

Capítulo tercero

Microorganismos y epidemias en la era de la globalización

José Luis Puerta

Resumen

El aumento de brotes y epidemias por enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes en países en desarrollo y desarrollados, nos invita a analizar la relación entre los humanos y la naturaleza de la que también formamos parte, ya que esa delicada relación se está viendo gravemente alterada por la sobreexplotación de la tierra y la invasión de los espacios salvajes; el cambio climático; la globalización acelerada; el crecimiento de la población y el desarrollo de megalópolis con sus inevitables lúmpenes; las migraciones forzadas o sin control, y otros elementos que facilitan la aparición y transmisión de viejos y nuevos patógenos. La historia de la humanidad al igual que el resultado de muchas guerras, como se expone sumariamente, han sido hasta cierto punto consecuencia de la patología infecciosa. Para no perder la perspectiva multidisciplinar, se abordan aquí distintos temas que son imprescindibles para comprender los fenómenos epidémicos. Asimismo, se aportan datos relativos a las enfermedades transmisibles. Los brotes que más alarma están provocando especialmente las zoonosis por virus ARN, la resistencia a los antimicrobianos y las tres grandes pandemias (tuberculosis, VIH/SIDA y malaria) se revisan con más detalle en este artículo, que finaliza dando una visión

general de las actividades realizadas a nivel mundial por distintas instituciones (nacionales, multilaterales, públicas y privadas) cuyo objetivo es hacer frente a las amenazas procedentes del enmarañado y tornadizo mundo de los agentes infecciosos.

Palabras clave

Epidemia, pandemia, infecciones emergentes y reemergentes, globalización, tuberculosis, VIH/SIDA, malaria, resistencia a los antimicrobianos, R&D Blueprint, *One World, One Health*.

Microorganisms and epidemics in the era of globalization

Abstract

The increase of outbreaks and epidemics due to emerging and re-emerging infectious diseases, in developing and developed countries, invites us to analyze the delicate relationship between humans and Nature of which we are also part, since it is being seriously affected by overexploitation of the earth and the invasion of wild spaces; climate change; accelerated globalization; the growth of the population and the development of megalopolis with its inevitable lumps; forced or uncontrolled migrations, and other elements that facilitate the emergence and transmission of old and new pathogens. The history of humanity as well as the result of many wars, as it is briefly exposed, have been to a certain extent a consequence of infectious pathology. In order not to lose the multidisciplinary perspective, different topics that are essential to understand epidemic phenomena are addressed here. Data related to communicable diseases are also provided. The most alarming outbreaks (especially zoonoses due to RNA viruses), antimicrobial resistance and the three major pandemics (tuberculosis, HIV / AIDS and malaria) are reviewed in some detail in this article, which ends with an overview of the activities carried out worldwide by different institutions (national, multilateral, public and private), whose objective is to face the threats coming from the tangled and turning world of infectious diseases.

Keywords

Epidemic, pandemic, emerging and re-emerging infections, globalization, tuberculosis, HIV/AIDS, malaria, antimicrobial resistance, R&D Blueprint, One World, One Health.

«Antes de la llegada del siglo xx, los problemas sanitarios del mundo industrializado eran muy diferentes e independientes de los que podían encontrarse en los territorios colonizados; en muchos aspectos "Occidente" y el "resto" estaban justo empezando a contactar. Sin embargo, durante el siglo xx todo creció de manera entrelazada por la transformación de los imperios, las gigantescas migraciones, los cambios que acompañaron al capitalismo, las revoluciones en las comunicaciones, las guerras mundiales y la globalización de la política».

Roy Porter, *The Greatest Benefit to Mankind*¹

La globalización puede definirse como un proceso de alcance planetario caracterizada por el flujo de personas, animales, plantas, microorganismos, bienes, conocimientos, técnicas, artes, costumbres, creencias, etcétera a través de fronteras geográficas, políticas, culturales y étnicas. Aunque está recibiendo una atención creciente en los últimos lustros por su magnitud y fuerza incontenible, constituye un fenómeno que viene de muy antiguo. Baste pensar en la expansión del *Homo sapiens* a través de nuestro planeta iniciada hace decenas de miles de años. En aquellos tiempos, cuando comenzó ese lento e imparable éxodo desde las tierras africanas, los humanos que eran cazadores-recolectores convivían en pequeñas colectividades, formadas por algo más de cien individuos («número de Dunbar»²). Dado que estaban desperdigadas en vastas extensiones geográficas el intercambio de patógenos entre ellas era improbable y, por ende, el riesgo de epidemias. Por contra, la vida en las ciudades, más del 50% de los humanos somos ya urbanitas, ha aumentado la incidencia y la gravedad de las enfermedades infecciosas capaces de provocar pandemias.

La larga y riquísima historia política, guerrera y comercial del *Mesogeios Thalassa* («mar en el medio de las tierras»), que era como los griegos denominaban al mar Mediterráneo; la Ruta de la Seda iniciada en el siglo I a. C.; la expansión de los pueblos vikingos durante los siglos IX y X; las invasiones mongolas a lo largo del siglo XIII; la «muerte negra» que asoló Europa en el si-

¹ PORTER, R. *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity*. New York: Norton & Company 1998, p. 483.

² DUNBAR RIM. «Coevolution of neocortical size, group size and language in humans». *Behavioral and Brain Sciences* 16(4). 1993, pp. 681-735.

glo XIV sirviéndose de las vías comerciales; las rutas transoceánicas abiertas y exploradas por portugueses y españoles desde finales del siglo XV y el intenso comercio que le siguió entre los siglos XVI y XIX, en el que tampoco faltó el trasiego de microbios, constituyen realidades históricas a las que se les unieron otras más cercanas en el tiempo y, por consiguiente, más presentes en nuestra memoria como la mal llamada «gripe española». Este sumarísimo repaso solo tiene por objeto recordar que la globalización y sus trascendentales consecuencias –entre ellas el intercambio de microorganismos y la aparición de brotes infecciosos– siempre han existido. Son su amplitud geográfica, intensidad y velocidad las que determinan el carácter de este viejo fenómeno en cada época. Hoy más que nunca las pandemias, epidemias y brotes infecciosos que hemos padecido y los que sabemos que pueden estar acechándonos acentúan la necesidad de anticiparse a ellos o estar preparados para cuando aparezcan.

Por lo tanto, tenemos que interpretar la globalización actual como una vieja fuerza. Siendo su enorme pujanza, alcance y magnitud lo realmente nuevo –importa repetirlo–. Es el resultado de la poderosísima tecnología de la que disfrutamos, la casi desaparición de las fronteras y los aranceles (aunque parece que algunos quieren volver a los viejos tiempos), el acrecentamiento generalizado de la riqueza (aunque todavía quede un largo camino por recorrer) y un aumento de la población (gráfico 1) y de la esperanza de vida asombrosos. Cambios que han dado lugar a un tráfico mucho más diverso y acelerado de mercancías y seres vivos en el seno de un mundo muy urbanita e hipercomunicado. Al punto que para Christakis y Fowler nuestro tiempo es el del *Homo dictyous* («hombre en red»)³. Como botón de muestra de todo esto señalemos que el 99,9% de los casos de malaria registrados por el European Surveillance System (TESSy) en los países de la UE/EEE, en 2014, fueron importados de áreas endémicas, sobre todo africanas⁴. Llegados a este punto, conviene advertir al lector de que en este capítulo se va a abordar un conjunto de intrincados problemas que difícilmente pueden comprenderse desde los límites de una sola disciplina.

³ CHRISTAKIS, N. A.; FOWLER, J. H. Conectados: El sorprendente poder de las redes sociales y cómo nos afectan. Barcelona: Taurus 2010, p. 233.

⁴ EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Communicable Disease Threats Report (CDRT) [acceso: 8/5/2018]. Disponible en https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Malaria%20AER_1.pdf.

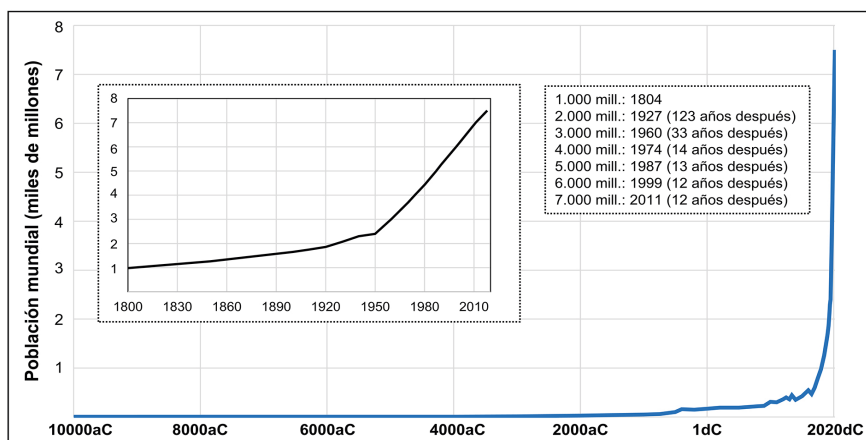


Gráfico 1. Evolución de la población mundial, desde el Neolítico al año 2018 d. C.

Fuente: Elaboración propia^{5,6}.

Breve historia de las enfermedades infecciosas

Los agentes infecciosos han de parasitar organismos superiores para obtener los nutrientes y la energía necesarios para el funcionamiento de sus sistemas tróficos. La mayoría de las infecciones son benignas y algunas incluso beneficiosas para el huésped y el invasor, este es el caso de la microbiota normal (o microbioma humano). De suerte que solo una minoría de las invasiones microbianas, debido al quebranto que producen en la salud del huésped, se puede etiquetar de «enfermedad infecciosa».

Desde el punto de vista epidemiológico, el *Homo sapiens* ha experimentado desde sus orígenes profundas transformaciones debidas a diversas causas que podemos resumir como sigue:

- Los largos procesos de expansión y habitación a lo largo y ancho del planeta, conocidos como las migraciones humanas prehistóricas e históricas.
- Los intercambios (incluidos los genéticos) entre las poblaciones dispersas y aisladas que componen nuestra especie (y con los neandertales hasta hace 20.000 o 30.000 años)⁷.

⁵ UNITED NATIONS. Population Division. The World at Six Billion. New York: United Nations 1999, pp. 5 y 8.

⁶ WIKIPEDIA. World population [acceso: 6/5/2019]. Disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/World_population.

⁷ KUHLWILM, M.; GRONAU, I.; HUBISZ, M. J. y cols. «Ancient gene flow from early modern humans into Eastern Neanderthals». Nature 530(7591). 2016, pp. 429-433.

- El surgimiento de la agricultura y la domesticación de ciertos animales en el Neolítico, progresos que fueron el origen de las ciudades y, por ende, del comienzo de las aglomeraciones humanas y de un contacto más estrecho con los animales domésticos deseados e indeseados (por ejemplo, los roedores).
- Los paulatinos avances tecnológicos que han propiciado el alcantarillado, el agua corriente, hogares mejor ventilados y más saludables, la seguridad alimentaria, los antibióticos, las vacunas, etcétera.

Todos estos hechos han troquelado los grandes patrones epidemiológicos exhibidos por nuestra especie a lo largo del tiempo. Que, aunque tamizados por el proceso civilizatorio, todavía pueden observarse en las distintas áreas geográficas. El patrón más prístino, el del *H. sapiens* cazador-recolector, persiste aún en las más de 100 tribus aisladas o no contactadas (*uncontacted tribes*) que probablemente haya en la actualidad en todo el mundo, ubicadas sobre todo en tierras amazónicas y papúes⁸ (este autor secunda la postura de que no hace falta armar expediciones para estudiar este fenómeno).

William H. McNeill (1917-2016), en su obra canónica *Plagues and peoples*⁹, distinguió cinco etapas en la larga relación de nuestra especie con los microbios:

- *Primera*. La aparición de la agricultura y la ganadería en el Creciente Fértil, hace unos 10.000 años, propició el primer gran cambio en esas relaciones bilaterales. Hoy, al igual que entonces, la transformación de nuestro hábitat nos pone en contacto con «nuevos» microorganismos que luego contagiamos a otros congéneres –con mayor o menor rapidez– por causa de nuestros desplazamientos. Así, las infecciones propias de la infancia se originaron en aquellos tiempos por patógenos que surgieron del contacto con los animales domesticados. De la misma forma que las infecciones emergentes de hoy surgen de nuestros acercamientos, por invasión y fractura de los espacios salvajes, al murciélago en herradura (SARS Síndrome respiratorio agudo grave), el chimpancé (VIH) o el mono Rhesus (Zika). Además, estudios epidemiológicos empíricos sobre la persistencia o des-

⁸ HOLMES H. «How many uncontacted tribes are left in the world?». New scientist [acceso: 20/3/2019]. Disponible en <https://www.newscientist.com/article/dn24090-how-many-uncontacted-tribes-are-left-in-the-world/>.

⁹ MCNEILL, W. H. *Plagues and peoples*. New York (EE. UU.): Anchor Books Editions 1998, p. 7.

aparición de las infecciones, en poblaciones humanas aisladas de diversos tamaños, han proporcionado estimaciones sobre el número de individuos requeridos para mantener una enfermedad dentro de un grupo humano (*crowd disease*). En el caso del sarampión, la rubéola y la tos ferina son necesarios, al menos, varios cientos de individuos; algo que solo se logró con el nacimiento de las *protociudades*, es decir, cuando empezamos a convertirnos en agricultores y pastores¹⁰.

