus Hendra y Nipah

Son otros dos ejemplos de zoonosis víricas que ocasionalmente pueden afectar al ser humano. El virus Hendra produjo un primer brote epidémico en Australia en 1994. Este brote afectó a 13 caballos y a su cuidador. Todos murieron por un cuadro de infección respiratoria aguda. La infección, producida por un paramixovirus, ocasionó otra serie de brotes epidémicos en el norte de Australia que afectó también a equinos y humanos. Se encontró que el reservorio del virus era el murciélago de la fruta, que sufre la infección de una forma asintomática. Afortunadamente, aún no se ha descrito la transmisión interhumana. Los caballos eliminan el virus por las vías respiratorias y la orina.

TABLA 5. Mortalidad por SARS en 2002 y 2003 en países del Sudeste de Asia

Casos	Casos	Porcentaje casos personal sanitario	Muertes
China	5327	19%	349 (7)
Hong Kong	1755	22%	299 (17)
Taiwan	346	20%	37 (11)
Canadá	251	43%	43 (17)
Singapur	238	41%	33 (14)
Otros	182	25%	13 (7)
Total	8096	21%	774 (10)

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Datos hasta septiembre 26 de 2003.



Otro brote similar se registró en Singapur y Malasia por otro paramixovirus, el Nipah, en 1999. Este virus afecta habitualmente a los cerdos, produciéndoles una infección respiratoria de baja mortalidad. Si embargo, en los seres humanos produce una infección neurológica que llega al coma con una altísima mortalidad (de las 2.651 personas infectadas murieron 1.050 (40%).

La epidemia se controló inmovilizando el comercio de los cerdos y sacrificando más de un millón de ellos, lo que conllevó unas elevadísimas pérdidas económicas. El reservorio de este virus también es un murciélago.

Estas epidemias, hasta ahora limitadas, abren nuevas posibilidades de infecciones humanas que se pueden originar en otros muchos países, pues se han encontrado murciélagos infectados por este virus en otros lugares del sudeste asiático como Bangla Desh y Camboya.

EPIDEMIAS TRANSMITIDAS POR VECTORES Y ZONOSIS

La mayoría de las infecciones emergentes que se han identificado en los últimos años han sido zoonosis. Estas EI, con reservorio animal y mecanismo de transmisión a través de vectores, son muy difíciles de controlar y en los últimos años asistimos a la expansión, aparentemente imparable, de la encefalitis (del Oeste del Nilo), el dengue y la enfermedad del Valle del Rift. Las razones inmediatas de esta expansión las encontramos en los cambios ecológicos y del medio ambiente, el comercio internacional, los viajes y todo lo que supone la globalización, que desempeñan un papel fundamental en la persistencia y emergencia de estas infecciones.

Virus West Nile

Constituye un ejemplo de cómo una infección transmitida por un mosquito llega a extenderse por tres continentes en el término de tres o cua-

tro años, estableciéndose endémicamente en estos nuevos territorios.

Esta enfermedad está causada por un flavivirus aislado por primera vez en Uganda en 1937 y que se mantiene en la naturaleza en un ciclo de transmisión mosquito-ave-mosquito (fig. 2). Inicialmente se identificó como vector al género *Culex*, pero posteriormente se ha ampliado a numerosos géneros de mosquitos, lo que facilita su transmisión. Como reservorio se han identificado más de 160 especies de aves.

La mayoría de las infecciones en humanos son asintomáticas, pero ocasionalmente produce una encefalitis que puede ser mortal, especialmente en los ancianos.

El primer brote identificado fuera de África se produjo en la ciudad de Nueva York en 1999; ocasionó numerosos casos de afectación neurológica y siete de los pacientes murieron. En los tres años siguientes se registraron brotes epidémicos en Rusia, Rumanía, Canadá y se extendió por gran parte de los Estados Unidos (figs. 3 y 4) pasando a identificarse en el año 2003 9.800 enfermos con 260 muertos y con un 30% de personas infectadas en Estados Unidos. Dado que se considera que sólo un 1% de los infectados desarrolla una afectación neurológica grave, en realidad se debieron infectar unas 300.000 personas.

Dengue

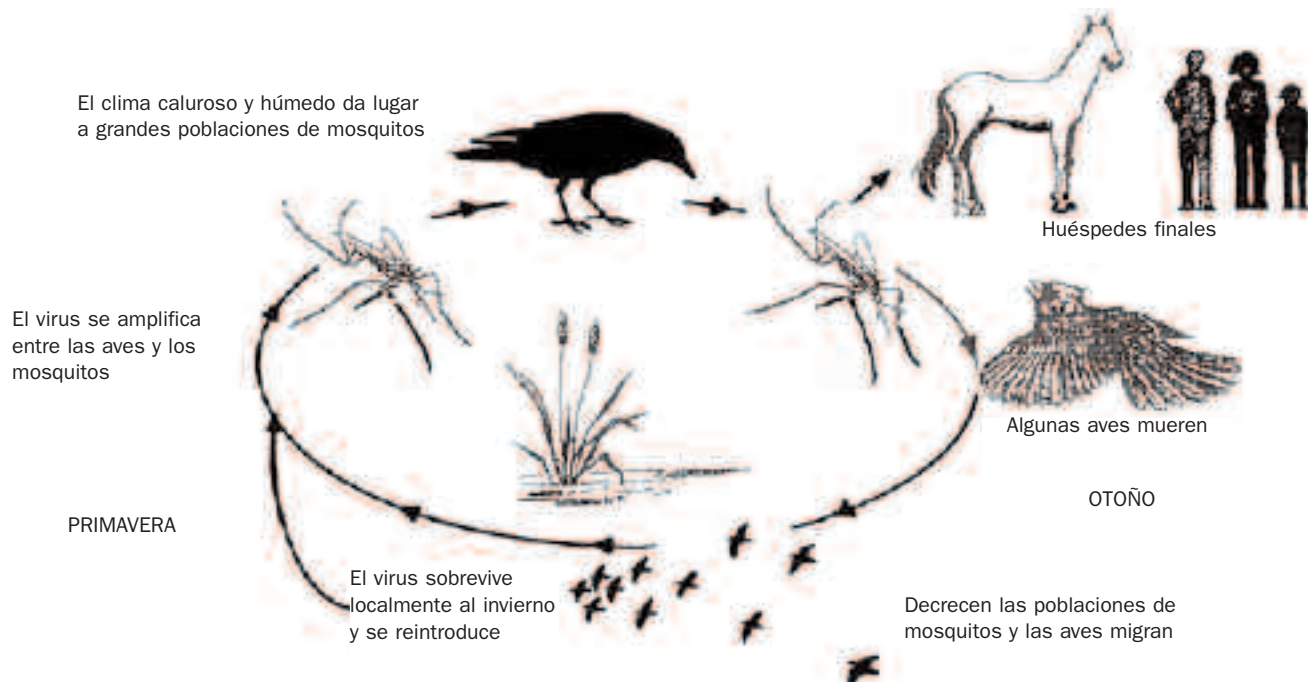
Es la infección vírica más importante de las transmitidas por mosquitos. Se considera que 2.500 millones de personas viven en áreas geográficas donde existe riesgo de epidemia de dengue. Estas zonas se sitúan en África, América Central y del Sur, Oriente Medio y Sudeste Asiático. Desde 1980 se ha ido incrementando la incidencia de esta infección, y actualmente se considera que se producen 50 millones de nuevas infecciones al año.

