

La perenne enfermedad

José M. Valderas Martínez

La historia de la humanidad es la de una lucha sisífrica contra todo género de contrariedades, entre las que las enfermedades infecciosas ocupan un puesto destacado. No hace mucho que la partida parecía ganada, pero resultó no ser así

Se habla de epidemia cuando una enfermedad afecta a un grupo humano determinado con mayor frecuencia de la esperable dentro de cierto ámbito temporal. Su acepción más popular, menos rigurosa, la relaciona con enfermedades de origen tóxico e infeccioso y con el contagio, pero el término se aplica con propiedad a cualquier enfermedad. Otras nociones afines son las de pandemia (una epidemia que se extiende por todo un continente o incluso por todo el globo, piénsese actualmente en el sida) y la de endemia, que es la enfermedad que se ha asentado en una población con carácter permanente, como la malaria en tantas partes del planeta.

No hace mucho más de veinte años que pareció que la partida contra las enfermedades infecciosas estaba decidida. Los sucesivos éxitos obtenidos tras la Segunda Guerra Mundial tuvieron su apogeo en la erradicación de la viruela en 1977, como resultado de una campaña de vacunación mundial durante un decenio. El tan temido virus *Variola major*, responsable de la muerte de millones de personas en todas las épocas y continentes, quedaba así confinado a dos laboratorios, uno de Moscú y el otro del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta. Al casi fortuito descubrimiento de la penicilina había seguido el desarrollo de todo un arsenal antibiótico al que se suponía no podría resistir bacteria alguna. El hombre moderno de los países industrializados, pertrechado con vacunas y antibióticos, dirigía su mirada a lo que consideraba la plaga del siglo XX, el cáncer.

Pero una vez más las enfermedades infecciosas retornaron. Nunca se habían ido del todo y menos aún en el tercer mundo. Y a principios de los años ochenta se unió a la larga lista

un nuevo flagelo: el sida. Hoy las enfermedades infecciosas son la primera causa de muerte en el mundo. A viejas conocidas como la tuberculosis, la malaria o el cólera se suman enfermedades de nuevo cuño, como las fiebres hemorrágicas de Lassa o Ebola, cuya mera mención parece provocar un terror similar al que hace siglos despertara la peste.

Pestes y epidemias han acompañado al hombre desde los orígenes de la civilización. La agricultura trajo los primeros asentamientos estables, cuya población no tardaría en crecer; con ellos aparecieron las epidemias. Las encontramos por todo el mundo antiguo, en Egipto e Israel, en Grecia y Roma. La cabeza momificada del faraón egipcio Ramsés V, muerto hacia 1160 a.C., presenta lesiones que parecen corresponder a la viruela. El mundo semita enumera las epidemias entre las plagas famosas del Antiguo Testamento. Los autores del *Corpus* hipocrático estaban familiarizados con la malaria; describieron sus efectos intermitentes (fiebres tercianas y cuartanas) y elaboraron una interpretación general de las fiebres en torno a los días críticos. Pero tal vez la peor de todas ellas fuera la peste de Antonino. Se supone que la enfermedad (probablemente viruela) cosechó entre 165 y 180 d.C. unos cinco millones de muertos.

La desmembración del Imperio Romano supuso hasta cierto punto un freno a la diseminación de las epidemias. El carácter predominantemente agrícola de las sociedades de la época implicaba la dispersión de la población por aldeas y núcleos rurales. Al escasear el comercio y no sufrir el hacinamiento de la urbanización, las grandes epidemias permanecieron alejadas durante mucho tiempo.

Su regreso no pudo ser más feroz.

En la Baja Edad Media la peste negra se enseñoreó de Europa. Halló su entorno ideal en las ciudades, insalubres y faltas de alcantarillado, en las que campaban a sus anchas las ratas, las pulgas y el bacilo (*Yersinia pestis*). En la peste las ratas ejercen de reservorio, esto es, albergan al agente infeccioso, mientras que las pulgas que las parasitan hacen de vector, es decir, son responsables de la transmisión de la enfermedad. Cuando una rata infectada muere, las pulgas buscan un nuevo huésped al que picar para alimentarse. Con la picadura el bacilo pasa a la sangre y, si el huésped es una persona, se desencadena la enfermedad, con una mortandad que, sin tratamiento, se cifra en dos tercios de los afectados. Hacia 1300 la peste negra comenzó a avanzar por Asia antes de propagarse a Europa y el norte de Africa. Entre 1346 y 1352 barrió Europa entera, dejando un rastro de más de 20 millones de muertos. Es la mayor epidemia de peste que se recuerda y la que dio pie a la elaboración del *Decamerón* de Boccaccio.