- *Segunda*. Resultaría del encuentro entre las enfermedades infecciosas ya «civilizadas» y asentadas en las diferentes regiones de Eurasia, en las que se había llegado a un equilibrio entre los humanos y sus microorganismos. Como es parte del trabajo de los historiadores poner fechas a los grandes fenómenos que han marcado nuestro currir, el comienzo de esta etapa –según McNeill– lo jalonaría la Segunda Guerra Médica (480-479 a. C.) iniciada por Jerjes el Grande, cuando intentó conquistar Grecia para hacerse con sus feraces tierras y mantener así la gran parasitación de la sociedad que distinguió a su imperio¹¹.
- *Tercera*. Arrancaría en los albores del siglo XIII con las invasiones mongolas iniciadas en Extremo Oriente que alcanzaron las zonas más orientales de Europa, donde comenzó la pandemia de peste negra que arribó a Italia en 1346, y de allí se difundió al resto del continente. Todos los estudios sugieren que se propagó por las ratas y las pulgas infectadas que viajaban en los barcos de los mercaderes genoveses en su huida de Caffa, ciudad situada en el mar Negro. Desde entonces, aunque menos virulentos, los sucesivos brotes no se extinguieron hasta principios del siglo XVIII. *Yersinia pestis* (la bacteria causante de la peste) fue el microbio más conspicuo de esta etapa. Aunque ya había debutado mucho antes al haber provocado, entre otras, la plaga de Justiniano (541-543 d. C.), que ocasionó grandes estragos en el Imperio romano de Oriente, desapareció de los dominios de la Europa cristiana en la segunda mitad del siglo VIII, pues la última mención que existe sobre ella en las fuentes cristianas se remonta al año 767. Por lo que se asume que, tras una serie de precarios saltos entre ciudades del Mediterráneo, el microorganismo no encontró un nicho ecológico en el que perpetuarse.

¹⁰ WOLFE N. D.; DUNAVAN, C. P.; DIAMOND, J. «Origins of major human infectious diseases». *Nature*, 447. 2007, pp. 279-283.

¹¹ MCNEILL W. H. *Plagues and peoples*, op. cit., pp. 94-95.

La peste negra del siglo XIV se vivió en términos apocalípticos. Fue un invitado inesperado del que no se sabía nada y su etiología fue presa de todo tipo de elucubraciones propias de la época, desde la cólera de Dios a un malhadado cruce de astros y afectó a todos los estratos sociales; provocó una grandísima mortandad, y no se estaba a salvo de ella ni en el campo ni en la ciudad. Al ser la peste una zoonosis, el contagio estaba asegurado porque humanos, mercancías y ratas compartían el mismo hábitat (casas, barcos, graneros o carrromatos) y se desplazaban por las mismas rutas marítimas y fluviales, y por caminos atiborrados de peregrinos. La epidemia saltaba entre las grandes ciudades que se convertían, a su vez, en nuevos núcleos de dispersión que terminaban por alcanzar el medio rural^{12 13}. Aunque todo esto sucedía con mucha lentitud, ya que en aquellos tiempos una plaga iniciada en las zonas meridionales de Europa tardaba más de tres años en aparecer en los rincones más septentrionales. La velocidad media con la que se movía no superaba los cinco kilómetros al día¹⁴. En cambio, al primer caso de SARS registrado en Canadá en 2003 solo le tomó un día recorrer los 12.542 kilómetros que separan Hong Kong de Toronto¹⁵.

- *Cuarta*. Sería el resultado del descubrimiento del Nuevo Mundo en las postrimerías del siglo XV, y daría lugar a lo que el historiador estadounidense Alfred W. Crosby¹⁶ denominó el «intercambio colombino» (*Columbian Exchange*). Así, desde las primeras luces del siglo XVI, se asistió a un notable tráfico bidireccional de productos agrícolas, animales, conocimientos, avances tecnológicos y microorganismos entre el Nuevo y el Viejo Mundo, flujo que aún perdura con una enorme intensidad. Naturalmente, en este intercambio no faltaron hechos

¹² MCNEILL, W. H. *Plagues and peoples*, op. cit., pp. 170-171.

¹³ «La peste negra, la epidemia más mortífera». National Geographic (edición en español). 17 de agosto de 2012 [acceso: 9/5/2018]. Disponible en http://www.nationalgeographic.com.es/historia/grandes-reportajes/la-peste-negra-la-epidemia-mas-mortifera_6280/1.

¹⁴ SCOTT, S.; DUNCAN, C. J. *Biology of Plagues: Evidence from Historical Populations*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001. Citado en Christakis, N. A., Fowler, J. H. *Conectados*, op. cit., p. 157.

¹⁵ CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «Update: Severe Acute Respiratory Syndrome». *MMWR* 52(23). Toronto, Canada, 2003, pp. 547-550, [acceso: 29/3/2019]. Disponible en <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5223a4.htm>.

¹⁶ CROSBY, A. W. *The Columbian Exchange: Biological and Cultural Consequences of 1492*. Westport (Conn., EE. UU.): Greenwood Press 1973.

poco ejemplares. En esta categoría puede encuadrarse –por ser una actuación premeditada– el sucedido en 1763 durante la rebelión de Pontiac (1763-1766). Como los amerindios de esa zona de Michigan se mostraron hostiles contra la presencia extranjera, Sir Geoffrey Amherst (1717-1797), el comandante en jefe de las tropas británicas en Norteamérica, dio la orden de utilizar cualquier medio para acabar con los sublevados, a lo que su subordinado, el coronel Henry Bouquet (1719-1765), contestó con una carta en los términos siguientes: «Trataré de inocular a los indios con algunas mantas que caigan en sus manos y evitaré contagiarme»¹⁷. Esta desdichada efeméride, en opinión del director del programa de erradicación de la viruela, Donald Henderson (1928-2016), inauguró el comienzo del uso del virus que la provoca como «arma biológica»¹⁸.

No está de más recordar que las enfermedades transmisibles importadas tuvieron (y pueden tener) consecuencias devastadoras para todos. La epidemia de peste que sacudió España entre 1596 y 1602, provocó la muerte a más de medio millón de almas. Su inicio tuvo lugar en el puerto de Santander donde atracó el *Rodamundo*, buque procedente de Dunkerque (Francia) y responsable de la tragedia. De nuevo, a lo largo del siglo XVII, la «muerte negra» nos visitó en varias ocasiones sobre todo a través del puerto de Málaga, causando más de un millón de muertos adicionales. Algunos autores han considerado a *Y. pestis* como un importante adyuvante del declive económico y político de nuestro país^{19 20}.

- *Quinta*. Se originaría en el siglo XVIII y vendría de la mano de la organización («estatalización») de la ciencia, algunos avances de la medicina y el inicio de la Revolución Industrial. Esta, entre otras cosas, supuso para las ciudades (en especial en aquellas donde la actividad fabril era rampante) enormes aglomeraciones humanas, condiciones de vida insalubres y pobreza. Pues como ha señalado Stephen S. Morse: «Los

¹⁷ BOUQUET, H. Letter, July 13, 1763. MSS 21634:321. British Library. London [acceso: 25/3/2019]. Disponible en http://www.nativeweb.org/pages/legal/amherst/34_40_305_fn.jpeg.

¹⁸ HENDERSON, D. A. y cols. «Smallpox as a Biological Weapon». *Medical and Public Health Management*. JAMA 281.1999, pp. 2127-2137.

¹⁹ MCNEILL, W. H. *Plagues and peoples*, op. cit., p. 182.

²⁰ KOHN, G. C. *Encyclopedia of Plague and Pestilence: From Ancient Times to the Present*. New York: Facts on File, Inc. 2008, pp. 372-375.

lúmpenes constituyen las autopistas del tráfico microbiano»²¹. Por su parte, la medicina empezó a avanzar de la mano de la ciencia; un resultado ejemplar de este provechoso maridaje lo encontramos en la «Real Expedición Filantrópica de la Vacuna», iniciada cuando alboreaba el siglo XIX y a la que se dedican algunos comentarios en otro capítulo de esta monografía. Un equivalente en el siglo XIX de las atroces consecuencias de las epidemias de peste en la España del siglo XVII puede verse en la hambruna irlandesa de la patata (1845-1849), desencadenada por la irrupción de una plaga de tizón tardío, cuyo agente es un oomiceto de origen andino, *Phytophthora infestans*. De una población de ocho millones de personas que habitaban entonces la isla, aproximadamente, un millón (12,5%) murió por causa del hambre y otro millón y medio adicional (19%) se vió forzado a emigrar^{22 23}.

Debido a que la obra de McNeill se publicó en 1977, me aventuro a proponer una *sexta etapa* que arrancaría con la erradicación de la viruela, momento en el que el mundo empieza a ser testigo de una acelerada y generalizada reducción de la mortalidad infantil, al tiempo que aumentaba la esperanza de vida hasta unos niveles nunca imaginados. Pudiéndose comprobar además que las teorías catastrofistas, tan difundidas al final de la década de 1960 y comienzos de la siguiente, basadas en la idea neomalthusiana de que las necesidades derivadas del enorme crecimiento de la población no podían ser atendidas, ni con los recursos existentes en aquel momento ni con los venideros²⁴, no se cumplían. Antes bien, desde entonces asistimos a tres revoluciones históricas simultáneas e íntimamente relacionadas: la tecnológica-digital, la demográfica (caracterizada, aparte de lo ya apuntado, por una disminución estimable del número y el porcentaje de personas que viven en situación de pobreza extrema, y una importante reducción de las hambrunas) y la provocada por una pujante globalización. Lo que ha transformado el ecosistema y, por ende, la dinámica y el alcance de los brotes epidémicos que afectan a todos los seres vivos.

²¹ MORSE, S. S. «Global microbial traffic and the interchange of disease». *AJPH* 82. 1992, pp. 1407-1413.

²² «Diseases of plants». *Encyclopaedia Britannica*. 15.ª edición, vol. 17. Chicago (EE. UU.), 1988, p. 359.

²³ «Famine». *Encyclopaedia Britannica*, op. cit., vol. 4, pp. 674-5.

²⁴ EHRlich. P. R. *The Population Bomb*. New York: Ballantine Books 1971, p. xi.

En resumen, a lo largo de la historia una miríada de factores²⁵ no solo médicos y a los que resulta difícil asignarles por separado su verdadero peso (como ocurre en cualquier sistema complejo, no lineal), han gobernado las intrincadas relaciones de nuestra especie con el mundo de los microbios y por consiguiente con la salud y la enfermedad.

No olvidemos lo básico

Toda la historia del *Homo sapiens* –como estamos viendo– no deja de estar influenciada por las infecciones. Estas pueden afectar a un gran número de personas o de animales en un determinado ámbito geográfico y durante un lapso de tiempo concreto, fenómeno que llamamos «epidemia» (del griego: *epí*, sobre; y *dêmos*, pueblo). En otras ocasiones y como una consecuencia del proceso civilizatorio, aquejan a un elevado porcentaje de individuos o animales en uno o varios países y de forma casi simultánea, entonces hablamos de una «pandemia» (del griego: *pan*, todo; y *dêmos*, pueblo)²⁶.

La enfermedad infecciosa tiene lugar cuando un microorganismo invade un huésped, se multiplica en sus tejidos y pone en marcha una reacción inmunológica-inflamatoria con la finalidad de exterminar al invasor o a las toxinas que produce. Las infecciones pueden ser locales o sistémicas (generalizadas) y estar causadas por bacterias, virus, priones, hongos, protozoos o helmintos.

El término «infección emergente» hace referencia a dos fenómenos: Por un lado, a la aparición de una enfermedad infecciosa nueva causada por un microorganismo que no había infectado antes a nuestra especie o no se había identificado como patógeno para nuestra especie, ejemplos de esto son la *Rickettsia sibirica mongolitimonae*²⁷, el coronavirus del SARS, el virus Guanarito²⁸ o el *Helicobacter pylori*²⁹; y, por otro, al surgimiento de una infec-

²⁵ MCKEOWN, T. El papel de la medicina: ¿sueño, espejismo o némesis? México: Siglo XXI, 1982.

²⁶ Diccionario terminológico de ciencias médicas. Barcelona: Elsevier Masson 13.ª ed., 1992; pp. 417 y 921.

²⁷ YU, X. y cols. «Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China». J Clin Microbiol 31. 1993, pp. 83-8.

²⁸ SALAS, R.; PACHECO, M. E.; RAMOS, B. y cols. «Venezuelan haemorrhagic fever». Lancet 338 (8774). 1991, pp. 1033-1036.