Está producida por otro flavivirus del que existen cuatro serotipos diferentes antigénicamente y que no producen una inmunidad cruzada, por lo que existe posibilidad de reinfección.



EVELIO J. PEREA - EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

FIGURA 2. Ciclo epidemiológico de la infección por el virus West Nile.



Se transmite por mosquitos de la especie *Aedes aegypti*; son mosquitos peridomésticos que pican durante el día (fig. 5). Estos mosquitos se han difundido en el último siglo a todos los continentes. El reservorio de la infección es el ser humano, aunque también existe un ciclo salvaje en el que el reservorio son monos. La infección produce desde un cuadro febril inespecífico a una enfermedad hemorrágica mortal.

La primera gran pandemia se registró en todo el Sudeste Asiático durante y después de la 2ª. Guerra Mundial. Desde entonces se ha expandido especialmente en América. Como consecuencia de la campaña de control de la fiebre amarilla, también transmitida por el mosquito *Aedes*, y desarrollada de 1950 a 1960, se consiguió erradicar el mosquito de gran parte de América Central; sin embargo, la relajación de estas medidas ha determinado que actualmente el mosquito, y consecuentemente el dengue, se haya extendido por la práctica totalidad de América del Sur (fig. 6). No debemos olvidar

que gran parte de estas zonas son destinos habituales de los turistas españoles, por lo que deberíamos familiarizarnos con esta patología para la que no existe un tratamiento específico. Recientemente se ha desarrollado una vacuna atenuada cuya eficacia no es elevada.

El lector se preguntará cómo y por qué se extiende ahora de una manera tan rápida el hábitat de los mosquitos tanto *Culex* como *Aedes*, vectores de arbovirus.

Existe un modo rápido de transmisión y es en los aviones; una aeronave puede albergarlos en su interior y en horas transportarlos a otro continente. Así, el paludismo denominado “de los aeropuertos” está producido por estos mosquitos que, procedentes de áreas endémicas, pican a personas en las zonas aeroportuarias de los países de destino de los vuelos.

Una forma más lenta de transporte lo constituyen los contenedores que se cierran en el país de origen con los mosquitos correspondientes, no tienen una hermeticidad total y sufren filtra-



EVELIO J. PEREA - EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

FIGURA 3 y 4. Infección por el virus West Nile en Estados Unidos. Casos registrados en 1999-2001 y en 2005. Nótese el incremento de casos y difusión de la infección.

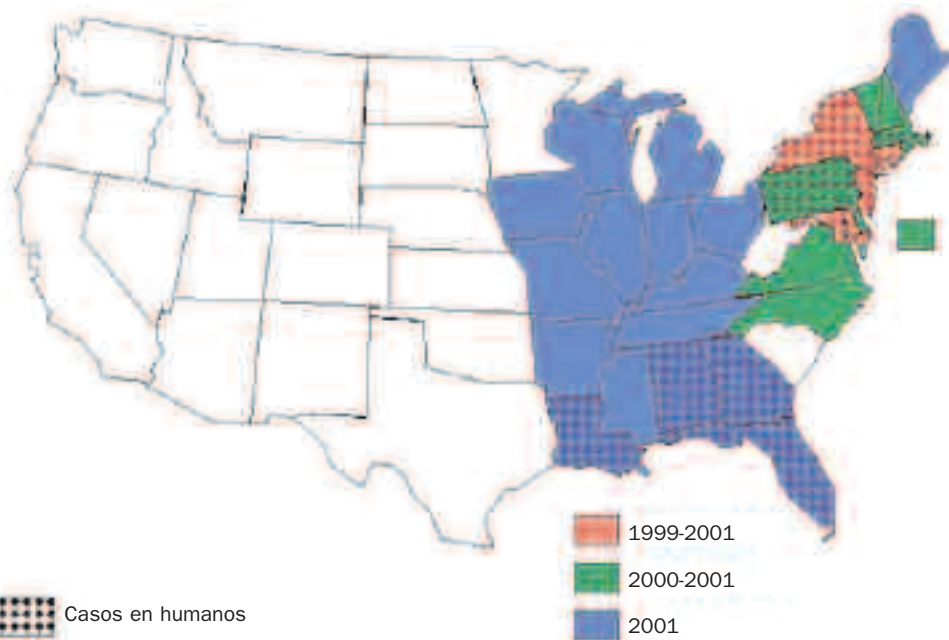


FIGURA 3.

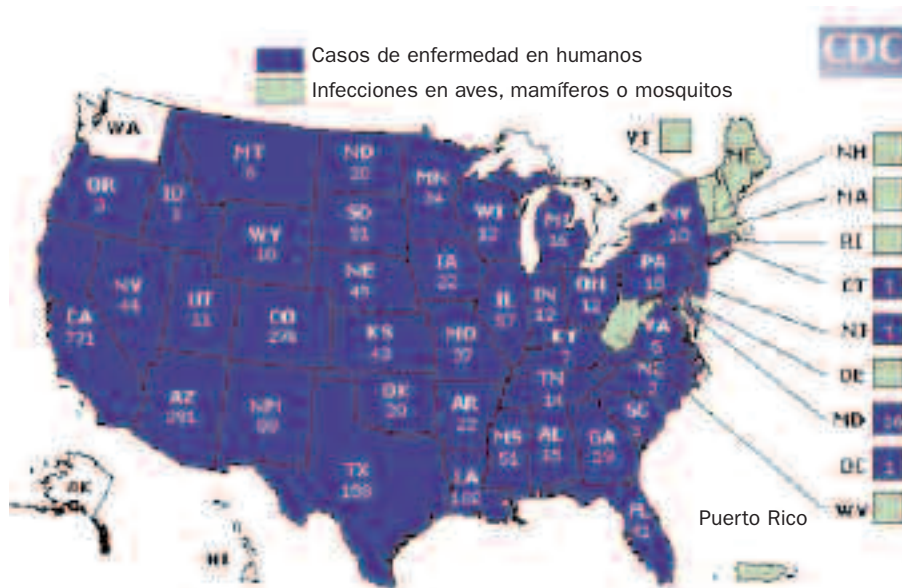
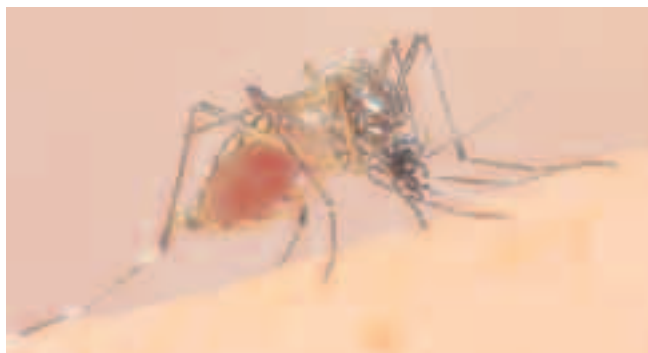


FIGURA 4.