Otro capítulo de la historia que muestra con terrible crudeza la devastación causada por las epidemias se inicia con el descubrimiento de América. Los pueblos del Nuevo Mundo habían vivido exentos de las aflicciones euroasiáticas. Constitufan, pues, lo que en epidemiología se entiende por suelo virgen y sensible (o susceptible), sin defensas inmunitarias contra las enfermedades incubadas por los españoles. Lo acababan de comprobar en su propia carne los guanches. La conquista de las islas Canarias en el siglo XV supuso la extinción casi absoluta de los nativos, cuyo sistema inmunitario se sintió inerte ante las infecciones de los europeos. La primera epidemia, que hizo estragos en La Española en 1493,



1. LOS CUATRO JINETES DEL APOCALIPSIS: la Peste, la Guerra, el Hambre y la Muerte. Alberto Dürero talló en 1498 este grabado en madera, que muestra a la humanidad subyu-

gada por estos azotes implacables. La peste negra que barrió Europa en el siglo XIV quedó en la memoria colectiva como uno de las peores mortandades de la época.

pudo ser la gripe porcina, llevada por los cerdos a bordo de las carabelas de Colón. Pero fue la viruela el azote más cruel, tras alcanzar el Caribe en 1518. Mató a un tercio de los habitantes de La Española. De Puerto Rico pasó a Cuba. Acompañó a Hernán Cortés en su conquista del México de Moctezuma, en cuya capital Tenochtitlán vivían 300.000 vecinos, el triple que en Sevilla. Tras los primeros contactos el extremeño pudo, en 1521 y con sólo 300 hombres, adueñarse de una ciudad abatida ya por la enfermedad. Lo mismo sucedió con Pizarro y su conquista del Perú. Entró en el Cuzco de unos incas desarmados por la infección. Se admite que entre 1518 y 1531 habría muerto, víctima de la viruela, un tercio de la población india. No fue la única. Oleadas sucesivas de sarampión, gripe y tifus multiplicaron los estragos producidos. Pero el daño no acabó ni siquiera entonces. Desde 1520 los esclavos negros sustituían a la falta de mano de obra indígena, sobre todo en las minas del Perú. Con los africanos arribaron al Nuevo Mundo la malaria y la fiebre amarilla.

A la par que exportaba enfermedades, la España renacentista conocía el embate de la sífilis, que se discute si fue traída de regreso por Colón. Lo cierto es que irrumpió en 1493, durante la guerra entre España y Francia por el dominio de Nápoles. Los franceses, en su retirada, la expandieron por Europa. Pronto se llamó mal de Nápoles, mal francés en Italia, mal español en Holanda, mal polaco en Rusia, mal ruso en Siberia, mal cristiano en Turquía y mal portugués en la India y Japón. La sífilis, causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, constituye un ejemplo típico de las nuevas plagas que surgen en tiempos de guerras internacionales y flujos de población.

Cuando la conquista europea se extendió por el hemisferio septentrional, los nativos no corrieron mejor suerte. Ingleses y franceses arrasaron las poblaciones indígenas con la viruela introducida en mantas y ropa. La viruela mató a la mitad de los hurones en 1645, triste suerte que sufrieron más tarde cherokees, omahas y mandanos.

Las medidas de cuarentena, el descubrimiento de la vacuna de la viruela y una mayor atención a la maternidad y a la alimentación de los niños posibilitaron cierto retroceso de las epidemias en el siglo XVIII, que permitió una recuperación demográfica. Pero varias tornaron a surgir con especial virulencia en la centuria

siguiente. Es el caso de la tuberculosis, la "peste blanca", por cuya causa moría en la primera mitad del siglo más gente que por cualquier otro morbo epidémico. De antiquísima historia, la tuberculosis se manifestaba en una sintomatología variopinta. Los microbiólogos reducen hoy a dos los agentes causantes de la enfermedad: *Mycobacterium tuberculosis* y *M. bovis*. El primero se transmite directamente a través de las vías respiratorias. El segundo infecta a los animales domésticos y llega a los seres humanos a través de los alimentos. Aunque *M. tuberculosis* puede asentarse en distintas partes del cuerpo, cuando se instala en los pulmones produce la tuberculosis pulmonar, antaño conocida por "consumción" o "tisis". Típicos románticos fueron John Keats, Franz Schubert, Mariano José de Larra, Aleksander Pushkin, Giacomo Leopardi, José de Espronceda, Felix Mendelssohn, Edgar Allan Poe y Frederich Chopin. Si en la primera mitad del XIX llegaron a contabilizarse de 300 a 500 bajas por cada 100.000 personas en la mayoría de los países de Occidente, en la segunda mitad inició su declive merced, en buena medida, a la construcción de viviendas más capaces y mejor ventiladas, así como a una alimentación más equilibrada.

Epidemia representativa también del siglo XIX fue la del cólera, caracterizada por trastornos internos, náuseas y vértigos que desembocaban en vómitos violentos y diarreas, con excretas que adquirían forma líquida grisácea ("agua de arroz"), hasta que sólo se expulsaba agua y fragmentos de membrana intestinal. A ello seguían violentos calambres musculares, con una sed insaciable, continuado por una etapa de hundimiento, con caída del pulso y letargia. Deshidratado y a un paso de la tumba, el paciente presentaba los típicos labios azulados y arrugados en un rostro cadavérico.