²⁹ MARSHALL, B. J.; WARREN, J. R. «Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration». The Lancet 323(8390). 1984, pp. 1311-1315.

ción reemergente, es decir, de una enfermedad cuya incidencia está aumentando, bien sea en su ubicación geográfica tradicional o fuera de ella. Esto es lo que se está observando, sobre todo, con los arbovirus (*ARthropod-Borne virus*) o virus transmitidos por artrópodos³⁰. Un buen ejemplo de infección reemergente se encuentra en lo sucedido en agosto de 1999: los casos registrados en aquellas fechas de encefalitis equinas aviares y humanas anunciaron la aparición en Nueva York de un conocido arbovirus del Viejo Mundo, el virus del Nilo Occidental (transmitido por un mosquito). Cinco años después se había hecho endémico en EE. UU., el sur de Canadá, el Caribe y Sudamérica. Los estudios filogenéticos abonan la idea de que se introdujo en el Nuevo Mundo solo una vez, lo que nos sitúa ante un episodio de origen antrópico, en el que no mediaron las aves migratorias, ya que casi con toda seguridad estas lo habrían introducido en más de una ocasión. Lo que no fue óbice para que, una vez que el virus arribó a Nueva York, las aves desempeñaran un papel importante en su dispersión y epidemiología³¹. En 1999 solo se habían registrado 66 casos en EE. UU., todos en Nueva York. En 2016 superaban los 46.000 y estaban ya dispersos por todos los estados que integran ese inmenso país, excepción hecha de Alaska³².

Hay identificados algo más de 1.400 microorganismos que son patógenos para los humanos, de los cuales unos 800 son especies zoonóticas constituidas por bacterias, virus, priones, hongos o parásitos. De los aproximadamente 400 patógenos emergentes o reemergentes observados en los últimos 70 años y que afectan a nuestra especie, sabemos que el 60% son zoonóticos y que un considerable número de ellos son virus ARN. Como luego veremos, tenemos una limitada capacidad para predecir cómo actuará un nuevo patógeno zoonótico. Aunque preocupan especialmente aquellos que nos invaden dificultosamente, pero luego se transmiten entre nosotros con éxito hasta producir pandemias de alcance mundial como ha sucedido, por ejemplo, con el VIH o el virus H1N1 porcino recombinante (pH1N1/2009) detectado en Veracruz (México) en 2009. Por otro lado, debido a que actualmente el VIH y la gripe se contagian de persona a persona sin la

³⁰ CRAWFORD, D. H. *Viruses: A Very Short Introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2018, pp. 33-34.

³¹ GOULD, E.; PETTERSSON, J.; HIGGS, S. y cols. «Emerging arboviruses: Why today?». *One Health* 4. 2017, pp. 1-13.

³² CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «West Nile virus. Final Cumulative Maps & Data for 1999–2016» [acceso: 3-4-2018]. Disponible en <https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/cumMapsData.html>.

ayuda de un huésped animal iniciador, la OMS ya no las considera zoonosis³³.

Interesa tener presente que los brotes infecciosos se observan en todas las especies vivas. Todo lo que existe en la naturaleza convive y es interdependiente, idea ya ínsita en la filosofía griega y recogida también en el *Cuerpo hipocrático* (siglo IV a. C.). Tres ejemplos han de servir para subrayar que solo hay «Una salud» (*One Health*)³⁴ y es muy dependiente del medio en el que habitamos (*One World*):

- El síndrome de la mancha blanca es una enfermedad producida por un virus (*whispovirus*) muy letal (su mortalidad alcanza el 70%) para los langostinos y camarones, especialmente los criados en acuicultura, por lo que sus brotes acarrearán cuantiosas pérdidas económicas dado el elevado valor que alcanzan estos crustáceos en el mercado³⁵.
- La peste de los pequeños rumiantes (PPR) que enferma a estos animales domésticos, aunque no a nuestra especie, es originada por un morbillivirus que pertenece a la misma familia que el virus del sarampión y el de la peste bovina (esta ha sido la segunda y última enfermedad infecciosa completamente erradicada, después de la viruela³⁶). El agente productor de la PPR puede contagiar hasta al 90% de las cabañas y llegar a aniquilar al 70% de sus integrantes. Por lo que la PPR, como fácilmente se colige, supone una enorme amenaza para la economía y la seguridad alimentaria de muchos hogares rurales pobres. El 80% de los 2.100 millones de ovejas y cabras que se calcula que habitan en la Tierra viven en ciertas regiones de África y Asia acechadas por esta virosis³⁷.

³³ LEVIN, S. y SINGH K. «Zoonosis». En Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna, 25.ª Edición. Elsevier España, S. L. U. 2017, pp. 2056-2060.

³⁴ ONE HEALTH INITIATIVE. Disponible en www.onehealthinitiative.com.

³⁵ «White spot disease overview». Queensland Government. Department of Agriculture and Fisheries [acceso: 21/3/2018]. Disponible en <https://www.daf.qld.gov.au/business-priorities/animal-industries/animal-health-and-diseases/a-z-list/white-spot-disease/overview>.

³⁶ MCNEIL, D. G. «Rinderpest, Scourge of Cattle, Is Vanquished». The New York Times, 2011 June 27 [acceso: 28/3/2018]. Disponible en <https://www.nytimes.com/2011/06/28/health/28rinderpest.html>.

³⁷ «Global control and eradication of 'peste des petits ruminants'». Investing in veterinary systems, food security and poverty alleviation. OIE and FAO, 2015 [acceso: 15/4/2018]. Disponible en <http://www.fao.org/3/a-i4477e.pdf>.

- La quitridiomycosis es una enfermedad infecciosa fúngica causada por el *Batrachochytrium dendrobatidis* (aislado hace 20 años), que ha provocado muertes masivas durante las últimas décadas y la extinción a escala planetaria de distintas especies de anfibios. Este hongo es responsable del declive de 501 especies de estos vertebrados de piel húmeda, incluyendo la presunta desaparición de 90 de ellas. De acuerdo con Scheele y cols.³⁸: «La quitridiomycosis panzootica representa la mayor pérdida registrada de biodiversidad atribuible a una enfermedad». esto constituye una clara muestra de como la vieja actividad antropogénica ha derribado las barreras a la dispersión de seres vivos y enfermedades que amenazan la biodiversidad.

Cada vez que aparece un brote infeccioso, algo que sucede de tiempo en tiempo y sin anunciarse, provoca en la población de la zona donde se desarrolla una enfermedad infecciosa o transmisible, más o menos grave, de la que los afectados pueden recuperarse *ad integrum*, lo esperable tras un catarro común; o acompañarse de secuelas, que es lo que se observa con mucha frecuencia en la poliomielitis; o conducir a la muerte (a gran parte de la población), lo habitual en las plagas de peste o por Ébola.

La suerte de cada individuo cuando contrae una enfermedad infecciosa depende en esencia de tres factores: la *virulencia del patógeno* que la provoca, esto es, su habilidad para originar una enfermedad, que es tanto como decir su capacidad para romper todas las barreras protectoras; la *susceptibilidad del huésped*, esto es, sus recursos para neutralizar al agente agresor, sobre todo mediante la puesta en marcha de su sistema inmunológico; y la posibilidad de acceder –si es que ya se ha desarrollado– a una terapéutica adecuada. La *susceptibilidad del huésped* determina que el tipo de patógeno causante de la infección y la evolución y gravedad de esta no sean iguales en un feto, un recién nacido, un niño, un adulto o un anciano. Al igual que tampoco son comparables en un individuo inmunocompetente (sano) o en uno inmunodeprimido, pues este no solo tiene más propensión a desarrollar una infección por los microbios más habituales (como es el caso del bacilo tuberculoso en los diagnosticados de SIDA), sino que se convierte en una víctima propicia para los llamados «patógenos oportunistas», que son aquellos microorganismos que forman par-

³⁸ SCHEELE, B. C. et al. «Amphibian fungal panzootic causes catastrophic and ongoing loss of biodiversity». *Science* 363(6434). 2019, pp. 1459-1463.

te de la flora de nuestro entorno o la microbiota. Así, el *C. difficile*, que es parte de la flora intestinal, en algunos individuos constituye la causa más importante de colitis pseudomembranosa, que puede ser provocada por el tratamiento con ciertos antibióticos.

Sucede también que algunos virus, este es el caso del herpes simple y el citomegalovirus, tienen la capacidad de infectar y acto seguido permanecer en las células del huésped sin interferir en sus funciones, en un estado de latencia que se interrumpe cuando reciben señales de que el sistema inmunológico del huésped está comprometido.

El riesgo de enfermar, ya sea por un microorganismo o por otra causa, está determinado por ciertos hábitos y conductas, la alimentación, la degradación del entorno (natural o urbano), el nivel de educación y económico, el estrés, la genética, el funcionamiento de los servicios sanitarios, etcétera. En general, puede afirmarse que las enfermedades, incluidas las transmisibles, no ocurren de forma azarosa, sino cuando convergen determinadas circunstancias. Por otro lado, en todo conflicto como es el que surge entre la salud y la enfermedad siempre hay al menos dos puntos de vista. Así, de acuerdo con Jared Diamond³⁹, desde la perspectiva del ser humano infectado, las lesiones genitales, la diarrea, la tos o los estornudos constituyen los *síntomas de la enfermedad*. Mientras que desde la del microorganismo invasor, estos síntomas constituyen sagaces estrategias –fruto de la evolución– con las que intenta asegurarse su perpetuación. De ahí el interés del microbio en que enfermemos.

Los agentes patógenos (o su progenie) para sobrevivir tienen que invadir inevitablemente a un huésped. Esto puede producirse por diversas vías que se describen a continuación:

- *Transmisión aérea o respiratoria*. Algunos patógenos son vehiculizados por el aire suspendidos en aerosoles o gotas (las llamadas gotitas de Flügge) que producimos al hablar, toser o estornudar, que conservan la temperatura y humedad que necesitan para su supervivencia antes de invadir un nuevo huésped a través de su nariz, boca o conjuntiva ocular. La tuberculosis o la gripe son transmitidas por esta vía, al igual que el letal carbunco por inhalación (ántrax) que se desarrolla tras respirar las esporas liberadas por el *Bacillus anthracis*. El

³⁹ DIAMOND, J. *Guns, Germs, and Steel: The Fates of Human Societies*. New York: W. W. Norton 1997, p. 199.

pronóstico de los pacientes invadidos por estas esporas depende de la precocidad del diagnóstico y la instauración de un tratamiento antibiótico y de soporte adecuados. Aun con estas medidas, es probable que la mortalidad asociada al carbunco por inhalación supere el 55%. Características únicas que lo convierten en un arma prototípica del bioterrorismo, aunque rara vez se propaga de una persona a otra. Los ataques con carbunco registrados en cinco ciudades de EE. UU. entre el 18 de septiembre y el 9 de octubre de 2001 infectaron a 22 personas. De ellas, 11 lo fueron por inhalación, falleciendo cinco; los otros 11 se contagiaron a través de la piel (carbunco cutáneo), no registrándose ningún caso letal en este grupo, aunque antes de la era antibiótica su mortalidad rondaba el 20%. Este bacilo grampositivo también puede infectar por vía digestiva⁴⁰.

- *Transmisión por vía digestiva.* Algunos patógenos producen infecciones porque contaminan los alimentos o el agua. El cólera o las omnipresentes infecciones entéricas se transmiten de esta forma. Antes de 1991 no se había registrado un brote de cólera en Sudamérica desde hacía un siglo. Pero a veces concurren una serie de circunstancias que acaban irremediablemente en una epidemia. Eso fue lo que sucedió aquel año: un buque que atracó en la costa central peruana bombeó sus aguas de sentina contaminadas por el *Vibrio cholerae* (concretamente por la cepa apodada *El Tor*, responsable de la séptima pandemia iniciada en 1961 en Indonesia) y provocó un brote, cuyos primeros casos aparecieron en Chancay (ciudad costera a 60 km al norte de Lima). Desde ese lugar se extendió de suburbio en suburbio por todo el continente dando lugar a una pandemia. No era la primera vez que un barco bombeaba agua contaminada por este bacilo en la costa peruana o en cualquier otro lugar del mundo. Sin embargo, en aquellas fechas las condiciones fueron propicias para la eclosión de esta enfermedad diarreica, al converger en los nichos ecológicos que constituyen el reservorio de esta bacteria flagelada una salinidad óptima, una elevación de la temperatura medioambiental y un aumento del nivel de los ríos⁴¹. A esto

⁴⁰ LANE, H. C. y FAUCCI, A. S. «Bioterrorismo microbiano». En Faucci A. S. et al. Principios de Medicina Interna. 17.ª Ed. Editorial McGraw Hill 2008, pp. 1343-1352.

⁴¹ Experiencia de la epidemia del cólera en el Perú 1991. CRD sobre informes nacionales de Perú. Foro Mundial FAO/OMS de autoridades sobre inocuidad de los alimentos. Marrakech (Marruecos): 28-30 de enero de 2002 [acceso: 2/4/2018]. Disponible en <http://www.fao.org/docrep/meeting/004/ab416s.htmu>.

se sumó el hecho de que los arrabales de las urbes sudamericanas habían crecido rápidamente y sus habitantes sufrían en ellos la que se conoció como la «década perdida de América Latina», iniciada con la crisis financiera de México en 1982, que supuso déficits nutricionales y un debilitamiento de las infraestructuras y servicios sociales básicos. Se estima que cada año, en todo el mundo, se dan entre 1,3 y 4 millones de casos de cólera que provocan entre 21.000 y 143.000 muertes⁴².