EVELIO J. PEREA - EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

FIGURA 5. Mosquito *Aedes aegypti* picando a un ser humano.



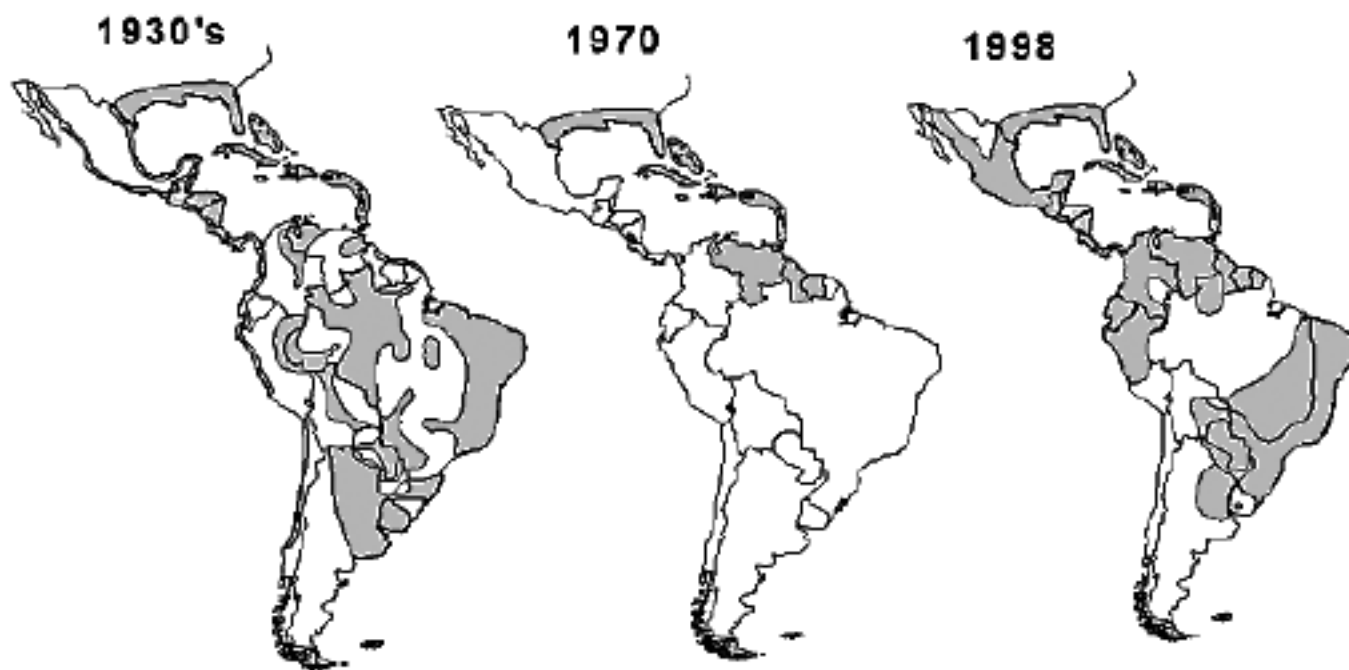
ciones del agua de lluvia, lo que permite al mosquito multiplicarse ya durante el mismo viaje en el barco y aparecer en la ciudad de destino del transporte.

Para la difusión a zonas próximas, el transporte del mosquito se produce por medio del comercio de neumáticos usados. El neumático, en cualquier posición, ofrece áreas en las que se recoge el agua de lluvia, frecuente en países tropicales, y en la que se multiplica el mosquito. Igualmente, la moderna civilización utiliza numerosos contenedores de plástico y aluminio que en los países subdesarrollados con frecuencia se abandonan en la naturaleza y ofrecen a los mosquitos oportunidades de multiplicarse. De estas formas los vectores extienden su hábitat a nuevas zonas.

Febres hemorrágicas virales (FHV)

Bajo este término se comprenden una serie de infecciones por virus de diferentes familias, que son transmitidos a los seres humanos por vectores artrópodos, especialmente mosquitos y

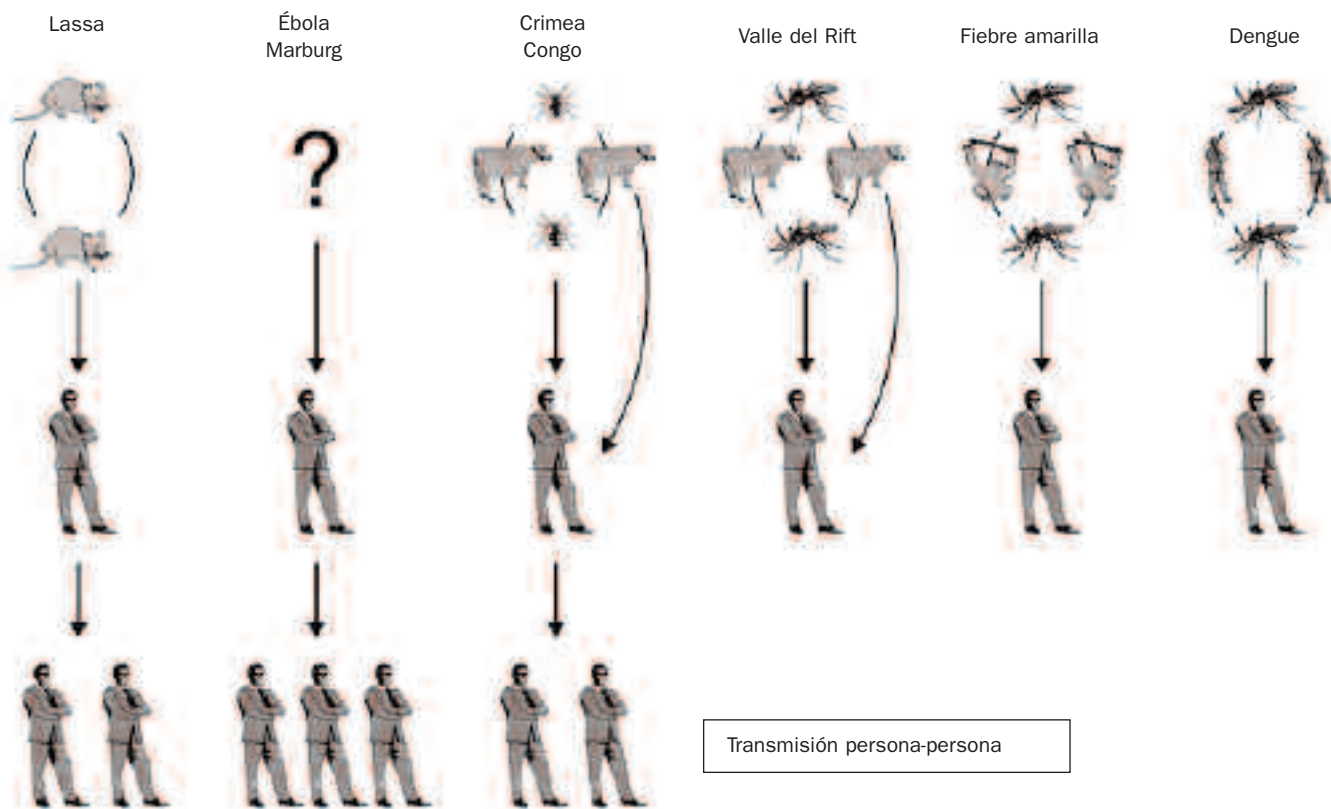
FIGURA 6. Distribución de la población de *Aedes aegypti* en América Central y del Sur. Nótese que la reducción de la población de mosquitos que se consiguió con el programa de 1970 ha desaparecido volviéndose a las poblaciones de mosquitos de 1930.