Enraizado en el subcontinente indio, el cólera no había alcanzado proporciones epidémicas hasta 1816, cuando brotó en Bengala. Cuatro años más tarde lo padecía la península entera. Soldados y caravanas comerciales lo propagaron por Filipinas, China y Japón. Se abrió camino hacia el oeste a través del golfo Pérsico. Y se adentró en los imperios otomano y ruso. La primera oleada amainó en 1826. Pero ni la segunda, ni la tercera, ni la cuarta fueron tan misericordes. La segunda, que perduró de 1829 a 1852, se extendió por Asia continental,

cuenca mediterránea, Rusia y Europa. En 1832 murieron 7000 londinenses y otros tantos parisienses. Ese mismo año cruzó el Atlántico, dejando su sello en Nueva York y la costa oriental. Hacia 1834, atravesado el país, llegó al Pacífico y bajó por México y América del Sur. Volvió a Estados Unidos desde Cuba y penetró en Canadá. La tercera oleada conoció su clímax en 1854. Entre 1847 y 1861 el cólera se cobró, sólo en Rusia, un millón de víctimas. La cuarta pandemia, que empezó en 1863 y duró hasta 1875, tuvo su epicentro en Alejandría, desde donde se transfirió a Italia y Marsella. La guerra franco-prusiana facilitó su dispersión europea.

Pero la microbiología, que había dado por entonces pasos firmes, lograría en 1884 la identificación y el aislamiento del bacilo del cólera por Robert Koch, lo que promovió medidas sanitarias más drásticas. Ello no impidió, sin embargo, la muerte sembrada por la quinta oleada de 1892, que, en el caso de Hamburgo, tuvo mucho que ver, paradójicamente, con el nuevo sistema de canalización de las aguas; sin filtración suficiente, el sistema de cañerías distribuía con una mayor eficacia el caudal contaminado del Elba. Fueron los últimos coletazos de una pandemia que todavía retornó en la transición del siglo, aunque apenas tuvo incidencia en Europa occidental; no así en Rusia, donde se ensañó en los años de la Primera Guerra Mundial y la revolución bolchevique.

La lucha científica contra las epidemias tomó cuerpo en el último tercio del siglo XIX. Alphonse Laveran, cirujano militar destinado en Argelia, observó en 1880 el plasmodio de la malaria en su primer estadio de reproducción sexual, lo que encajaba con una observación previa según la cual crecía en el estómago del mosquito. Pero ¿cómo se transmitía? La hipótesis de que el mosquito era a la vez huésped y vector de la malaria la desarrolló en 1894 un joven cirujano del ejército británico, Ronald Ross. La idea de éste era clara: encontrar pacientes que sufrieran malaria, permitir que los mosquitos se alimentaran de su sangre, matar los insectos y diseccionarlos para descubrir lo que resultó ser el organismo de Laveran. Tras desentrañarse la compleja interrelación entre el ciclo biológico de *Plasmodium* y la enfermedad, quedó demostrada la existencia de varias formas del organismo capaces de causar tipos diferentes de malaria (terciaria, cuartana, etc.) y se comprobó que no todas las especies de mosquito

le servían de vehículo. Confirmando el trabajo de Laveran, Ross descubrió la presencia del *Plasmodium* en el estómago de los *Anopheles* que habían atacado a las víctimas. El "día del mosquito", el del hallazgo, fue el 20 de agosto de 1897 en el laboratorio de Ross en Secunderabad.

Puesto que no se disponía de fármacos apropiados, las medidas de control se orientaron hacia la erradicación de los mosquitos. Se recurrió al sulfato de cobre, se echó queroseno en los estanques para evitar la eclosión de los huevos, se apantallaron las ventanas y se protegió con malla el catre. Los resultados fueron espectaculares: la incidencia de malaria (que se corresponde con el número de los casos nuevos de la enfermedad en un tiempo dado) cayó un cincuenta por ciento en tres años. Andando el tiempo, se observó que el arsénico de cobre, un producto barato, acababa con las larvas de mosquito. Hacia 1927 la enfermedad había desaparecido de las ciudades de Norteamérica. El horizonte parecía despejado. La posterior introducción del DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) redobló la eficacia de las medidas de control. En 1945, aunque la malaria seguía infectando anualmente a 300 millones de personas en todo el mundo, se confiaba en su total erradicación. Hasta el punto de que la OMS juzgase en 1957 que triunfar sobre ella era un objetivo alcanzable.