- *Transmisión sexual*. El contagio se produce durante las relaciones sexuales (vaginales, anales u orales). Entre otras, se transmiten por esta vía la sífilis, la gonorrea y el VIH. Con relación a la pandemia que padecemos por causa de este retrovirus hay que decir, aunque la corrección política se sienta agravada, que «no se soluciona únicamente con medios técnicos. El desafío al que nos enfrentamos es el de ser capaces de reducir el riesgo, ya que las conductas sexuales pueden modificarse. Las pruebas científicas sugieren que solo unas pocas intervenciones clave son capaces de cambiar de forma significativa la evolución de esta pandemia, a saber, reducir el número de compañeros sexuales y retrasar el comienzo de las relaciones sexuales. Detrás de esto, no hay otra recomendación que la pregonada desde los albores de esta infección: abstinencia, fidelidad y empleo de preservativo»⁴³. Tras el coito vaginal el riesgo de infectarse por el VIH es del 4 y el 8 por 10.000 exposiciones para el hombre y la mujer, respectivamente. En el sexo anal se eleva a 11 para la pareja que realiza la penetración y a 138 por 10.000 exposiciones para el receptor (sea hombre o mujer)⁴⁴.
- *Transmisión iatrogénica*. Es la causada de manera inadvertida cuando se utiliza instrumental clínico contaminado con fines diagnósticos o terapéuticos. O el personal sanitario no guarda las normas de asepsia, verbigracia, la higiene de manos. O se lleva a cabo una transfusión contaminada por el virus de la hepatitis C, o un trasplante de un órgano parasitado, por ejemplo, el protozoo causante de la enfermedad de Chagas. Alrededor del 7,74% de los pacientes ingresados en hospitales

⁴² ALI, M. et al. «Updated global burden of cholera in endemic countries». PLoS Negl Trop Dis 2015; 9(6):e0003832.

⁴³ WHITESIDE A. HIV & AIDS. A Very Short Introduction. Oxford: Oxford University Press 2016, p. 51.

⁴⁴ CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Estimated Per-Act Probability of Acquiring HIV from an Infected Source, by Exposure Act [acceso: 2/4/2018]. Disponible en <https://www.cdc.gov/hiv/risk/estimates/riskbehaviors.html>.

españoles en 2017, desarrollaron una infección nosocomial (o intrahospitalaria), lo que comporta un elevado coste económico y personal que amerita estudios más detallados⁴⁵. El uso de agujas y transfusiones contaminadas con VIH suponen, respectivamente, un riesgo de ser infectado del 63 y del 9.250 por 10.000 exposiciones⁴⁶.

- *Transmisión por vectores*. Un número no desdeñable de enfermedades infecciosas (paludismo, dengue, chikungunya o Zika) precisan de un organismo vivo –un vector– que no provoca la enfermedad, pero vehiculiza el microorganismo causante de un huésped infectado a otro sano. Una gran cantidad de vectores son insectos hematófagos que ingieren los patógenos contenidos en la sangre de un ser vivo infectado para luego inocularlos a un nuevo portador al aspirar su sangre. Casi una quinta parte de todas las infecciones son transmitidas mediante vectores, provocando una gran morbilidad y más de 700.000 defunciones anuales. Pues afectan de manera especial a las poblaciones de los países más pobres, los ubicados en las zonas tropicales y subtropicales, que además tienen unos sistemas sanitarios mal dotados y en constante zozobra. Muchos de estos padecimientos son prevenibles usando las medidas de protección que han demostrado su eficacia. Aparte de los mosquitos que han sido los más estudiados, también actúan como vectores algunas moscas, garrapatas, pulgas, triatominos y ciertos caracoles de agua⁴⁷.
- *Transmisión vertical*. Tiene lugar cuando un patógeno pasa directamente de la madre al embrión, el feto o el recién nacido durante el embarazo o el parto. Lo que puede suceder si la madre contrae una infección en la gestación. El acrónimo «Cheaptorches»⁴⁸ («antorchas baratas») constituye una exce-

⁴⁵ SEMPSPH (Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene). Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España (EPINE), 2017 [acceso: 2/4/2018]. Disponible en <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS%202017%20Informe%20Global%20de%20Espa%C3%B1a%20Resumen.pdf>.

⁴⁶ CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Estimated Per-Act Probability of Acquiring HIV from an Infected Source, by Exposure Act, op. cit.

⁴⁷ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Nota descriptiva. Enfermedades transmitidas por vectores. Organización Mundial de la Salud, octubre de 2017 [acceso: 8/5/2018]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/es/>.

⁴⁸ FORD-JONES, E. L.; KELLNER, J. D. «Cheap torches: An acronym for congenital and perinatal infections». *Pediatr Infect Dis J.* 14(7). 1995, pp. 638-640.

lente regla nemotécnica acerca de las infecciones congénitas y neonatales y hace referencia a los siguientes cuadros infecciosos: *C: chickenpox and shingles* (varicela y herpes zoster). *H: hepatitis C, (D), E*. *E: enterovirus*. *A: AIDS (sida)*. *P: parvovirus B19*. *T: toxoplasmosis*. *O: otras (estreptococo grupo B, listeria, cándida, enfermedad de Lyme)*. *R: rubeola*. *C: citomegalovirus*. *H: herpes simple*. *E: everything else sexually transmitted* (cualquier otra enfermedad de transmisión sexual). *S: sífilis*. Retomando de nuevo los riesgos de contagio por el VIH hay que decir que si la madre está en tratamiento con antirretrovirales, el recién nacido se infectará en el 10% de los casos; si no lo está, se contagiará en el 25% de los casos⁴⁹.

Resumiendo lo explayado en los párrafos precedentes, las enfermedades infecciosas atendiendo a su modo de transmisión pueden clasificarse según se produzcan por contacto directo de persona a persona (incluyendo los aerosoles o las gotitas provenientes de las secreciones nasofaríngeas) o de animal a persona; o por contacto indirecto através de un vector vivo (mosquito o garrapata) o de un vehículo físico (suelo, agua, alimentos o fómites). También pueden clasificarse según su reservorio natural sea humano (antroponosis) o animal (zoonosis). Estas distinciones tienen su importancia desde el punto de vista de la estrategia dirigida a la extinción de un brote, al indicar cómo y dónde actuar. Sin embargo, la simplicidad de esta clasificación no debe confundirnos, ya que en no pocas ocasiones el origen y la transmisión de un agente patógeno no se puede establecer de una forma tan clara. Pongamos un ejemplo, aunque la mayoría de los casos humanos diagnosticados de síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) han sido atribuidos a la transmisión de persona a persona –sobre todo en entornos sanitarios–, el conocimiento científico actual indica que los dromedarios son un importante reservorio del coronavirus productor del MERS (MERS-CoV) y una fuente de infección humana. Aún se desconoce el papel específico de estos artiodáctilos del desierto en la propagación del coronavirus y cuáles son con exactitud las vías por las que se transmite el microbio⁵⁰.

⁴⁹ CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Estimated Per-Act Probability of Acquiring HIV from an Infected Source, by Exposure Act, op. cit.

⁵⁰ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Datos y cifras [acceso: 16/3/2019]. Disponible en [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).

Pero antes de abordar el próximo apartado, hay que apuntar que en general la mayoría de las zoonosis no son transmisibles directa o indirectamente entre personas (al comportarse estas como un huésped final) o, en caso de serlo, solo lo son mínimamente como sucede con la rabia, la fiebre del Valle del Rift o la enfermedad de Lyme. Solo un 10% de las infecciones se diseminan casi exclusivamente de persona a persona sin mediación de otro ser vivo (este es el caso de la tuberculosis y el sarampión). También sabemos que una vez que un humano ha sido infectado por un huésped no humano puede contagiar a otras personas, es lo que se observa con algunas cepas de la gripe A, *Y. pestis* o el coronavirus del SRAS. Por último, unas 200 especies de patógenos, la cuarta parte de las zoonosis, tienen capacidad para transmitirse entre personas, pero dicha capacidad se extingue si no median repetidas reintroducciones desde un reservorio no humano, así sucede con *E. coli* O157, *Trypanosoma brucei rhodesiense* o el virus del Ébola⁵¹.

El «tercer ejército»

Siempre nos han acompañado tres camaradas inseparables, las guerras, las enfermedades transmisibles y las hambrunas, responsables de gran parte de los cambios demográficos, del sufrimiento humano y de muchas muertes. Los microorganismos aprovechan inmisericordemente las condiciones creadas por la guerra para infectar tanto a las huestes como a la población civil. Los brotes epidémicos, aun en los ejércitos mejor comandados, han constituido un factor más letal que la acción del enemigo, incluso durante las campañas activas. Por motivos de espacio y oportunidad solo se van a exponer unas cuantas efemérides militares que ilustren lo que acaba de afirmarse.

Heródoto (siglo v a. C.) en su *Historia* (L. VIII) relata una epidemia posiblemente de peste y disentería que diezmo poco después de tocar territorio griego al ejército de Jerjes el Grande, cuyo contingente se ha calculado que lo formaban unos 800.000 hombres. La campaña tuvo que ser interrumpida y el rey persa regresó a Asia con menos de medio millón de sus partidarios⁵².

⁵¹ WOOLHOUSE, M.; GOWTAGE-SEQUERIA, S. «Host Range and Emerging and Reemerging Pathogens». *Emerg Infect Dis* 11(12). 2005, pp. 1842-1847.

⁵² ZINSSER H. *Rats, Lice and History*. Londres: George Routledge & Sons 1935, p. 154.

Poco después, en el 430 a. C., cuando tenía lugar el segundo año de la guerra del Peloponeso, una epidemia devastadora provocó la que se conoce como la plaga de Atenas. La ciudad perdió un tercio de sus habitantes, entre ellos a su prócer Pericles. No se ha establecido aún el agente causal, aunque se ha llegado a especular incluso con el virus del Ébola⁵³.

Felipe III de Francia (1245-1285) fue derrotado en su Cruzada contra la Corona de Aragón, en 1285, por la determinación de Roger de Lauria (1245-1305) y una plaga de naturaleza incierta que exterminó a un gran número de sus soldados, la mayoría de sus oficiales y finalmente al mismo rey⁵⁴.

El asedio por las huestes mongolas en 1346 a Caffa (hoy, Feodosia, Ucrania), un puesto genovés en la costa del mar Negro, nos ofrece un conocido ejemplo del uso de cadáveres para intentar apestar a la población sitiada. Los mongoles sufrieron una epidemia de peste bubónica y, según describió un cronista de la época, Gabriel de Mussis (1280-1356), la transmitieron a la ciudad sitiada arrojando con catapultas los cadáveres de los infectados. Puede ponerse en duda, a la luz de los conocimientos actuales, si semejante acción fue la causa del estallido de la epidemia dentro de la ciudad sitiada. Sin embargo, sí podemos afirmar que el episodio constituyó un hito en la historia de lo que hoy denominamos guerra biológica⁵⁵.

El malogrado asedio de Metz (Francia, 1552), que tuvo que posponerse por los problemas de salud de Carlos I de España, se debió a la disentería, el tifus y al escorbuto que se extendió entre los integrantes del ejército imperial y provocó la muerte a 20.000 hombres, situación que hizo imposible tomar la plaza. Esta, defendida por una doble muralla, estaba capitaneada por el duque de Guisa (1519-1563) quien tenía a sus órdenes 6.000 soldados, entre los que apenas se registraron bajas por las estrictas medidas sanitarias y alimentarias que estableció. Además, los médicos que atendían a los nobles, por primera vez fueron puestos a disposición de toda la guarnición⁵⁶.

⁵³ DIXON, B. «Ebola in Greece?». *BMJ* 313. 1996, p. 430.

⁵⁴ «Felip III de França». *L'Enciclopèdia.cat*. Barcelona: Grup Enciclopèdia Catalana [acceso: 4/4/2018]. Disponible en <http://www.enciclopedia.cat/EC-GEC-0026338.xml>.

⁵⁵ BARRAS, V.; GREUB, G. «History of biological warfare and bioterrorism». *Clin Microbiol Infect* 20. 2014, pp. 497-502.

⁵⁶ GABRIEL, R. A. *Between Flesh and Steel: A History of Military Medicine from the Middle Ages*. Dulles (Virginia, EE. UU.): Potomac Books 2013, pp. 59-60.

En 1792 Federico Guillermo II de Prusia (1744-1797) y sus aliados austriacos reunieron una fuerza de 42.000 hombres y marchó contra los ejércitos de la Revolución francesa. Pero la disentería decidió a favor de los que portaban la divisa «Liberté, égalité, fraternité», al aniquilar más de una cuarta parte de los efectivos prusianos, lo que les forzó a batirse en retirada a través del Rin⁵⁷.

Durante las guerras napoleónicas (1803-1815) sucumbieron por enfermedades ocho veces más soldados británicos que por las heridas en el combate. Lo mismo sucedió en la guerra civil estadounidense (1861-1865), en la que más de dos terceras partes del total de las bajas fueron causadas por neumonía, fiebre tifoidea, disentería y malaria⁵⁸.

En la guerra de Crimea (1853-1856) fallecieron diez veces más soldados británicos por disentería que por los disparos rusos. Medio siglo después, en la guerra Bóer (1899-1902), las bajas británicas por enfermedad fueron cinco veces mayores que las infligidas por el enemigo. Pero felizmente apenas dos años después, durante la guerra ruso-japonesa (1904-1905), los nipones constataron que la vacunación sistemática de sus efectivos y la rigurosa observancia de las normas higiénicas en las campañas habían logrado que sus bajas por enfermedad fueran menos de una cuarta parte que las producidas por el enemigo. A estas medidas se sumó otro descubrimiento médico importante, a saber, que el piojo era el vector de propagación de la fiebre tifoidea. Avance que modificó drásticamente la epidemiología de los ejércitos europeos durante la Primera Guerra Mundial (1914-1919). El despioje y la vacunación se convirtieron en parte del ritual para ir y, sobre todo, regresar del frente⁵⁹.