EVELIO J. PEREA - EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

FIGURA 7. Esquema de la transmisión en 1998 de diferentes fiebres hemorrágicas.



garrapatas (fig. 7). Estas infecciones producen un cuadro clínico caracterizado por fiebre y hemorragias. En general no existe un tratamiento específico de las mismas y cursan con una elevada mortalidad.

Dado que tras la infección inicial puede producirse la transmisión persona-persona, pueden originar brotes epidémicos e infecciones hospitalarias si no se aplican medidas de aislamiento estrictas.

Estas FHV que reciben en general nombres geográficos, en razón de los lugares en los que se identifican: Ébola, Marburg, Crimea, Congo, Valle del Rift, Fiebre Amarilla, etc. Actualmente existe un riesgo cierto de que produzcan brotes epidémicos en muchos países por el aumento de viajes a países tropicales y la implicación internacional de las personas de nuestros países en conflictos y desastres naturales.

LAS EPIDEMIAS DE GRIPE

La gripe o influenza es una zoonosis que afecta a los cerdos, aves, caballos y humanos. Una vez que las poblaciones se asentaron en la antigüedad y se domesticaron los animales, se produjo una situación ecológica de convivencia con los animales peridomésticos en la que se puede producir el paso ocasional del virus de los animales a los seres humanos. Esta situación sigue siendo el origen de las grandes pandemias de gripe que ha sufrido la humanidad.

Los continuos cambios que sufre el virus en su replicación determinan que tenga una variación antigénica continua y ello hace que la inmunidad que produce su infección sea de corta duración, de manera que esa misma persona puede infectarse en años sucesivos por variantes del virus original. Lo anterior determina que,



EVELIO J. PEREA - EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

al contrario que el sarampión y otras infecciones que producen una inmunidad para toda la vida pues no varían los antígenos de sus virus, infectan en sus epidemias sólo a los niños que no habían nacido aún cuando se produjo la última onda epidémica. Sin embargo en la gripe cualquier persona de cualquier edad estará en riesgo de infectarse si el virus ha sufrido una mutación significativa, porque la inmunidad que produce es efímera, pues los anticuerpos que posee la persona no reconocen a este “nuevo” virus.

Virus de la gripe

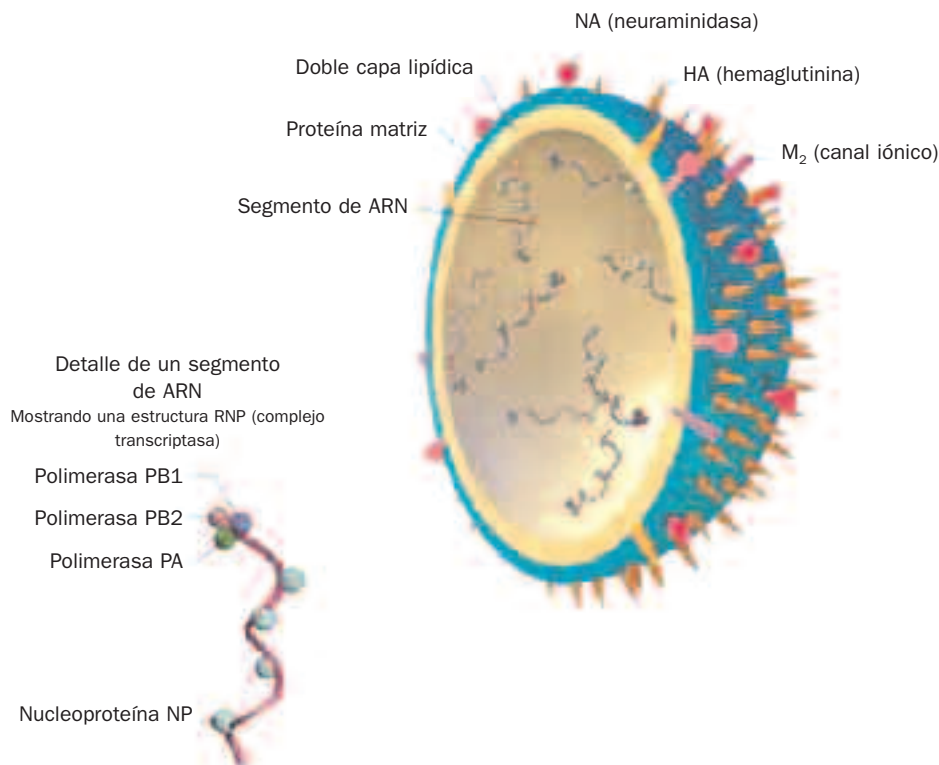
Está producida por virus de la familia *Orthomyxoviridae*, que son virus cuyo ácido nucleico es ARN, que se encuentra fragmentado en segmentos, situación peculiar que le facilita los

cambios y favorece la diversidad genética provocada por las mutaciones, frecuentes en los virus con ARN, y la reorganización de los segmentos del ácido nucleico cuando se produce la infección por dos cepas diferentes.

Existen tres tipos de virus influenzae: A, B y C. Mientras el primero tiene como reservorio a numerosos animales: aves, cerdos y caballos, además de infectar al hombre, por el contrario, los tipos B y C no tienen ese reservorio zoonótico y se han adaptado exclusivamente al ser humano.

Estos virus tienen en su superficie unas proteínas denominadas hemaglutinina y neuraminidasa (fig. 8). La hemaglutinina le permite al virus adherirse y penetrar en las células para infectarlas y multiplicarse (HA); es la llave de entrada. Existen 15 tipos diferentes de HA (1 a 15), pero de ellas sólo tres -H₁, H₂ y H₃- están implicadas en los virus que producen las pandemias. La neuraminidasa (NA) son espículas que

FIGURA 8. Estructura esquemática del virus de la gripe.





tiene el virus que le sirven para salir de las células humanas infectadas y así pasar a otro huésped. Existen sólo nueve subtipos de NA: N_1 a N_9 y sólo dos de ellos, N_1 y N_2 , están en los virus que producen las pandemias.

La infección por un tipo de virus no ofrece protección contra los otros tipos, pues no tienen inmunidad cruzada. Al no disponer de un reservorio zoonótico, los tipos B y C tienen una evolución lineal con pocos cambios. Por el contrario, el tipo A, al tener múltiples huéspedes, constituye un amplio reservorio de diversidad genética, lo que le permite intercambios con ellos y sufrir grandes variaciones.