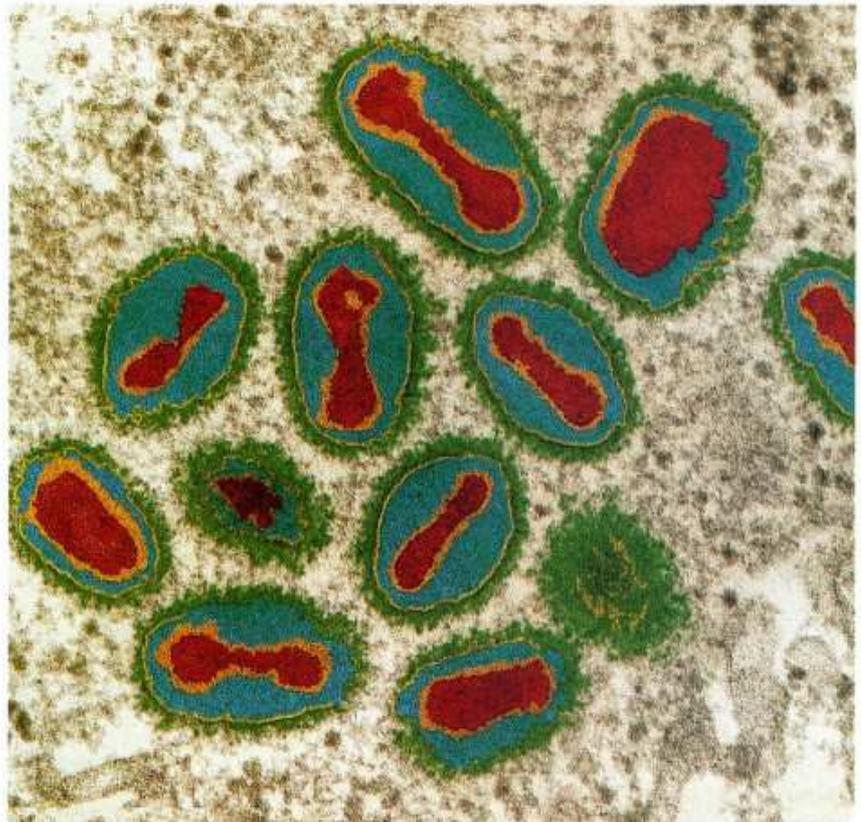
Las primeras investigaciones sobre la malaria arrojaron luz sobre el problema de la fiebre amarilla. John Crawford había propuesto la participación de los mosquitos en su transmisión en 1807. Hipótesis que retomaron, en el ecuador del siglo, Josiah Nott y Louis Beauperthuy y sobre la que volvió en 1881 Carlos Finlay, cuando observó que, en las hemorragias producidas por fiebre amarilla, se descargaban enteros los eritrocitos. Postuló que se trataba de un fenómeno parecido a la viruela y su vacuna; si se quería, pues, transferir la fiebre amarilla de un paciente a una persona sana, el material inoculable tenía que extraerse del interior de los vasos sanguíneos del afectado e introducirlo en el torrente circulatorio del sano. Y eso sólo podían realizarlo los mosquitos. Finlay conjeturó que el mosquito picaba los capilares del individuo infectado y, al agredir a otro sujeto, éste contraía la fiebre amarilla. Declaró que el mosquito *Aedes aegypti* era el agente. Estudió su ciclo biológico y halló que los vectores eran hembras fecundadas, que pondrían los huevos en un

medio acuoso. Observó que la sangre del enfermo, chupada por el mosquito, acometía ciertas transformaciones. Pensó que los microbios se multiplicaban en el aparato bucal del mosquito, aunque no sospechaba todavía de las glándulas salivales.

Ante la mortandad por fiebre amarilla sufrida por los dos bandos, España y Estados Unidos, en la guerra de Cuba, Walter Reed y James Carroll se propusieron en 1898 comprobar la hipótesis de Finlay. Estaba reciente la identificación por Ross del mosquito de la malaria y era manifiesta la participación de insectos en otras patologías, incluida la enfermedad del sueño. Puesto que los animales no parecían contraer la fiebre amarilla, se decidió por la autoexperimentación. Jesse Lazear prestó su brazo a mosquitos de la especie *Aedes aegypti* que habían picado a los infectados. No pasó nada. Carroll repitió la experiencia y a los cuatro días cayó gravemente enfermo. Cabía, empero, la posibilidad de que hubiera contraído la infección en cualquier otro lugar de La Habana. Se ofreció entonces voluntario un soldado que no había entrado en contacto con la fiebre ama-

rilla. Sufrió un ataque ligero, demostrando con ello que los mosquitos difundían la enfermedad.

Para resolver cualquier duda, se diseñó un experimento atinado. Los investigadores dividieron a soldados voluntarios en dos grupos. El primero se vistió con la indumentaria de las víctimas y compartió su dormitorio, para comprobar si contenían material contagioso. Se mantuvo aislado el segundo grupo, aunque expuesto a la picadura de mosquitos que habían frecuentado pacientes de fiebre amarilla. Ninguno de la primera muestra contrajo la enfermedad, en tanto que el 80 por ciento de los segundos se infectaron. Una vez desentrañado el mecanismo —la picadura de un mosquito infectado—, había que identificar el agente, tan exiguo que atravesaba el filtro que cerraba el paso a la bacteria más pequeña conocida. Era la primera vez que se involucraba un virus filtrable en la etiología de una enfermedad humana. En 1925 la fundación Rockefeller descubrió una nueva variedad de fiebre amarilla en la jungla, que afectaba por igual a monos y a personas. Se estableció que el virus podía pasar del hombre al



2. EL VIRUS DE LA VIRUELA presenta su apariencia característica al microscopio electrónico en esta imagen coloreada. Tiene una forma ovoidal y un tamaño relativamente grande, de unos 300 nanómetros en su diámetro mayor. En su interior se observa el agregado de proteínas y ADN.