Sin embargo, semejantes adelantos de la medicina se vieron ensombrecidos al final de la Gran Guerra por la aparición de un viejo microorganismo que provocó una pandemia de gripe erróneamente denominada «española». Sus mortíferos efectos –ni siquiera respetaba a los adultos sanos– se extendieron por todo el planeta, infectando a una elevadísima porción de la población mundial y fulminando entre 20 y 50 millones de seres humanos.

⁵⁷ ZINSSER H. *Rats, Lice and History*, op. cit., p. 160.

⁵⁸ CONNOLLY, M. A.; HEYMANN, D. L. «Deadly comrades war and infectious diseases». *The Lancet (Suppl.)* 360. 2002, pp. 23-24.

⁵⁹ MCNEILL, W. H. *Plagues and peoples*, op. cit., pp. 288-292.

Esta epidemia se conoció como «gripe española», no porque la enfermedad tuviera su origen en España, sino porque al ser un país neutral publicó datos sobre su propagación sin censurar⁶⁰. La virosis probablemente llegó a España procedente de Francia y es posible que fuese el resultado del intenso tráfico ferroviario de trabajadores españoles y portugueses hacia y desde Francia. El número de personas que murieron por causa de la gripe en España se estimó oficialmente en 147.114 en 1918; 21.235 en 1919, y 17.825 en 1920. No pudiéndose descartar que la suma total superase los 260.000 fallecidos⁶¹.

La American Medical Association (AMA) comunicó en 1919 que durante dicha pandemia un tercio de los médicos fallecieron a causa de un cuadro neumónico relacionado con la influenza⁶². Cuando una pandemia o epidemia hace su aparición, los centros sanitarios y su personal enseguida se ven sobrecargados y en no pocas ocasiones se colapsan. No es preciso buscar ejemplos en países lejanos y exóticos, basta con ver las urgencias de nuestros hospitales todos los años cuando la gripe hace su aparición.

Todo lo expuesto hace que un grupo de enfermedades infecciosas hayan recibido el título de «tercer ejército». A este respecto, el microbiólogo Hans Zinsser (1878-1940), profesor de Harvard y coronel médico durante la Primera Guerra Mundial, en su conocida obra *Rats, Lice and History* (1935), dejó escrito, quizá con cierta exageración visto desde la realidad actual, lo siguiente: «Los soldados rara vez han ganado guerras. Pues, con frecuencia, se terminan tras el aluvión de epidemias. Y el tifus –con sus hermanos y hermanas, la peste, el cólera, la fiebre tifoidea, la disentería– han decidido más campañas que César, Aníbal, Napoleón y todos los caudillos de la historia. Las epidemias cargan con la culpa de la derrota, los generales con la notoriedad por la victoria»⁶³.

Todas estas experiencias han dejado su impronta en una vieja institución como es el ejército. Lo que ha hecho que adopte, a partir de las primeras décadas del siglo pasado, un papel muy

⁶⁰ Ibid., p. 309.

⁶¹ TRILLA, A.; TRILLA, G.; DAER, C. «The 1918 "Spanish Flu" in Spain». *Clin Infect Dis* 47(5). 2008, pp. 668-673.

⁶² OLDSTONE M. B. A. *Viruses, Plagues, and History*. Nueva York: Oxford University Press 2010, pp. 307-308.

⁶³ ZINSSER H. *Rats, Lice and History*, op. cit., p. 153.

estimable en las campañas de vacunación (foto 1) o prestando su ayuda en las crisis sanitarias (tema que será abordado en otros capítulos de este monográfico).



Foto 1. En la foto puede verse al alférez médico Raimundo Arnet Guach supervisando una campaña de vacunación en el Protectorado español en Marruecos en las primeras décadas del siglo pasado (cortesía de Alejandro Arnet).

Los brotes epidémicos no dejan de aumentar

Cada época ha tenido uno o varios patógenos que han brillado sobre todos los demás. Sin duda, en las últimas décadas el VIH ha acumulado un enorme protagonismo. Especialmente porque en los años previos a su aparición la comunidad médica y científica pensaba que la tecnología desarrollada por el ser humano casi había ganado la guerra a los microbios. El novedoso arsenal de antibióticos y vacunas, y las llamativas mejoras de las condiciones de vida hacían de la infección, a diferencia de antaño, algo relativamente fácil de prevenir y curar, al menos en los países más industrializados.

Así, en este ambiente de triunfo sobre los microorganismos, se pensó que había llegado el momento de «cerrar el capítulo de las

enfermedades infecciosas» y centrarnos en los principales problemas sanitarios de los países que ya habían realizado la «transición epidemiológica»⁶⁴. Esta mentalidad hizo que los esfuerzos se concentraran en disminuir las muertes prematuras causadas por las enfermedades crónicas, a saber, las cardiopatías, los padecimientos neurológicos, el cáncer o la diabetes. E, influenciado también por esta visión, el presidente Richard Nixon firmó la National Cancer Act, el 23 de diciembre de 1971, para emprender «la guerra contra el cáncer» con una dotación de 1.500 millones de dólares.

A apuntalar la idea de que vislumbrábamos el final del oscuro túnel de la patología infecciosa contribuiría un hito histórico. Por primera vez y gracias a la tecnología, los humanos habíamos conseguido erradicar una enfermedad infecciosa, la viruela, un verdadero azote para nuestra especie. En 1979 se declaró el último caso natural de esta enfermedad. Sin embargo, otra vez la naturaleza nos sorprendió. El primer caso clínico de SIDA emergió en 1981, un año después de que la OMS certificara⁶⁵ en su Resolución WHA33.3 de 14 de mayo de 1980, la erradicación de la viruela. Y hubo que esperar hasta 1983 para que dos grupos independientes de investigadores identificaran un microorganismo desconocido hasta entonces como causa de esta nueva infección. Se trataba de un virus que había pasado del mono al hombre. Desde entonces se han desarrollado tratamientos que logran cronificar el padecimiento, no lo curan, pero permiten a los infectados, en general hacer una vida normal. Treinta y cinco años después de aislar el patógeno, no disponemos de una vacuna y la pandemia sigue haciendo sus estragos, aunque de forma más controlada y localizada.

No solo hemos sido testigos de la pandemia de VIH/SIDA, sino que se han detectado cepas de tuberculosis, malaria y otros patógenos comunes que son resistentes a los antibióticos, llegándose a convertir esta realidad en uno de los capítulos más amenazantes y costosos de la patología infecciosa, tanto en términos humanos como económicos. Asimismo, los brotes infecciosos no dejan de sucederse, aunque su mortalidad haya disminuido (ta-

⁶⁴ PUERTA, J. L. Cooperación al desarrollo dirigida a la sanidad: el papel de los organismos internacionales. Barcelona: Instituto de Salud Global (ISGlobal) 2013, p. 27 [acceso: 17/3/2018]. Disponible en https://www.isglobal.org/publication/-/asset_publisher/ljGAMKTWu9m4/content/cooperacion-al-desarrollo-dirigida-a-la-sanidad-el-papel-de-los-organismos-internacionales.

⁶⁵ 33.^a ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD. Erradicación mundial de la viruela. Organización Mundial de la Salud [acceso: 17/3/2018]. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/196590/WHA33_R4_spa.pdf?sequence=1.

bla 1). Nunca falta un nuevo o viejo patógeno, muchas veces con el nombre más pintoresco, acechándonos que antes o después encontrará un huésped al que invadir. Y gracias a los medios de transporte actuales se desplazará con toda facilidad y rapidez de un continente a otro, provocando una emergencia sanitaria cuando todavía no se ha extinguido la anterior (véase tabla 2). Las enfermedades transmisibles fueron responsables en 2016 del 15% de las muertes humanas (casi 8,5 millones) registradas en la Tierra (tabla 1), y del 40% de las que se produjeron en África Subsahariana.

Tabla 1.- Estimaciones de Salud Global 2015: 20 causas principales de muerte en el mundo (2015 vs. 2000)											
Año	2015						2000				Año
Población	7.344.362.316						6.122.410.060				Población
Tasa de mortalidad (x100.000)	% acumulado de muertes	% sobre muertes totales	N. de muertes	Causa de muerte	Orden	Causa de muerte	Número de muertes	% sobre muertes totales	% acumulado de muertes	Tasa de mortalidad (x100.000)	
768,5	100,0	100,0	56.441.320	Todas las causas		Todas las causas	52.134.566	100,0	100,0	851,5	
119,2	15,5	15,5	8.756.006	Cardiopatía isquémica	1	Cardiopatía isquémica	6.882.843	13,2	13,2	112,4	
85,0	26,6	11,1	6.240.611	Ictus	2	Ictus	5.406.516	10,4	23,6	88,3	
43,4	32,2	5,7	3.190.350	Infecciones vías respiratorias bajas	3	Infecciones vías respiratorias bajas	3.407.854	6,5	30,1	55,7	
43,2	37,8	5,6	3.170.429	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	2.952.839	5,7	35,8	48,2	
23,1	40,8	3,0	1.694.623	Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón	5	Enfermedades diarreicas*	2.177.032	4,2	39,9	35,6	
21,6	43,7	2,8	1.585.530	Diabetes mellitus	6	Tuberculosis	1.666.860	3,2	43,1	27,2	
21,0	46,4	2,7	1.541.880	Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	7	VIH/SIDA	1.462.961	2,8	46,0	23,9	
18,9	48,8	2,5	1.388.629	Enfermedades diarreicas*	8	Complicaciones de parto pretérmino	1.340.005	2,6	48,5	21,9	
18,7	51,3	2,4	1.373.159	Tuberculosis	9	Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón	1.255.081	2,4	50,9	20,5	
18,3	53,7	2,4	1.342.265	Accidentes de tráfico	10	Anoxia y traumatismos durante el parto	1.120.261	2,1	53,1	18,3	
15,8	55,7	2,1	1.161.914	Cirrosis hepática	11	Accidentes de tráfico	1.118.384	2,1	55,2	18,3	
15,4	57,7	2,0	1.129.246	Enfermedades renales	12	Diabetes mellitus	957.694	1,8	57,1	15,6	
14,4	59,6	1,9	1.059.626	VIH/SIDA	13	Cirrosis hepática	905.418	1,7	58,8	14,8	
14,4	61,5	1,9	1.058.277	Complicaciones de parto pretérmino	14	Malaria	858.896	1,6	60,4	14,0	
12,8	63,1	1,7	942.138	Cardiopatía hipertensiva	15	Autolesiones	748.276	1,4	61,9	12,2	
10,7	64,5	1,4	788.219	Cáncer de hígado	16	Sarampión	739.475	1,4	63,3	12,1	
10,7	65,9	1,4	788.089	Autolesiones	17	Cáncer de estómago	739.363	1,4	64,7	12,1	
10,5	67,3	1,4	774.065	Cáncer de colon y recto	18	Enfermedades renales	708.738	1,4	66,1	11,6	
10,3	68,7	1,3	753.637	Cáncer de estómago	19	Anomalías congénitas	686.583	1,3	67,4	11,2	
9,4	69,9	1,2	691.189	Anoxia y traumatismos durante el parto	20	Cáncer de hígado	661.991	1,3	68,7	10,8	

Tabla 1. Estimaciones de Salud Global 2016: 20 primeras causas de muerte por enfermedades transmisibles en el mundo (2000 vs. 2016). Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la OMS⁶⁶. (●) Se han sumado «Enfermedades infecciosas y parasitarias» (I. A.) e «Infecciones respiratorias» (I. B.). (*) Causadas por rotavirus, virus tipo Norwalk, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*.

La alta prevalencia de enfermedades transmisibles –especialmente cuando se convierten en endémicas– comparten con las catástrofes naturales, los conflictos armados y las hambrunas una característica común: siempre se acompañan de otros elementos nocivos que acaban creando un círculo vicioso difícil de

⁶⁶ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Estimates 2016 summary tables: Global deaths by cause, age and sex, 2000-2016. Abril 2018 [acceso: 8/5/2019]. Disponible en http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.