Las variaciones genéticas que sufren los virus de la gripe determinan cambios en su estructura exterior. Estos cambios pueden ser considerados, mayores (*shifts*), que sólo los sufren los virus A, por ello este tipo de virus son los que ocasionan las grandes pandemias con elevada mortalidad.

Las pequeñas variaciones antigénicas (*drifts*) se producen con frecuencia (cada 4-5 años) y suponen cambios en la estructura de la HA o NA. Estos pequeños cambios se amplifican con el paso del tiempo y la circulación de estas variantes de los virus. Estas pequeñas variaciones antigénicas las sufren los tres tipos de virus de la gripe: A, B y C.

Los grandes cambios (shifts) son el prelude de una nueva epidemia, pues ello supone que la inmunidad que tiene la población no la protegerá ante esta nueva variante del virus.

Estos cambios antigénicos (*shifts*) presentan diversas características comunes: su origen en China, su estructura antigénica muy diferente a la de las cepas de virus hasta entonces en circulación y la existencia de sólo variantes de cepas del tipo A, desapareciendo las del tipo B y C.

La infección en humanos

Al transmitirse por vía respiratoria, la gripe tiene una fácil y rápida difusión, a diferencia de las epidemias clásicas como la peste, la viruela y el cólera, o las víricas que requieren un vector

transmisor, como el dengue o la fiebre amarilla.

Produce un cuadro clínico de escasa gravedad, de alta tasa de ataque (se infectan muchas personas) pero de baja mortalidad, usualmente alrededor del 1%. Puede producir cuadros más graves en embarazadas en el segundo o tercer trimestres, los niños, ancianos y personas con patología subyacente. Aunque la mortalidad sea baja usualmente, puede llegar al 20% de los afectados, y dado el elevadísimo número de personas infectadas, resulta un gran número de personas muertas.

La muerte puede producirse por la acción directa del virus en el aparato respiratorio, por la reacción inmune que provoca en la persona infectada o por la sobreinfección bacteriana en forma de neumonía causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*.

El virus tipo A se asocia con las pandemias y las tasas de mortalidad más elevadas. El tipo B produce un cuadro clínico similar al del A pero de menor mortalidad, afecta habitualmente a niños y jóvenes, sólo es grave en ancianos y no produce epidemias. El virus del grupo C produce un cuadro respiratorio de poca gravedad tanto en niños como en adultos.

¿A las puertas de una nueva pandemia de gripe?

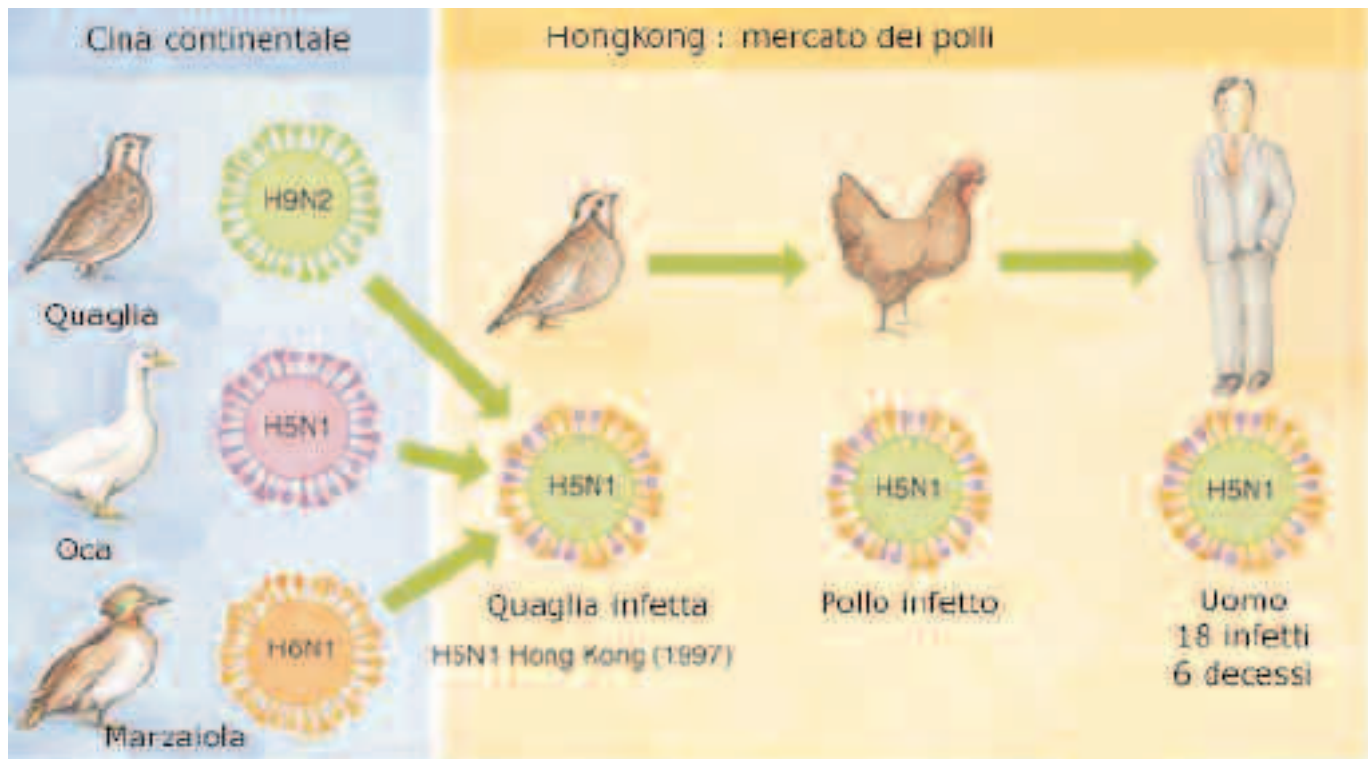
Las cepas de origen aviario pueden ser transmitidas directamente a los seres humanos como sucedió con la pandemia producida en Hong Kong en 1968 (H_5N_1). Éste parece ser el mecanismo que ocasionó la gran pandemia de 1918 (H_1N_1). Sin embargo, también se ha elaborado la teoría de que los virus productores de pandemias quedarían albergados en pequeños grupos de población o de animales y posteriormente se reactivaría su infección produciendo una pandemia de nuevo. Éste sería el caso de la cepa H_1N_1 que produjo la epidemia de 1950 y que reapareció en China en 1977.

En 1997 se produjo en China el brote producido por la cepa H_5N_1 transmitido directa-



EVELIO J. PEREA - EPIDEMIAS: ¿UNA HISTORIA DE IDA Y VUELTA?

FIGURA 9. Esquema de la ecología y transmisión del virus de la gripe (V. influenzae H₅N₁) en China y Hong Kong. Puede observarse la recombinación genética entre distintos virus de aves que posteriormente infectan al hombre.



mente de las aves domésticas a los humanos (fig. 9).