3. LOS MOSQUITOS son vectores de numerosas enfermedades, como la malaria y la fiebre amarilla. El insecto perfora la piel y la pared de los vasos sanguíneos para alimentarse, inyectando así los agentes infecciosos directamente en la sangre.

mono. Evidentemente no se podían erradicar los mosquitos de la selva. Sólo cabía la inmunización. Hacia 1937 se logró una vacuna eficaz. Pero la fiebre amarilla sigue siendo un grave problema allí donde existe el entorno adecuado para la prosperidad de *Aedes aegypti*.

La mortalidad por tuberculosis, sífilis, neumonía bacteriana, difteria, tos ferina, sarampión y poliomielitis, entre otras, declinó merced a las medidas higiénicas (personales, familiares y laborales) y a los remedios farmacológicos en la primera mitad del siglo XX. Se creó la sueroterapia y se desarrollaron agentes bacterioestáticos, que detenían la propagación de los microorganismos responsables, y antibióticos, que

los mataban. Paul Erlich concebía la idea de unos "proyectiles mágicos" que atacaran a los agentes infecciosos pero respetaran al huésped, y durante su búsqueda obtenía en 1909 el salvarsán, eficaz contra el treponema de la sífilis. El neosalvarsán, sintetizado en 1912, producía menos efectos secundarios. Las sulfamidas ejercían un efecto bacterioestático sobre el microorganismo parasitario, al bloquear su multiplicación, y ofrecían al organismo una oportunidad para recuperarse. A las sulfamidas sucedieron los antibióticos. Fue pionera la penicilina, descubierta por Fleming en 1928 y con una enorme eficacia contra un sinnúmero de enfermedades, desde la neumonía y la meningitis hasta las infecciones esta-

filocócicas, pasando por la sepsis puerperal, las erisipelas, la escarlatina, la gonorrea y la sífilis. Más tarde seguiría todo un arsenal antibiótico. Los médicos pensaron que, salvo excepciones, el tratamiento de las enfermedades infecciosas no planteaba problemas. Los estudios demográficos apuntaban a que la introducción de los antibióticos había incrementado la esperanza de vida entre 6 y 7 años y durante los años ochenta algunos laboratorios incluso abandonaron el desarrollo de nuevos principios. La ciencia parecía haberle tomado la medida a las epidemias en los decenios centrales del siglo.

Los éxitos deslumbrantes de la sanidad pública en los años sesenta y setenta se nublaron en los ochenta y comienzos de los noventa. El resurgimiento de las enfermedades infecciosas se debió en parte a la disminución de la atención a y de la financiación de las instituciones sanitarias. Los éxitos cosechados y la obtención de tratamientos etiológicos efectivos disminuyeron la percepción de la peligrosidad de estas enfermedades. Esta impresión se tradujo en una reducción progresiva de los presupuestos y en el desmantelamiento de estructuras de salud pública críticas, situación que afortunadamente tiende a superarse en la actualidad. Muestra de ello es la creación en octubre de 1995 en la OMS (Organización Mundial de la Salud) de un departamento de enfermedades infecciosas y emergentes.

Pero algo tuvo que suceder para revertir la tendencia. En 1981 dos médicos californianos informaron de varios casos de neumopatía atípica provocada por *Pneumocystis carinii*, un parásito habitualmente inofensivo para el hombre. Los afectados presentaban un síndrome de inmunosupresión grave, relacionado con un descenso notable del número de linfocitos circulantes. Eran los primeros casos descritos de sida, la enfermedad provocada por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). Se cebaría inicialmente en los homosexuales, de la mano de la promiscuidad y la falta de precauciones, y en los consumidores de droga, por el intercambio ritual de jeringuillas infectadas, antes de extenderse por todo el mundo. Originario del África subsahariana, el virus se transmite por contacto sexual y por derivados de la sangre y produce el desmantelamiento del sistema inmunitario. Hoy la esperanza de una pronta vacuna se ha disipado, una vez conocida su capacidad de mutación, supe-

rior a la de la propia gripe. Y si bien ha decaído la tasa de incidencia, sigue estando fuera de control.

Aún aparecerían nuevas enfermedades infecciosas. A vuela pluma, recuérdense las terribles fiebres de Lassa, de Marburg y del Valle del Rift en Africa o la fiebre hemorrágica boliviana en América del Sur, criptosporidiosis, legionelosis, virus de Ebola, enfermedad de Lyme, hepatitis C, síndrome pulmonar de hantavirus, *Escherichia coli* 0157 y el síndrome de choque tóxico.