Microorganismos y epidemias en la era de la globalización

Tabla 2.- Estimaciones de Salud Global 2015: 20 causas principales de muerte en España* (2015 vs. 2000)											
Año	2015					2000					Año
Población	46.122.000					40.750.000					Población
Tasa de mortalidad (x100.000)	% acumulado de muertes	% sobre muertes totales	N. de muertes	Causa de muerte	Orden	Causa de muerte	Número de muertes	% sobre muertes totales	% acumulado de muertes	Tasa de mortalidad (x100.000)	
859,3	100	100	396.340	Todas las causas		Todas las causas	360.528	100	100	884,73	
105,8	11,1	11,1	53.101	Cardiopatía isquémica	1	Cardiopatía isquémica	62.318	17,3	17,3	152,93	
79,3	19,4	8,3	34.510	Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	2	Ictus	37.696	10,5	27,7	92,51	
68,6	26,6	7,2	28.192	Ictus	3	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	20.769	5,8	33,5	50,97	
45,7	31,4	4,8	22.047	Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón	4	Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón	17.677	4,9	38,4	43,38	
45,0	36,2	4,7	18.355	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	5	Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	16.756	4,7	43,1	41,12	
42,7	40,6	4,5	17.271	Cáncer de colon y recto	6	Cáncer de colon y recto	13.065	3,6	46,7	32,06	
42,2	45,1	4,4	11.240	Infecciones vías respiratorias bajas	7	Infecciones vías respiratorias bajas	10.074	2,8	49,5	24,72	
35,7	48,8	3,8	9.664	Diabetes mellitus	8	Diabetes mellitus	9.507	2,6	52,1	23,33	
33,9	52,4	3,6	8.605	Enfermedades renales	9	Cáncer de estómago	6.834	1,9	54,0	16,77	
27,4	55,3	2,9	7.052	Cáncer de mama	10	Enfermedades renales	6.577	1,8	55,8	16,14	
22,8	57,6	2,4	6.582	Cardiopatía hipertensiva	11	Accidentes de circulación	6.355	1,8	57,6	15,80	
22,3	60,0	2,3	6.512	Cáncer de próstata	12	Cáncer de mama	6.346	1,8	59,4	15,57	
20,6	62,1	2,2	6.285	Cáncer de páncreas	13	Cáncer de próstata	6.120	1,7	61,1	15,02	
19,2	64,1	2,0	6.207	Cáncer de estómago	14	Cirrosis hepática	5.918	1,6	62,7	14,52	
18,1	66,0	1,9	5.616	Cáncer de vejiga	15	Linfomas, mieloma múltiple	4.741	1,3	64,0	11,63	
18,0	67,9	1,9	5.364	Linfomas, mieloma múltiple	16	Cáncer de vejiga	4.395	1,2	65,2	10,79	
16,6	69,7	1,7	5.187	Cáncer de hígado	17	Cáncer de hígado	4.338	1,2	66,4	10,65	
10,7	70,8	1,1	5.148	Cirrosis hepática	18	Miocardopatía, miocarditis, endocarditis	3.932	1,1	67,5	9,65	
10,5	71,9	1,1	4.711	Miocardopatía, miocarditis, endocarditis	19	Autolesiones	3.401	0,9	68,5	8,35	
10,3	73,0	1,1	3.917	Autolesiones	20	Leucemia	3.210	0,9	69,4	7,88	

Tabla 2. Estimaciones de Salud Global 2015: 20 causas principales de muerte en España* (2015 vs. 2000). Fuente: Elaboración propia con datos tomados de: World Health Organization. Health statistics and information systems. Disease burden and mortality estimates. Cause-specific mortality, 2000–2015. WHO Member States, 2000 y WHO Member States, 2015; disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.

romper. El potencial de aparición y propagación de un brote infeccioso depende de muchos y variados factores. Pero, como resulta imposible analizar aquí cada uno de ellos, a continuación se listan casi todos los que, con más o menos fuerza y dependiendo del agente infeccioso de que se trate, ejercen su influencia en el inmenso dominio de la patología infecciosa:

- Adaptación y cambios experimentados por los microbios.
- Bioterrorismo.
- Clima.
- Comercio internacional (intensidad).
- Demografía.
- Desarrollo de las instituciones democráticas.
- Deterioro urbano (crecimiento de los lúmpenes).
- Estado de salud de la población.
- Guerras y conflictos.
- Hábitos humanos (alimentación, higiene y prácticas sexuales).
- Índice de desarrollo humano.
- Infraestructuras y saneamientos.
- Medio ambiente.
- Organización y eficacia de la red de salud pública y sanitaria.
- Prioridades políticas.

- Tecnología e industria.
- Susceptibilidad del huésped.
- Uso de la tierra (invasión de los espacios naturales).
- Viajes internacionales (intensidad).

Desde el virus del Nilo Occidental al del Zika, pasando por la interminable pandemia de tuberculosis, todo parece indicar que el número y la variedad de brotes infecciosos han aumentado de manera llamativa en las últimas décadas, mostrando cada vez menos respeto por todo tipo de fronteras naturales o políticas (véase tabla 3). Así, pudimos asistir entre 2014 y 2016 a una pandemia causada por el virus del Ébola que comenzó en Guinea y rápidamente saltó a Liberia y Sierra Leona. Además, se informaron 36 casos repartidos entre Italia, Malí, Nigeria, Senegal, España, Gran Bretaña y EE. UU.⁶⁷.

Tabla 3.- Estimaciones de Salud Global 2015: 12 primeras causas de muerte por enfermedades transmisibles en el mundo (2015 vs. 2000)											
Año		2015					2000				
Población		7.344.362.316					6.122.410.060				
Tasa de mortalidad (x100.000)	% acumulado de muertes	% sobre muertes totales	N. de muertes	Causa de muerte	Orden	Causa de muerte	Número de muertes	% sobre muertes totales	% acumulado de muertes	Tasa de mortalidad (x100.000)	
768,5	100,0	100,0	56.441.320	Todas las causas		Todas las causas	52.134.566	100,0	100,0	851,5	
121,3	15,8	15,8	8.905.134	Enfermedades transmisibles		Enfermedades transmisibles	11.798.151	22,2	22,2	192,70	
43,4	5,7	5,7	3.190.350	Infecciones vías respiratorias bajas	1	Infecciones vías respiratorias bajas	3.407.854	6,5	6,5	55,66	
18,9	8,1	2,5	1.388.629	Enfermedades diarreicas*	2	Enfermedades diarreicas*	2.177.032	4,2	10,7	35,56	
18,7	10,5	2,4	1.373.159	Tuberculosis	3	Tuberculosis	1.866.860	3,2	13,9	27,23	
14,4	12,4	1,9	1.059.626	VIH/SIDA	4	VIH/SIDA	1.462.961	2,8	16,7	23,90	
6,0	13,2	0,8	439.026	Malaria	5	Malaria	858.896	1,7	18,4	14,03	
4,3	13,8	0,6	315.149	Meningitis	6	Sarampión	739.475	1,4	19,8	12,08	
2,3	14,1	0,3	171.435	Otras enfermedades parasitarias y por vectores	7	Meningitis	437.933	0,8	20,6	7,15	
2,0	14,3	0,3	145.074	Hepatitis	8	Otras enfermedades parasitarias y por vectores	257.993	0,5	21,1	4,21	
1,9	14,6	0,3	139.844	Sarampión	9	Tetano	217.482	0,4	21,6	3,55	
1,3	14,7	0,2	92.272	Sifilis	10	Hepatitis	131.216	0,3	21,8	2,14	
1,2	14,9	0,2	89.372	Encefalitis	11	Encefalitis	122.278	0,2	22,0	2,00	
0,9	15,0	0,1	66.422	Tos ferina	12	Tos ferina	74.293	0,1	22,2	1,21	

Tabla 3. Estimaciones de Salud Global 2015: 12 primeras causas de muerte por enfermedades transmisibles en el mundo (2015 vs. 2000)

En un trabajo reciente de Katherine F. Smith y cols.⁶⁸ (gráfico 2) se han analizado los datos procedentes de 12.102 brotes epidémicos provocados por 215 enfermedades infecciosas diferentes y que habían afectado a 44 millones de individuos en 219 naciones entre 1980 y 2013 (un periodo de 33 años). Estas son algunas de las conclusiones del estudio: el 56% de los brotes se clasificaron como zoonosis, en el 13% de los casos la transmisión del patógeno

⁶⁷ CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Outbreaks Chronology: Ebola Virus Disease [acceso: 2/4/2018]. Disponible en <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html>.

⁶⁸ SMITH, K. F.; GOLDBERG, M.; ROSENTHAL, S. y cols. «Global rise in human infectious disease outbreaks». J. R. Soc. Interface. 2014, 11:20140950 [acceso: 8/4/2018]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2014.0950>.

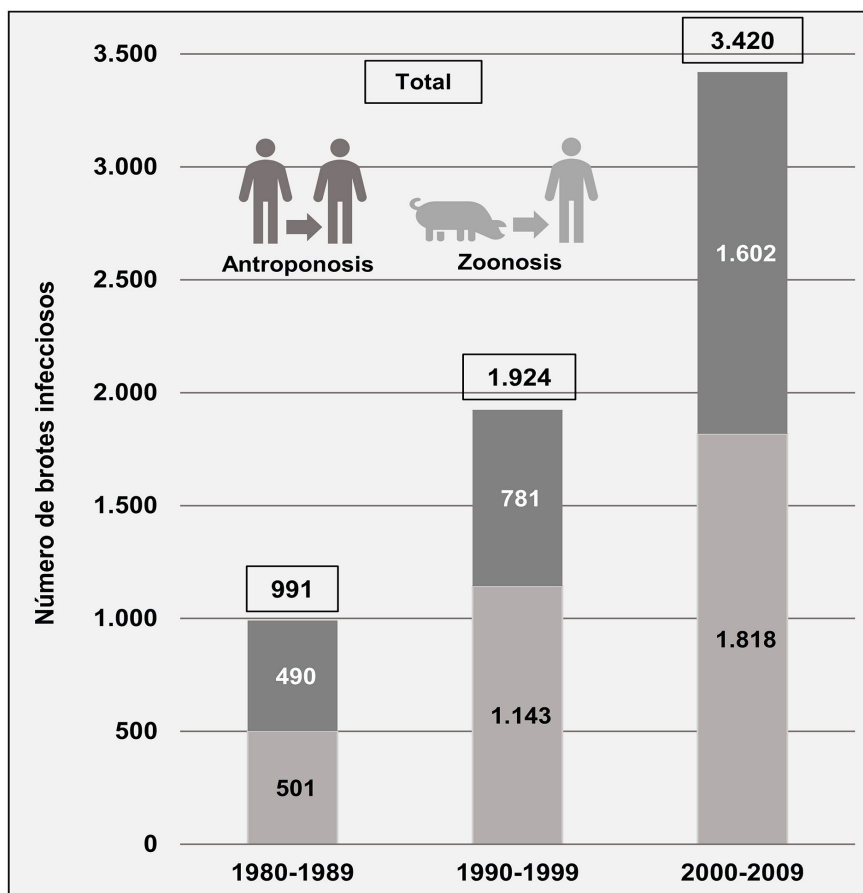


Gráfico 2. Número de brotes infecciosos registrados en el mundo (1980-2009).
Fuente: Elaboración propia a partir de datos de Smith K. F. y cols.

no estuvo mediada por vectores. Los patógenos responsables de todos los brotes analizados fueron bacterias (48%), virus (40%), parásitos (4%), protozoos (5%) y hongos (2%). La salmonela resultó ser el microorganismo que más brotes provocó (855). Si bien la gastroenteritis vírica –generalmente causada por norovirus– fue responsable del mayor número de casos registrados, más de 15 millones en todo el mundo.

La probabilidad de que un país padezca, diagnostique y luego notifique un brote depende de la capacidad de su red de vigilancia epidemiológica, sus infraestructuras de comunicación, su orografía y la transparencia en las actuaciones de las autoridades sanitarias y políticas. Después de controlar las distorsiones que producen estos factores en cualquier análisis de este tipo, el es-

tudio de Katherine F. Smith y cols., al que se ha aludido en el párrafo precedente, puso también de manifiesto que el número de brotes y la riqueza de las enfermedades que los provocaban, por país y año, mostraban un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,0001$), desde 1980. Además, el número total de brotes por zoonosis transmitidas por vectores iba en aumento, observándose que el 80% de ellos, entre 1980 y 1990, estuvieron causados por el 25% de las zoonosis potenciales, porcentaje que disminuyó al 22%, entre 1990 y 2000, y al 21%, entre 2000 y 2010.

Como ya se ha mencionado, hay identificadas alrededor de 1.400 especies de patógenos capaces de producir enfermedades infecciosas en los seres humanos, 816 (58%) son zoonosis. Del total, 177 (13%) se consideran emergentes o reemergentes, teniendo las zoonosis el doble de probabilidades de estar en esta categoría que las que no lo son. Las infecciones emergentes y reemergentes (casi el 45% son virosis) no están fuertemente asociadas a huéspedes no humanos concretos, siendo lo más probable que puedan servirse de una amplia gama de ellos. Esto les confiere una gran ventaja en términos de supervivencia. De todas las especies de patógenos 208 son virus o priones, de estos, 77 (37%) se consideran emergentes o reemergentes. Para las bacterias las cifras son 538 y 54 (10%), respectivamente; para los hongos, 317 y 22 (7%), respectivamente; para los protozoos, 57 y 14 (25%) respectivamente; y para los helmintos, 287 y 10 (3%) respectivamente. Fácilmente se colige que estos números varían según van identificándose nuevos microorganismos nocivos para nuestra salud o de cómo definamos una infección emergente y reemergente. Pues no todas las enfermedades infecciosas se conocen con el mismo detalle que la tuberculosis o el paludismo⁶⁹.