Actualmente vivimos una alerta sanitaria por la reaparición de casos de gripe aviar causada por la cepa H₅N₁ en el Extremo Oriente y la infección directa en humanos a partir de aves. Del brote de 1997 hemos aprendido varios hechos:

La transmisión a los humanos se realiza por la convivencia íntima con aves criadas en libertad. Otros mamíferos como los gatos pueden contagiarse cuando comen aves enfermas.

Las aves sólo la transmiten cuando están vivas. Ni los animales muertos ni su carne como alimento lo transmiten.

Las aves criadas de forma intensiva en granjas, sin contacto con aves de vida libre, no la padecen.

La transmisión interhumana es poco frecuente. Esto es posiblemente debido a que la varian-

te actual del virus H₅N₁ no se multiplica bien en el epitelio nasofaríngeo, sino dentro de los pulmones en los neumocitos y macrófagos; por ello es poco transmisible entre humanos. Se replica bien en el intestino y se elimina por las heces.

La clínica que presentan los pacientes inicialmente es gastrointestinal, con vómitos, diarrea acuosa o sanguinolenta, dolor abdominal, sangrado de encías y nariz. Esta sintomatología precede en una semana al cuadro respiratorio tradicional.

La mortalidad ha sido muy elevada, del 33 al 80% de los enfermos.

Estos virus son sensibles a los inhibidores de la neuraminidasa (NA) oseltamivir (Tamiflu) y zanamivir (Ralenza). Las cepas de H₅N₁ aisladas en el año 2004 requieren dosis más altas y una administración más prolongada de oseltamivir para conseguir el mismo efecto que en 1997.



Posiblemente sea debido a que estas cepas de virus mutan espontáneamente haciéndose resistente a este antivírico hasta en un 16% de las cepas aisladas en niños. Afortunadamente estas cepas siguen siendo sensibles a zanamivir y a otro nuevo inhibidor, el peramivir.

La gripe española de 1918 fue en realidad americana

Esta epidemia ha pasado a la historia como la más devastadora de las epidemias de gripe que ha sufrido la humanidad. Además se produjo en un momento en el que la salud pública de los ciudadanos se había mejorado extraordinariamente gracias a las normas higiénicas que se habían implementado, especialmente en los principios del siglo XX.

España recibió el dudoso honor de ser considerada el origen de esta epidemia, cuando en realidad comenzó en Estados Unidos, porque posiblemente al ser España el único país de Europa no implicado en la Primera Guerra Mundial, no ejerció una censura de la prensa y se publicaron los datos reales de la magnitud de la epidemia, mientras que los países combatientes que la sufrían con igual o mayor intensidad callaban para no caer en el derrotismo a causa de una realidad terrible.

En Estados Unidos se registraba en la primavera de 1918 una incidencia de gripe ligera. Sin embargo, la movilización general decretada produjo unos movimientos de población interior extraordinarios; los jóvenes viajaron atravesando el país para agruparse en los centros de reclutamiento, campos de instrucción y finalmente reagruparse en unidades militares que viajaron hacia los puertos de mar y de ahí hacia Europa, donde combatirían difundiendo la infección por todos los países y ejércitos en contienda. Causó 25 millones de muertos, más que la propia Primera Guerra Mundial.

La incidencia inicial en los jóvenes reclutas americanos no fue muy elevada, pero el hacinamiento, los viajes y sobre todo el estrés que sufren al ser movilizados y reclutados en una

vida militar, son circunstancias que favorecen el incremento de estos focos iniciales.

Sólo en Estados Unidos se produjeron más de 500.000 muertos, la mayoría de ellos por la neumonía gripal que afecta a personas jóvenes. Esta extraordinaria virulencia de esta gripe no se ha explicado totalmente. Posiblemente se debió a que se trataba de un virus de origen animal, al que no estábamos adaptados y que se transmitió de una forma extraordinariamente rápida, provocando una reacción inmune exagerada en los jóvenes que tuvo efectos citotóxicos.

Esta epidemia se presentó en forma de tres ondas epidémicas en la primavera y otoño de 1918 y en la primavera de 1919.

Para hacernos una idea de su magnitud, sólo en el centro de entrenamiento de Camp Devens, en Boston, donde se hacinaban 45.000 soldados, se llegó a tener que hospitalizar a 12.600 de ellos, 1.900 con neumonía grave. Como podemos imaginar, además había muchos más casos con infección ligera.

De las 300 enfermeras que cuidaban de estos soldados enfermos llegó a afectar a un tiempo hasta a 90 de ellas. Las muertes diarias de soldados pasaron de uno diario a 66 y finalmente, en el pico de la epidemia, llegó a producir la muerte diaria de 90 jóvenes soldados. Es fácil imaginar el caos y la desolación en este campamento. De las unidades listas para embarcar hacia Europa estuvieron enfermos entre un 17 y un 25% de sus soldados.

Entre las complicaciones que puede ocasionar la gripe, que son infrecuentes, está la encefalitis letárgica, de gran mortalidad y que deja como secuela un Parkinson en un 80% de los supervivientes; en esta grave epidemia fue frecuente y además, dado el elevadísimo número de enfermos de gripe, ocasionó una morbilidad posterior extraordinaria.

¿Tendremos otra pandemia similar en el futuro?

Una pregunta que se hará el lector es: ¿es posible que volvamos a sufrir una pandemia de



estas características? La posibilidad existe, dada la inestabilidad genética del virus A tanto solo como en combinación con las cepas avia-rias o suinas. Como expresa B. A. Cunha de una forma directa o indirecta, nos aguardan cepas virulentas en los reservorios de aves y cerdos, dispuestas a saltar a los humanos. La difusión de estas cepas puede ser tan rápida en la actualidad que antes de que tengamos una vacuna eficaz podría infectar y matar a millones de personas.

Posiblemente una nueva pandemia no alcanzaría las proporciones de la gripe Americana (no española) de 1918. No tenemos las circunstancias sociales, ni una guerra mundial como entonces, pero disponemos de unos medios de transporte más rápidos. Contamos con antimicrobianos eficaces para prevenir las complicaciones bacterianas, pero las bacterias de hoy son más resistentes a muchos antibióticos y carecemos de nuevos antimicrobianos en el horizonte, por la crisis provocada por los sistemas sanitarios,

que pretenden tener fármacos genéricos eficaces y baratos a costa de que la industria farmacéutica no tenga beneficios ni haga inversiones en la búsqueda de nuevos fármacos.

Existen algunos antivíricos, pero las cepas de nuevos virus de la gripe, por su extraordinaria variabilidad, se hacen espontáneamente resistentes a los mismos.

¿Podemos predecir el futuro del virus de la gripe y disponer de una vacuna para prevenirla?

La historia de las epidemias nos enseña que el futuro es verdaderamente imprevisible y la evolución del virus de la gripe sigue sorprendiéndonos a pesar de que hace ya 70 años que lo conocemos en detalle.