Unos años antes de la detección de los primeros casos de sida, 25 personas que preparaban cultivos celulares enfermaron en la ciudad alemana de Marburg. Siete de ellas murieron en pocas horas. Dos años más tarde, en 1969, en Lassa, Nigeria, una monja enfermó de fiebre hemorrágica y contagió a otras dos antes de morir. Un año más tarde se desató una epidemia en ese mismo hospital. El uso de jeringuillas no esterilizadas fue el origen de la propagación fulgurante de la epidemia. En 1976 apareció un virus desconocido de letalidad muy superior a los temidos Marburg y Lassa. La fiebre hemorrágica Ebola hizo acto repentino de presencia en Nzara, una ciudad meridional de Sudán. A la fiebre y el dolor de las articulaciones siguen luego vómitos negros, fallo renal y hepático, agorrotamientos, hemorragias por todos los orificios, choque y muerte. El virus prendió en un hospital de una ciudad cercana, donde mató a muchos pacientes y al personal médico. Dos meses más tarde apareció a 800 kilómetros de distancia, en el río Ebola de la región del Zaire, matando a 13 personas de las 17 de que constaba el equipo técnico de un hospital misionero y sembrando la muerte en varios pueblos.

Ninguno de los nuevos agentes infecciosos, ni los virus de Lassa, Marburg, Ebola, ni siquiera el del sida son realmente nuevos, tal como han demostrado los análisis de genética molecular. ¿Por qué entonces amenazan hoy en Lassa, San Francisco o París? Los cambios ecológicos y de los comportamientos

han puesto al hombre en contacto con reservorios salvajes que antes eran poco accesibles. El contacto accidental del hombre con especies portadoras de virus perfectamente adaptados a sus huéspedes puede producir enfermedades muy graves en las personas sensibles al agente infeccioso. Las fiebres hemorrágicas por arbovirus, filovirus (Ebola) o hantavirus resultan del contacto repetido con reservorios salvajes, como los de la selva ecuatorial. Los lentivirus, de los que deriva el VIH, están presen-

tes en numerosos grupos de primates africanos. Su gran diversidad indica una larga fase de asociación entre el virus y el simio. Las transmisiones accidentales entre el hombre y los reservorios salvajes tuvieron que originar casos que pasaron desapercibidos.

Mucho más raramente se produce la enfermedad por la aparición de un virus nuevo. Ocurre así con el virus de la gripe. Sus variantes aparecen regularmente debido al estrecho contacto entre el hombre y los animales



4. EL VIH, causante del sida, se multiplica en los linfocitos T, como el de la imagen. Las partículas víricas (en azul) se preparan para infectar nuevas células. En 1981 se identificaron los primeros casos de sida en Estados Unidos. Algunos años después la epidemia se había extendido a todos los continentes.



5. LA TUBERCULOSIS se propaga con facilidad entre las personas que se encuentran en condiciones socioeconómicas precarias, que además suelen no cumplir bien los tratamientos. Para evitar que por este motivo aparezcan cepas multirresistentes se está ensayando la terapia de observación directa, en la que se administra la medicación al enfermo en presencia de personal sanitario.

domésticos que sirven de reservorio al virus, como las aves, el cerdo y el caballo. Nuevas cepas aparecen cada veinte o treinta años y desatan pandemias que afectan a un 80 % de la población mundial.

Si bien pudiera esgrimirse que la aparición de nuevos agentes era algo imprevisible, la reaparición de enfermedades que se consideraban controladas refuta una excusa tan ligera.

Resurge la tuberculosis. Más de un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, que continúa matando cada año a unos tres millones de personas, más que cualquier otro agente infeccioso; el 95 por ciento de ellas están en el Tercer Mundo. Se atribuye tanta eficacia del agente a la magra respuesta inmunitaria, situación que se agudiza en muchos países por la malnutrición y el sida. Pese a la aplicación generalizada de la vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG), ésta presenta graves limitaciones en su función preventiva. El tratamiento requiere además que los pacientes tomen grandes dosis de combinaciones de fármacos antibacterianos a lo largo de varios meses subsiguientes al diagnóstico, práctica que resulta de difícil ejecución en muchas partes del globo, amén de verse minada por la emergencia de cepas resistentes a la

combinación de medicinas. También los países más desarrollados vuelven a padecer su azote. La ciudad de Nueva York experimentó a finales de los ochenta un aumento considerable de los casos de tuberculosis declarados, después de tres decenios de regresión de la enfermedad. Se ha ensayado con éxito un tratamiento conocido como terapia de observación directa (TOD), que se basa en la administración de los fármacos en presencia de un especialista. Se supervisa así el cumplimiento de la medicación para evitar su abandono y el desarrollo de multirresistencias.