Casi el 75% de las enfermedades infecciosas emergentes en humanos son zoonosis, los patógenos que más comúnmente las producen son los virus ARN, la mayoría procedentes de animales no domésticos, por lo que el comercio existente alrededor de la fauna salvaje cada vez cobra más relevancia en la patología infecciosa. El SARS (síndrome respiratorio agudo grave) surgió como una enfermedad respiratoria y gastrointestinal en el suroeste de China y, en unos meses, se había extendido a 29 países, donde provocó 8.098 casos y 774 muertes. Se observó que las civetas de las palmeras enmascaradas (*Paguma larvata*), que

⁶⁹ WOOLHOUSE, M.; GOWTAGE-SEQUERIA, S. Host Range and Emerging and Reemerging Pathogens, op. cit.

se vendían en los mercados de Guangdong (China), estaban infectadas por el coronavirus (SARS-CoV). De ahí que gran parte de los primeros casos fueran trabajadores de restaurantes que las adquirían vivas y luego las sacrificaban para preparar diversos platos⁷⁰. La caza y la matanza de animales salvajes nos pone en contacto directo con sus tejidos y líquidos corporales, algo que ha sido crucial en el contagio por Ebola, VIH, ántrax, salmonelosis, virus espumoso de los simios (SFV) y otras zoonosis conocidas o aún por conocerse⁷¹.

Que sean sobre todo los virus ARN los microorganismos emergentes y reemergentes que aparentemente han logrado contagiar por primera vez a nuestra especie en las últimas décadas, lo puede explicar el hecho de que en estos virus –a diferencia de los virus ADN– las tasas de sustitución de nucleótidos son mucho más altas. Esta ventaja les permite una adaptación más rápida ante las presiones del ambiente y, por ello mayores posibilidades de invadir con éxito un nuevo huésped⁷².

Pero no se puede terminar este apartado sin señalar que algunos especialistas en patología infecciosa han llamado la atención –por lo que acaba de explicarse– sobre el hecho de que en EE. UU. el 56% de los propietarios de perros compartan con ellos dormitorio e incluso lecho, porcentaje que sube hasta el 75% en el caso de los gatos⁷³. A lo que se añade la creciente tendencia a convivir con animales exóticos, muchos de los cuales son importantes reservorios de diversos agentes patógenos (bacterianos y víricos) para la especie humana⁷⁴. No se pretende cuestionar los beneficios que reportan a muchas personas sus mascotas, desde apoyo psicológico a hábitos tan saludables como hacer ejercicio, solo señalar que debido a que las mascotas pueden introducir una amplia gama de patógenos zoonóticos en nuestro entorno, la convivencia estrecha con ellas no está exenta de riesgos.

⁷⁰ XU, R. H. y cols. «Epidemiologic clues to SARS origin in China». *Emerg Infect Dis* 2004 [acceso: 4/4/2018]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323155/>.

⁷¹ RIPPLE, W. J. y cols. Bushmeat hunting and extinction risk to the world's mammals. *R Soc Open Sci.* 2016;3(10):160498.

⁷² WOOLHOUSE, M.; GOWTAGE-SEQUERIA, S. Host Range and Emerging and Reemerging Pathogens, op. cit.

⁷³ CHOMEL, B. B.; SUN, B. «Zoonoses in the bedroom». *Emerg Infect Dis* 17. 2011, pp. 167-172.

⁷⁴ LEVIN, S. y SINGH, K. Zoonosis, op. cit., p. 2056.

Resistencia a los antimicrobianos: ¿nos dirigimos hacia una era posantibiótica?

Desde hace varias décadas la resistencia a los antimicrobianos (RAM), esto es, la capacidad de los microbios para soslayar sus efectos, constituye una amenaza creciente para una gama cada vez mayor de enfermedades infecciosas (véase la tabla 4), al hacer dificultoso el tratamiento de los pacientes –en especial de los más vulnerables–, prolongar las estancias hospitalarias y aumentar los costes médicos y la mortalidad⁷⁵. La RAM es un fenómeno natural derivado de la presión evolutiva que experimenta cualquier ser vivo, pero el empleo inadecuado e intensivo de estos compuestos, tanto en humanos como en animales, es un importante catalizador del proceso.

Patógeno	Antibiótico al que es resistente
Prioridad global	
Tuberculosis	MDR-TB* y XDR-TB**
Prioridad altísima	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Resistente a carbapenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resistente a carbapenem
<i>Enterobacteriaceae</i>	Resistente a carbapenem, resistente a la 3. ^a generación de cefalosporinas
Prioridad alta	
<i>Enterococcus faecium</i>	Resistente a vancomicina
<i>Helicobacter pylori</i>	Resistente a claritromicina
<i>Salmonella</i> (spp.)	Resistente a fluoroquinolonas
<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistente a metilicina, resistente a vancomicina
<i>Campylobacter</i> (spp.)	Resistente a fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Resistente a la 3. ^a generación cefalosporinas, resistente a fluoroquinolonas
Prioridad media	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	No susceptible a penicilina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Resistente a ampicilina
<i>Shigella</i> (spp.)	Resistente a fluoroquinolonas
<small>*MDR-TB («tuberculosis resistente a múltiples fármacos»): Se define así la TB que no responde al menos a isoniacida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos de primera línea más potentes. **XDR-TB («tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos»): Se define así la MDR-TB que, también, es resistente a fluoroquinolonas y medicamentos inyectables de segunda línea contra la TB.</small>	

Tabla 4. Patógenos prioritarios para los programas de I+D de nuevos antibióticos (OMS)⁷⁶

⁷⁵ LAXMINARAYAN, R.; MATSOSO, P.; PANT, S. y cols. «Access to effective antimicrobials: A worldwide challenge». Lancet 387. 2016, pp. 168-175.

⁷⁶ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antibacterial agents in clinical development. An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. Ginebra: World Health Organization 2017, p. 13.

Un número creciente de agentes infecciosos (clásicos) como son los que provocan la neumonía, la tuberculosis, la gonorrea o la salmonelosis, se están haciendo fuertes frente a los antibióticos. El alcance de esta rebelión es poco conocido por la población general, siendo su uso inadecuado el principal responsable de esta situación. La relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia a ellos por parte de los microorganismos está bien documentada en escalas espaciales y temporales en hospitales concretos, residencias para ancianos, centros de atención primaria, comunidades y países⁷⁷. Con el paso del tiempo muchos patógenos comunes se han hecho resistentes, con lo que la adecuada selección de un régimen combinado para vencer la resistencia se ha vuelto más problemática.

Un trabajo reciente publicado en PNAS, apoyado en datos facilitados por la plataforma IQVIA MIDAS y procedentes de 76 países, ha evidenciado que el consumo global de antibióticos aumentó en un 65% entre 2000 y 2015, al pasar de 21.100 a 34.800 millones de DDD (dosis diarias definidas). Es España, en el periodo estudiado, el tercer país –por detrás de Turquía y Túnez, y seguido de Grecia– donde más crecieron las DDD por 1.000 habitantes/día⁷⁸.

En los países industrializados, como es nuestro caso, la demanda de antibióticos parece obedecer sobre todo a razones culturales e idiosincrasias que inciden en la práctica clínica⁷⁹. En un informe del Eurobarómetro (2016) sobre el consumo de antibióticos en la población europea, en el que se preguntaba a los ciudadanos si habían consumido estos medicamentos en los últimos 12 meses, un 47% de los españoles contestaron afirmativamente, lo que nos posiciona en el primer lugar de la UE⁸⁰, seguidos por los italianos. Se estima que al año mueren unas 50.000 personas (valor inferior), por causa de la RAM solo en Europa y EE. UU., y unas

⁷⁷ KLEIN, E. Y.; VAN BOECKEL, T. P.; MARTÍNEZ, E. M. y cols. «Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015». PNAS. 2018;115(15):E3463-E3470.

⁷⁸ *Ibíd.*

⁷⁹ BLOMMAERT, A.; MARAIS, C.; HENS, N. y cols. «Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: A longitudinal observational study». J Antimicrob Chemother 69(2). 2014, pp. 535-547.

⁸⁰ SPECIAL EUROBAROMETER 445 - April 2016. «Antimicrobial Resistance». European Union, 2016 [acceso: 8-6-2018]. Disponible en <http://ec.europa.eu/COMMFrontOffice/publicopinion/index.cfm/Survey/getSurveyDetail/instruments/SPECIAL/surveyKy/2107>.

700.000 en todo el mundo. En el año 2050 la cifra podría llegar a los 10 millones de individuos^{81 82}.

España, Inglaterra e Irlanda, por este orden, son los países donde más resistencias se registran a colistina, que se utiliza ampliamente en los rebaños porcinos y en las granjas de aves de corral⁸³. Los antibióticos son generosamente administrados en las explotaciones ganaderas para mantener la salud de los animales y promover su crecimiento (a través de un mecanismo aún no bien comprendido), lo que constituye una enorme fuente de resistencias, tanto para el propio ganado como para las personas. Se ha calculado que en 2010 los animales destinados al consumo humano dieron cuenta de, al menos, 63.151 toneladas de estos compuestos en todo el mundo⁸⁴. La cifra llegó, en 2013, a 131.109 toneladas. China, EE. UU., Brasil e India son los campeones de esta particular liga, pues casi gastan las tres cuartas partes del total mundial destinado a la ganadería. Este uso inapropiado, que en muchos países supera el del consumo humano, tiene su razón de ser en el hecho de que se emplean también como un sustituto de bajo coste de las medidas de higiene que igualmente podrían prevenir las infecciones en el ganado⁸⁵.

Hay estimaciones sobre las consecuencias que la RAM tiene para la economía que no deben pasarse por alto. Por ejemplo, se ha calculado que su coste anual para el sistema sanitario de EE. UU. estaría entre 21.000 y 34.000 millones de dólares, gasto al que hay que agregar más de 8 millones de días adicionales de hospitalización⁸⁶. Dado que la RAM tiene efectos que trascienden al

⁸¹ O'NEILL, J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance 2014, p. 5 [acceso: 5/6/2018]. Disponible en https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf.

⁸² «When the drugs don't work. How to combat the dangerous rise of antibiotic resistance». The Economist, 2016 mar 21 [acceso: 20-3-2018]. Disponible en <https://www.economist.com/news/leaders/21699116-how-combat-dangerous-rise-antibiotic-resistance-when-drugs-don-t-work>.

⁸³ KLEIN, E. Y.; VAN BOECKEL, T. P.; MARTÍNEZ, E. M. y cols. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015, op. cit.

⁸⁴ VAN BOECKEL, T. P.; BROWER, C.; GILBERT, M. y cols. Global trends in antimicrobial use in food animals. Op. cit.

⁸⁵ VAN BOECKEL, T. P.; GLENNON, E. E.; CHEN, D. y cols. «Reducing antimicrobial use in food animals». Science 57(6358). 2017, pp. 1350-1352.

⁸⁶ WORLD HEALTH ORGANIZATION. «Antimicrobial Resistance». Global Report on Surveillance 2014. Ginebra: World Health Organization 2014,

ámbito sanitario se ha calculado que, si todo sigue igual, en el año 2050 podría observarse una caída acumulativa del PIB de los países de la OCDE entre 0,2 y 0,35 billones de dólares⁸⁷.

Al descubrimiento de la penicilina en 1928 y la estreptomina en 1943 le siguió, en las décadas de los años 50 y 60 una gran cantidad de nuevos antibióticos pertenecientes a distintas clases. Sin embargo, tras esa etapa «dorada» pocas clases nuevas han llegado a la consulta del médico. En la década de los años 80 el número total de antibióticos nuevos empezó a disminuir, aumentando entre 2011 y 2016, al aprobarse para su comercialización alguna molécula que inauguró una nueva clase⁸⁸. Pero la mayoría de estos nuevos agentes ejercen su actividad sobre todo frente a bacterias grampositivas, mientras que lo más apremiante es encontrar antiinfecciosos cuya diana principal sean las bacterias gramnegativas, aquellas que la OMS da preferencia en su lista de patógenos RAM (tabla 4).

La escasez de nuevos antimicrobianos en el horizonte capaces de reemplazar a los que ya no cumplen su cometido hace más imperiosa la necesidad de proteger la eficacia de los existentes⁸⁹. Así, en un informe reciente de la OMS podía leerse que el avènement de «una era posantibiótica en la que las infecciones comunes y las lesiones menores puedan llegar a ser mortales, lejos de ser una fantasía apocalíptica, constituye una posibilidad muy real en el siglo XXI»⁹⁰.

Tuberculosis (TB): la peste blanca que no nos abandona

En el hatajo de grandes asesinos formado por algunas enfermedades infecciosas la TB se lleva los laureles. Hoy constituye la décima causa de todas las muertes en el mundo y la primera entre las provocadas por un solo agente (tabla 1). Además ha de-

p. XIX [acceso: 5/6/2018]. Disponible en <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.

⁸⁷ O'NEILL, J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [acceso: 5/6/2018], op. cit., p. 9.

⁸⁸ WORLD HEALTH ORGANIZATION. «Antimicrobial Resistance». Global Report on Surveillance 2014 [acceso: 5/6/2018], op. cit., p. 1.

⁸⁹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antibacterial agents in clinical development, op. cit., p. 12.

⁹⁰ WORLD HEALTH ORGANIZATION. «Antimicrobial Resistance». Global Report on Surveillance 2014 [acceso: 5/6/2018], op. cit., p. IX.

mostrado una tenacidad enorme. Alcanzó su máxima incidencia en el siglo XVII, para declinar en el siguiente y volver a aumentar –en gran medida– como consecuencia de las condiciones de vida que impuso en muchas ciudades el avance de la Revolución Industrial. Ni siquiera las clases acomodadas urbanitas estuvieron al abrigo de su visita. Esta triste enfermedad consuntiva ha sido fuente de inspiración literaria y artística⁹¹.