Las variaciones que sufre el virus de la gripe vienen determinadas en parte por el desarrollo de inmunidad en la población que selecciona a los mutantes que consiguen escapar a esta respuesta inmune y seguir infectando a los seres

humanos. Teniendo en cuenta esta variación continua del virus, el Dr. Hannoun, del Instituto Pasteur de París, elaboró lo que denominó *vacuna prospectiva*. Para conseguir que el virus de la gripe mutara fue infectando, con la última cepa del virus aislada en Francia, a animales de experimentación vacunados con una vacuna elaborada con esa misma cepa. Así consiguió que el virus cambiara sus antígenos para poder seguir infectando a esos animales con anticuerpos frente a ella. Una vez estabilizadas esas mutaciones, elaboraron una vacuna para humanos con esa nueva cepa, que teóricamente sería la que se presentaría el próximo año y que era la resultante de la presión selectiva ejercida por la inmunidad desarrollada por ella. Sin embargo, en los años siguientes las personas de Europa fueron infectadas por una cepa de virus de características antigénicas diferentes a las previstas. Verdaderamente la naturaleza no siempre obedece nuestras leyes y previsiones.

INFECCIONES EMERGENTES

Desde hace tres décadas asistimos a la aparición continua de nuevas infecciones -**infecciones emergentes**- al mismo tiempo que infecciones que existieron en el pasado o que se encontraban controladas registran un súbito incremento en su incidencia o extensión geográfica -**infecciones reemergentes**-. Entre las primeras las más conocidas son el SIDA, algunos virus de la familia herpes (HSV₈) (tabla 2) y la enfermedad de los legionarios.

Aunque la aparición de estas enfermedades puede parecer inexplicable, raramente aparecen sin una razón clara.

En la tabla 6 se resumen algunas de las razones de la aparición de estas infecciones emergentes, que por ser de público conocimiento por los medios de comunicación se excusa una explicación detallada.

Un ejemplo de infección emergente es la tuberculosis. Se trata de una enfermedad sobradamente conocida para la que existe una terapéutica eficaz, si bien requiere un tratamiento

TABLA 6. Infecciones emergentes. Motivos de aparición

a) Viajes intercontinentales. Comercio.

Movimientos de población: cólera
Viajes aéreos: paludismo de los aeropuertos.
Comercio: cólera. Mosquitos vectores.

b) Fallos en los sistemas de Salud Pública.

Reducción en programas de prevención: resurgimiento de la tuberculosis
Fallos en el saneamiento: criptosporidiasis en EE.UU (400.000 infectados).
Fallos en la vacunación: difteria en Rusia.

c) Tecnología e industria.

Globalización de los alimentos: encefalopatía bovina. Infecciones por *E. coli* O117 H7.
Hormona del crecimiento obtenida de cadáveres: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
Nuevos hábitos de alimentación: salmonelosis.

d) Cambios ecológicos. Agricultura.

Construcción de presas: esquistosomiasis.
Nuevos regadíos: enfermedad del Valle del Rift.
Deforestación: enfermedad de Junín (fiebre hemorrágica argentina).

e) Adaptación microbiana a los cambios.

Evolución: resistencia a los antimicrobianos.
Cambios antigénicos: virus influenza (gripe)

f) Factores humanos. Cambios de comportamiento

Migraciones. Guerras: Dengue. Cólera
Drogadicción: virus de la inmunodeficiencia humana
Comportamiento sexual: enfermedades de transmisión sexual.
Piercing. Tatuajes: hepatitis B y C

prolongado, pero que ante los nuevos comportamientos humanos y nuevos tipos de pacientes infectados ha estado fuera de control. Las razones son las siguientes:

Abandono de las medidas de tratamiento y control. En España se debe fundamentalmente a la desaparición del sistema de lucha contra la tuberculosis. Aun cuando se trataba de un servicio que no se había modernizado, era eficaz y sus médicos conocían bien las pautas de tratamiento. La dispersión de estos enfermos en el Sistema de Salud, determina una falta de seguimiento adecuado de los mismos, falta de cumplimiento de los tratamientos y selección de cepas multirresistentes.

Inmigración procedente de países subdesarrollados. Estos enfermos vienen infectados por cepas multirresistentes de sus países y, si son inmigrantes ilegales, en muchos países no reciben la atención médica adecuada, además de sufrir desnutrición, un factor de riesgo añadido (tabla 7).

Epidemia de SIDA. Los pacientes infectados por el VIH son enfermos inmunodeprimidos y requieren un tratamiento más eficaz y controlado. Sin embargo, por la idiosincrasia de muchos de estos enfermos, los tratamientos se hacen incompletos o se abandonan con frecuencia. El riesgo de desarrollar una infección tuberculosa de estos pacientes es 170 veces mayor que en una persona normal y bien nutrida.

Difusión de cepas multirresistentes. En la mayoría de estos pacientes coinciden varias de las circunstancias antes expuestas, lo que determina una selección de cepas con resistencias previas y la presencia de otras que se hacen más resistentes por los tratamientos incompletos.

BIOTERRORISMO

La guerra bacteriológica ha existido prácticamente desde la antigüedad; sin embargo, ahora



TABLA 7. Riesgo relativo de desarrollo de tuberculosis en función del tipo de paciente

Paciente	Riesgo
Normal	1
Desnutrido	× 3
Con silicosis	× 30
Infección por VIH	× 170

surge como una amenaza real dentro del terrorismo que padece nuestra sociedad.

Entre los agentes que se han utilizado o se pueden usar potencialmente en el futuro se encuentran:

Bacillus anthracis. Productor del carbunco, se ha utilizado en múltiples actos de terrorismo en Estados Unidos en los últimos años en forma de esporas para provocar su forma más grave, la respiratoria, que tiene una elevada mortalidad.

Francisella tularensis. Produce la tularemia, enfermedad que ocasionalmente se presenta en España entre los cazadores. Tiene un reservorio animal (liebres). No se ha utilizado hasta ahora como arma biológica.

Yersinia pestis. Productora de la peste, hasta ahora una enfermedad erradicada desde hace muchos años en todo el mundo. Mantiene su reservorio salvaje entre roedores y anualmente se presentan algunos casos esporádicos en Estados Unidos en visitantes a parques nacionales y en África. Su uso como arma biológica sería para provocar la forma neumónica, de elevada contagiosidad y mortalidad.

Clostridium botulinum. Se utilizaría su toxina, una de las más potentes conocidas, que ejerce su acción mortal por vía oral. No se conoce que se haya utilizado hasta ahora.

Virus de la viruela. Dado que no llegó a destruirse y que se conservan algunas cepas en lugares supuestamente seguros, sigue existiendo como un arma de posible utilización. Se dispone de una vacuna eficaz.

Virus de fiebres hemorrágicas. Estos virus, que tienen su reservorio en animales salvajes, una vez transmitidos al hombre pueden seguir

una transmisión interhumana. Pueden ser unos candidatos muy peligrosos. Se carece tanto de tratamientos eficaces como de vacunas que permitan su control.

Actualmente en los países desarrollados se han establecido unos sistemas de alerta y los laboratorios de microbiología se han preparado especialmente para detectar anticipadamente posibles casos de bioterrorismo.

EL CONTROL DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Hasta ahora sólo hemos asistido a la desaparición de una EI, la viruela. Si la tomamos como ejemplo, podremos adivinar si hay nuevas candidatas a desaparecer de la vida del ser humano.