En cuanto a la malaria, las esperanzas puestas en su erradicación se desmoronaron cuando se hizo evidente que los mosquitos habían adquirido resistencia contra el DDT y se descubrió que el insecticida terminaba por entrar en la cadena alimentaria, creando un grave problema sanitario y ambiental, sin excluir mutaciones graves. El propio *Plasmodium* se hizo resistente a la quinina y la cloroquinina. La malaria sigue afligiendo a unos 300 millones de personas a finales del siglo XX, muchísimos más que en 1960, con una tasa anual de mortalidad cifrada en torno a entre dos y tres millones de afectados. Si la pobreza es un aliado formidable de la propagación de enfermedades infecciosas, en la mala-

ria la asociación resulta palmaria; observamos así que en las naciones deprimidas del África subsahariana mueren por su causa cada año de 430.000 a 680.000 niños. El parásito modifica su constitución genética a mayor velocidad que la industria farmacéutica puede sintetizar y ensayar nuevas medicinas. Algunos medicamentos recentísimos, como la Mefloquina, producen además importantes efectos secundarios. La ciencia, empero, no da por perdida esa batalla. Se ha observado que la tala de bosques y la roturación consiguiente de nuevos campos de labor han terminado con el medio donde medra *Anopheles dirus*, un vector de la malaria, en el sureste asiático; otro tanto ha sucedido en América del Sur con *Anopheles darlingi*. Aprovechando los avances de la cartografía genética se ha diseñado un plan internacional consagrado a la secuenciación del genoma de *Anopheles gambiae*, el mosquito responsable de la propagación de la enfermedad en África, donde mata a más de 800.000 personas anualmente. Eso significa que, con el progreso de la cartografía del genoma humano y el de *Plasmodium*, ya en marcha ambos, tendríamos el repertorio completo de los genes de los tres actores del ciclo de la malaria.

La difteria ha vuelto a los países de la antigua Unión Soviética. La degradación de los servicios sanitarios y del nivel de salud pública tiene mucho que ver con la aparición de nuevas cepas de microorganismos que se creían vencidos con vacunas y antibióticos.

Nunca se fue del todo el cólera. En 1961 brotó la séptima pandemia, en Indonesia. Su fuente era la nueva cepa El Tor del *Vibrio cholerae* y se propagó por Asia y África a principios de los setenta. El Tor llegó a Perú en 1991. Con cadencia mensual iba extendiéndose de un país a otro del cono sur. A principios de 1992 había afectado a 400.000 iberoamericanos. Murieron cuatro mil. En 1993 una nueva cepa de *V. cholerae* azotó la India y Bangladesh, matando a 5000 personas. Denominada cepa 0139 (nada menos que la cepa 139-ésima descubierta) no tardó en extenderse por el sudeste asiático y podría constituir el anuncio de la octava pandemia. Para explicar esa temida difusión del cólera se apela al cambio climático, que fomenta la propagación termoinducida de organismos planctónicos de costas y estuarios en que se escuda y multiplica el vibrión causante.

El resurgimiento de las enfermedades infecciosas obedece también al

empleo abusivo y deficiente de los antibióticos, que ha favorecido el desarrollo de cepas resistentes a varios fármacos. Ya antes de la utilización terapéutica de la penicilina se observó que algunas cepas de estafilococos eran capaces de sintetizar una enzima capaz de destruir por hidrólisis la molécula. Hoy más del 95 % de los estafilococos dorados del medio hospitalario son resistentes a la penicilina. El desarrollo de la resistencia bacteriana a un antibiótico es una consecuencia de la presión de selección ejercida por el fármaco. Un antibiótico no destruye más que a las bacterias sensibles de una población bacteriana dada y el sistema inmunitario del enfermo hace el resto. Si el tratamiento es incompleto (o si es innecesario, como en las enfermedades víricas, frente a las que los antibióticos carecen de efecto), las bacterias resistentes encuentran el camino expedito para su desarrollo y multiplicación. El número de familias de antibióticos es por desgracia limitado. La última descubierta data de 1962. Sin progresos decisivos y sin el abandono de prácticas terapéuticas inapropiadas, nos arriesgamos a perder la guerra con las bacterias.

Los peligros asociados a las enfermedades infecciosas no se limitan a las epidemias propagadas de forma natural. La reciente guerra del Golfo Pérsico trajo el fantasma de las armas biológicas. El temor a su recurso ha llevado a frenar y a aplazar indefinidamente la aplicación de una resolución de la OMS que preveía la destrucción para el 30 de junio de 1999 de los últimos virus de la viruela vivos, pues es evidente que estos ejemplares serían de la mayor utilidad en caso de reemergencia del virus, ya fuera "accidental o intencionada".

En el éxito y en la conciencia de los fracasos ha desempeñado un papel decisivo el desarrollo de una disciplina de reciente historia, la epidemiología. Nacida al socaire de los primeros trabajos estadísticos y bacteriológicos del último tercio del siglo XIX, permitía acotar la incidencia real de la patología en una comunidad en un intervalo temporal determinado. Poco a poco sus cultivadores fueron refinando métodos y conceptos, perfeccionando la preparación de los estudios, depurando fuentes de sesgo y confusión, aquilatando los procesos de inferencia causal. Su campo de investigación comenzó a trascender los límites estrechos de las enfermedades infecciosas para

incluir las crónicas y otras de interés sanitario general. Para comprender su influjo en el bienestar sanitario de las gentes piénsese en la aportación de la epidemiología al recomendar la adición de flúor al agua en los años cuarenta, que supuso una prevención generalizada de la caries dental. La búsqueda de una asociación entre la dieta, el estilo de vida y los factores ambientales, por un lado, y la patología, por otro, constituye el objetivo primordial de la epidemiología en su significado moderno.

La epidemiología enseña que el primer paso a dar en la prevención de una epidemia es la pronta detección. De ahí el interés de la recolección sistemática y persistente de datos a través de métodos moleculares y redes de comunicaciones, con el consiguiente análisis e interpretación de los mismos. Puede servir de ejemplo la norteamericana Red Nacional Molecular de Subclasificación para la Vigilancia de Enfermedades de Origen Alimentario, el PulseNet, que ha logrado la identificación de brotes en diversos estados de la Unión de un número relativamente escaso de personas afectadas. Por lo que respecta a los métodos moleculares, los médicos cuentan con un poderoso armamentario para descubrir la naturaleza infecciosa de una enfermedad. Si éstos fracasan, los bioquímicos pueden extraer perfiles de respuesta en el ARNm huésped que son específicos del agente o de la clase. En cualquier caso, la experiencia epidemiológica reciente nos revela que laboratorio y práctica clínica se complementan a la hora de descubrir un nuevo problema patológico.

Tras la detección, el control. Los sistemas de detección de enfermedades infecciosas emergentes deben hallarse en íntima relación con los sistemas de control. Junto a los imprescindibles servicios de inspección rutinaria, se demanda una capacidad de respuesta rápida, es decir, de ensayo presto de las pruebas y de realización de investigaciones epidemiológicas.

Por fin, la prevención. Las vacunas constituyen un ejemplo excelente de prevención comprobada. Veintitrés millones de ancianos estadounidenses no recibieron la vacuna pneumocócica en 1993; con ella se habrían asegurado unos 78.000 años de vida saludable y se hubieran ahorrado 194 millones de dólares. Otros métodos de eficacia indiscutible son los análisis de sangre y el tratamiento de productos sanguíneos para prevenir la hepatitis B y el sida, así como la admi-

nistración de antibióticos *intrapartum* a las mujeres que presentan riesgo de transmitir a su descendencia estreptococos del grupo B. Los biosensores y los microdispositivos de ADN son técnicas que, entre otras, y conforme nos adentremos en el nuevo milenio, habrán de ejercer profundos efectos en la medicina clínica y en la práctica sanitaria pública, pues tendrían que permitir un diagnóstico rápido y específico de las enfermedades, al conocerse de inmediato los organismos implicados y si portan genes de resistencia.

El 6 de agosto de 1999 moría en el hospital Charité de Berlín un ciudadano alemán que acababa de volver de Costa de Marfil. Pocos días después del regreso presentó fiebre elevada y, excluidas otras posibilidades, se pensó en el Ebola. Los otros pacientes del hospital fueron evacuados y se confinó al personal médico en la clínica. La noticia saltó de inmediato a los medios de comunicación, sembrando la inquietud. Algunos periódicos se preguntaron si alguno de los restantes pasajeros de ese vuelo estaría también contagiado y si podría ser el inicio de una epidemia que se extendiera por toda Europa. Incluso se preparó al ejército para un eventual traslado de enfermos o médicos. Al final resultó que la vacuna contra la fiebre amarilla no había producido la inmunización esperada, algo que ocurre en menos del 1 % de los casos en Europa. Se trató del primer caso conocido de muerte por fiebre amarilla en Alemania desde 1946.

El caso demuestra por un lado la enorme alarma que producen situaciones como la descrita, pero pone también en evidencia que distan de ser posibilidades remotas. A las puertas del siglo XXI hay que recuperar la capacidad para luchar contra las enfermedades infecciosas. Tal vez algún día se pueda cerrar esa página de la historia. Pero no será mañana.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

- THE BURDENS OF DISEASE, EPIDEMICS & HUMAN RESPONSE IN WESTERN HISTORY. J. N. Hays. Rutgers University Press, New Brunswick, 1998.
- VIRUSES, PLAGUES & HISTORY. M. B. Oldstone. Oxford University Press, Nueva York, 1998.
- EMERGING INFECTIOUS DISEASES: PUBLIC HEALTH ISSUES FOR THE 21ST CENTURY. S. Binder, A. M. Levitt, J. J. Sacks, J. M. Hughes. *Science*, vol. 284, n.º 5418, págs. 1311-1313; 1999.