En la tabla 8 se resumen las características que tenía la viruela y que permitieron su erradicación. Si las estudiamos y las comparamos con las de otras EI que pretenden ser candidatas a la erradicación, encontramos que el sarampión, la rubéola y posiblemente la polio presentan características similares y son los próximos candidatos a la erradicación.

Por el contrario, algunas infecciones importantes no creo que reúnan las características necesarias para su erradicación, así el VIH o la hepatitis C, pues están producidas por unas especies de virus que varían constantemente, lo que impide obtener una vacuna estable y eficaz, al mismo tiempo que su infección no es reconocible fácilmente por la frecuencia de casos asin-

TABLA 8. Características de la viruela

Siempre produce infecciones graves
No hay casos asintomáticos o subclínicos
Clínica reconocible (exantema)
Produce inmunidad duradera: no hay recurrencias
Sólo hay un tipo antigénico, muy estable
Existe una vacuna eficaz y estable
Sólo tiene el reservorio humano



tomáticos, lo que impide su identificación en la población.

Otros candidatos debieran ser los virus productores de infecciones respiratorias: gripe, SARS, etc. Sin embargo, estas infecciones que tienen un inextinguible reservorio animal son imposibles de erradicar.

Igualmente los virus productores de fiebres hemorrágicas como el Dengue, el Ébola, etc. no son candidatos pues, además de tener un amplio reservorio en la naturaleza, sus mecanismos de transmisión son múltiples o desconocidos.

Lo que sí podemos ante estas infecciones prevalentes es desarrollar estrategias de prevención, que, basándonos en las adoptadas en los Estados Unidos, son esencialmente cinco:

- Vigilancia continua, declaración y respuesta rápida y eficaz ante un problema. El ejemplo es la tuberculosis.
- Investigación aplicada a los problemas que surjan.
- Prevención primaria, secundaria y terciaria. Control de las normas.
- Implementación continua de las infraestructuras para prevenir o corregir los fallos.
- Intervenciones sobre el comportamiento humano para disminuir el riesgo de transmisión y para hacer más eficaces las intervenciones sobre la salud. No debemos olvidar que las EI deben considerarse un componente de una ecología global y compleja.

LECCIONES DE LA HISTORIA

Si analizamos la historia, encontramos que el tiempo no es circular como en el teatro de J. Priestley, sino que es una espiral. Los hechos humanos no se repiten exactamente como sucedieron anteriormente. Esto se refleja en un pensamiento que de forma similar utilizamos franceses, italianos y españoles: “Cuanto más cambian las cosas más siguen igual” o “hagamos que todo cambie para que siga igual”. El estudio de la historia no debería ser sólo un pla-

cer personal que nos ayuda a madurar, sino que nos debiera permitir aprender de los errores.

De todas formas, conforme vamos madurando nos damos cuenta de que es imposible predecir el futuro, especialmente de las enfermedades infecciosas, ya que si fuera posible seríamos capaces de prever las epidemias y realmente aún no lo hemos conseguido.

Con la gripe se produjeron una serie de actuaciones que han demostrado cómo la biología, y especialmente las EI, son impredecibles.

Estados Unidos es un ejemplo de cómo las autoridades pueden reaccionar de una manera rápida y eficaz ante una amenaza para la salud.

El mismo día en que los Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta identificaron en 1976 los primeros cuatro casos de soldados afectados por la gripe de origen suino (cerdos) en Fort Dix, New Jersey, el New York Times publicó un artículo alarmante sobre el riesgo cierto de padecer una epidemia de gripe, dado que habían transcurrido 11 años desde la última, que en los próximos años podría producirse y urgía a las autoridades sanitarias a “planificar sin demora ante este desastre inminente”. Tras el informe del cuartel de Fort Dix en el que se produjo un fallecimiento y sólo 13 enfermos entre 500 soldados expuestos, no se registraron otros casos de gripe suina en el mundo.

Sin embargo, y dado que la pandemia de 1918 que se considera fue producida por una cepa de origen suino con origen en Estados Unidos, produjo unos 25 millones de muertos, las alarmas se dispararon, se constituyó un comité en el Senado asesorado por científicos y médicos que estudió detenidamente el riesgo y consideró que era mejor prepararse ante el riesgo de epidemia. Se autorizó un crédito de 135 millones de dólares para una campaña de vacunación, se empezó a fabricar la vacuna y se llevó a cabo una campaña de educación de la población y la distribución de la vacuna con gran despliegue de medios de comunicación.

Sin embargo, la realidad fue otra: la gripe suina desapareció y todos los preparativos fueron totalmente innecesarios. Cuando el gobierno y la maquinaria estaban preparados para



luchar contra esa gripe, la realidad los sorprendió con un brote epidémico de una nueva enfermedad respiratoria de origen desconocido; sólo seis meses después se conoció que era la enfermedad de los legionarios.

La legionelosis es un ejemplo a su vez de cómo una investigación bien desarrollada ofreció al mundo el descubrimiento de una nueva bacteria, que había producido previamente numerosos brotes epidémicos, entre ellos en España, en Benidorm, años antes, sin que los países afectados fueran capaces de descubrir la *Legionella pneumophila*, la bacteria causante de esas infecciones y muertes.

Actualmente vivimos con el riesgo de la gripe aviar, una situación similar a la que experimentó Estados Unidos en 1976 con la gripe suina, sólo que a nivel mundial; la globalización que ha experimentado el planeta en los últimos años no permite a ningún país estar teóricamente fuera de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson DI. Persistence of antibiotic resistance bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 452-6.
- Anónimo. Avian Influenza A (H5N1) infectious in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85.
- Begier EM, Asiki G, Anywaime Z, et al. Pneumonic plague Cluster Uganda 2004. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 460-6.
- Bibel DJ. Santayana's Warning Unheeded: the parallels of Syphilis and AIDS. *Sex Trans Dis* 1989; 16: 201-9.
- Bouza E, Alonso R, y Norrby SR (eds). Número monográfico sobre bioterrorismo. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 489-503.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov>.
- Crosby AW. Influenza. En: Kiple K. *Feed. The Cambridge World History of Human Disease*. New York: Cambridge Univ. Press, 1993; 807-11.
- Cunha BA. Influenza: Historical aspects of Epidemics and Pandemics. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 141-156.
- Domingo-Carrasco C, Gascón-Bustenga J. Dengue y otras fiebres hemorrágicas virales. *Enf Infect Microbiol Clin* 2005; 23: 615-26.
- Klempner MS, Shapiro DS. Crossing the species barrier - one small step to man, one giant step to mankind. *N Engl J Med* 2004; 350: 1171-2.
- OMS: <http://www.who.ch>
- Ostroff SM et al. Emerging and Reemerging Infectious Disease Threats. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6ª ed. Philadelphia: Churchill-Livinstone, 2005.
- Reina J, Ortiz de Lejarazu R. Mecanismos de patogenicidad y adaptabilidad humana de las cepas gripales aviarias A (H5N1). *Rev Esp Quimioter* 2005; 18: 273-80.