Aún desconocemos si la TB se originó de manera independiente en ambos hemisferios o si fue llevada por los europeos al Nuevo Mundo⁹². Su agente causal, el *Mycobacterium tuberculosis*, es una bacteria refinada, renuente y resistente descubierta en 1882 por Robert Koch (1843-1910), quien sería galardonado con el Nobel en 1905. Medio siglo después, en 1921, se dispuso de la correspondiente vacuna, conocida como BCG (Bacilo de Calmette y Guérin).

Por fortuna, el bacilo tuberculoso, un viejo compañero de nuestra especie desde hace milenios, solo provoca una enfermedad activa en un 10% de las personas inmunocompetentes que infecta, esto quiere decir que el *Homo sapiens* ha desarrollado mecanismos inmunológicos para controlar la bacteria y prevenir sus manifestaciones clínicas. Múltiples estudios, anteriores a la aparición de los antibióticos, repararon en que la infección latente (asintomática) por el *M. tuberculosis* confería una alta protección contra la reinfección⁹³.

En lo tocante a su epidemiología, la OMS estima que en 2017 la TB entre individuos VIH(-) fue responsable de 1,3 millones de muertes (en el año 2000, de 1,7 millones) y entre personas VIH(+) de otras 300.000 adicionales. Lo que representa más de una tercera parte de las defunciones que tienen lugar en este último grupo. También en 2017, 10 millones de congéneres enfermaron de TB (5,8 millones de hombres, 3,2 millones de mujeres y 1,0 millones de niños), esto es, se registraron unos 130 casos por 100.000 habitantes, lo que viene a representar una disminución del 37% con relación al 2000. Hubo menos de 10 casos nuevos por cada 100.000 habitantes en la mayoría de los países

⁹¹ MCNEILL, W. H. *Plagues and peoples*, op. cit., pp. 287.

⁹² WOLFE, N. D.; DUNAVAN, C. P.; DIAMOND, J. *Origins of major human infectious diseases*, op. cit., p. 282.

⁹³ ANDREWS, J. R.; NOUBARY, F.; WALENSKY, R. P. y cols. «Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*». *Clin Infect Dis* 54. 2012, pp. 784-791.

de ingresos altos, entre 150 y 400 en la mayoría de los 30 países con alta carga de TB, y más de 500 en unos pocos países, entre ellos, Mozambique, Filipinas y Sudáfrica. Muchos de los nuevos casos son atribuibles a la desnutrición, la infección por el VIH, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la diabetes.

La TB está presente en todos los países y grupos de edad. En términos globales, en 2017, el 90% de los enfermos eran adultos (≥ 15 años), el 9% personas con VIH (el 72% de estos vivía en África) y dos tercios estaban localizados en ocho países: India (27%), China (9%), Indonesia (8%), Filipinas (6%), Pakistán (5%), Nigeria (4%), Bangladés (4%) y Sudáfrica (3%). Estos países más otros 22 configuraban la lista de 30 países con alta carga de TB de la OMS, y acogían al 87% de los casos mundiales. Mientras que la Región Europea (3%) y de las Américas (3%) –de acuerdo con la clasificación de la OMS– albergan solo el 6%. La gravedad de las epidemias nacionales varía ampliamente entre los países. Anualmente en el planeta la incidencia de TB está cayendo un 2% y su tasa de mortalidad un 3%.

Solo una proporción relativamente pequeña (5-15%) de los individuos con una infección latente por *M. Tuberculosis* acabarán desarrollando la enfermedad a lo largo de su vida y de estos fallecerán el 16% (en 2000, este porcentaje era del 23%). En 2017 había unos 1.700 millones de infectados, algo más de la quinta parte de la población mundial. Además, para ese año se estimó que habrían enfermado de TB un millón de niños, muriendo 250.000 por esta causa (incluidos los que tenían asociado un SIDA). En la TB como en otros padecimientos que veremos a continuación las diferencias entre las cifras estimadas y las registradas se deben a una combinación de dificultades, entre las que destacan el acceso a la atención médica y la falta de un diagnóstico correcto (algo que no debería fallar en un programa bien diseñado)⁹⁴.

La iniciativa *End TB Strategy*⁹⁵, auspiciada por la OMS, tiene como hitos marcados para el año 2020 lograr que la incidencia y mortalidad anuales de TB disminuyan entre un 4% y un 5%, respectivamente, y el porcentaje de fallecimientos se sitúe en un

⁹⁴ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2018. Gineva: World Health Organization 2018. pp. 1-4 [acceso: 12/4/2019]. Disponible en https://www.who.int/tb/publications/global_report/archive/en/.

⁹⁵ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. The End TB Strategy. World Health Organization [acceso: 5/4/2018]. Disponible en http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/.

10%. Además, una de las metas incluidas en los «Objetivos de Desarrollo Sostenible» para 2030 es acabar con esta epidemia. En 2018 como apoyo a estos esfuerzos se puso en marcha la iniciativa conocida como «FIND. TREAT. ALL. #ENDTB»⁹⁶.

La TB resistente a los antimicrobianos (tabla 4) constituye un problema grave para la salud internacional y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según la OMS, en 2017 hubo unos 600.000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina, de los cuales 490.000 eran también «resistentes a múltiples fármacos» (*multidrug-resistant TB*, MDR-TB1), situación que se define como la resistencia, al menos, a rifampicina e isoniazida, los dos medicamentos de primera línea para el tratamiento de esta infección. Casi la mitad de estos casos se ubicaron en India, China y Federación Rusa (enumerados de mayor a menor incidencia)⁹⁷.

Los pacientes con MDR-TB requieren un tratamiento complejo y prolongado con múltiples medicamentos de segunda línea que son costosos, altamente tóxicos y mucho menos eficaces. En todo el mundo culmina con éxito el tratamiento el 52% de los enfermos de TB. Por otro lado, la mitad de los pacientes con MDR-TB también desarrolla resistencia a los medicamentos de segunda línea, lo que se conoce como «tuberculosis extensamente resistente» (*extensively drugresistant tuberculosis*, XDR-TB2) y su cura, en el mejor de los casos, se logra en uno de cada tres pacientes. Datos poco halagüeños⁹⁸.

Como resultado de nuevos estudios realizados en varios países, la OMS emitió una guía actualizada para el tratamiento de la TB en mayo de 2016 (WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update). En ella se recomiendan regímenes abreviados de 9-12 meses (excepto en embarazadas) que hasta entonces duraban 20 meses, para la TB pulmonar resistente a la rifampicina o la MDR-TB que no sea resistente a los antituberculosos de segunda línea. El coste de este régimen reducido supone unos 1.000 dólares por persona, el anterior variaba entre 2.000 y 5.000 dólares. Pese a esta simplificación y abaratamiento del tratamiento, los pacientes se enfrentan a un sufrimiento prolongado

⁹⁶ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Joint Initiative «FIND. TREAT. ALL. #ENDTB» [acceso: 12/4/2019]. Disponible en <https://www.who.int/tb/joint-initiative/en/>.

⁹⁷ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2018, op. cit., p. 1.

⁹⁸ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2017, op. cit., pp. 5 y 40-45.

y en no pocas ocasiones a una discapacidad permanente que se ve agravada por las penurias económicas y el estigma social, condicionantes que no favorecen su recuperación⁹⁹.

En la actualidad, la MDR-TB es la enfermedad transmitida por vía aérea –dentro del conjunto de las infecciones RAM– más común y mortal a nivel planetario, pues es responsable de 250.000 muertes cada año. Solo se han comercializado dos nuevos antibióticos para la MDR-TB en más de 70 años. Y la inversión en I+D para esta infección no dispone de los fondos suficientes¹⁰⁰. En todo caso, hay que admitir que la situación en la que se halla la TB es en gran medida consecuencia de la falta de supervisión de los pacientes, la deficiente observancia de los regímenes terapéuticos, las interrupciones en el suministro de medicamentos y el consumo de los antituberculosos sin que medie un adecuado control médico, lo que ha provocado, de acuerdo con lo que pronosticó Fleming, la aparición de cepas mutantes quimiorresistentes¹⁰¹.

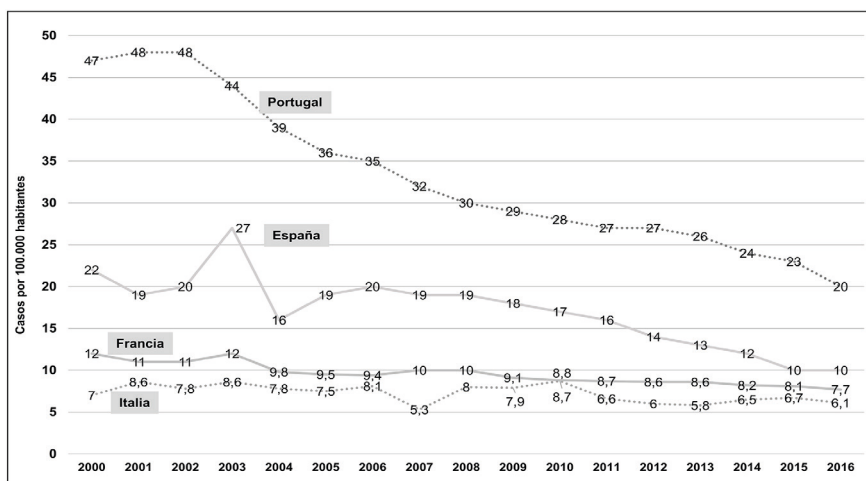


Gráfico 3. Número de casos de tuberculosis en cuatro países europeos (x 100.000 habitantes). Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Banco Mundial.

⁹⁹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2017, op. cit., p. 5.

¹⁰⁰ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antibacterial agents in clinical development, op. cit., p. 13.

¹⁰¹ CRAWFORD, D. H. «Deadly companions. How microbes shapes our history». Oxford: Oxford University Press 2018, p. 200.

En España se observa un descenso de todas las formas de TB, situándose en la actualidad en unos 10 casos por 100.000 habitantes (gráfico 3). Sin embargo, dado que la OMS no nos cataloga como un país de baja incidencia, es decir, con menos de 10 casos por 100.000 habitantes, es necesario un mayor esfuerzo para alcanzar ese objetivo. Además, de acuerdo con el último informe¹⁰² disponible del Centro Nacional de Epidemiología en España:

- Durante 2016, la tasa de incidencia fue de 10,38 casos por 100.000 habitantes, lo que supuso un 2% de reducción con respecto al año 2015. El mayor número de casos se contabilizó en hombres (62% del total). La mediana de edad fue de 46 años en hombres y de 39 años en mujeres.
- Los resultados del tratamiento antituberculoso no llegan a los objetivos marcados internacionalmente, es decir, lograr la curación en al menos el 85% de los casos.
- La información acerca de si existe o no coinfección por el VIH en los tuberculosos es incompleta, especialmente en adultos jóvenes y en mayores de 65 años.
- Los adultos entre 25 y 34 años constituyen uno de los grupos de edad con las tasas de TB respiratoria más elevadas. Habida cuenta de que la mayor transmisión activa se produce en estas edades, y que la mitad de los casos en este grupo proceden de países de alta endemia tuberculosa, es necesario intensificar la detección precoz de TB pulmonar en los adultos jóvenes para cortar las cadenas de transmisión.

La única vacuna comercializada y aceptada contra la TB es la BCG, que deja una cicatriz cutánea característica. Tras más de 95 años de uso y varios miles de millones de personas vacunadas, aún es objeto de debate. No se sabe con exactitud la duración de la protección que confiere, al variar su eficacia entre el 0% y el 80%. Además, no evita la enfermedad posprimaria, ni impide que el vacunado se infecte. Sin embargo, ha demostrado su capacidad para proteger frente a la TB primaria de tipo evolutivo, disminuir la frecuencia de las complicaciones precoces y prevenir las formas graves de TB en niños, a los que se administra ampliamente en muchos lugares del mundo. Seguimos sin contar con una vacuna que sea eficaz en los adultos, ya sea antes o después

¹⁰² CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2016. Madrid, 2019, p. 27 [acceso: 22/4/2019]. Disponible en http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2019/RENAVE_TBC_2016.pdf.

de la exposición al *M. tuberculosis*. En España la BCG no está indicada en la población general. Si bien puede recomendarse a las personas cuya prueba de la tuberculina sea negativa y tengan previsto residir en zonas donde la enfermedad registre una alta prevalencia¹⁰³.

El valladar que entorpece el desarrollo de una nueva vacuna contra la TB radica en dar con una que tenga la capacidad de provocar una respuesta que sea más de tipo inmunológico que inflamatorio. Hoy sabemos que el bacilo tuberculoso para propagarse y sobrevivir entre los humanos, al no existir un reservorio animal conocido, tiene que causar –como prerrequisito para su transmisión– un daño pulmonar que altere su morfología. Sin que se sepa a ciencia cierta en qué medida ese daño es causado por el patógeno o por la respuesta inflamatoria («mal modulada») del huésped al intentar defenderse de la agresión¹⁰⁴.

Para el tisiólogo Willem Hanekom: «El mundo del descubrimiento y desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis está en su infancia»¹⁰⁵. Una información actualizada sobre el desarrollo de vacunas y antimicrobianos contra la TB se puede obtener en la página web de la OMS: Global Observatory on Health R&D (Monitoring R&D activities)¹⁰⁶.

VIH: «un trozo de ácido nucleico rodeado de malas noticias»

De esta forma tan lúcida definió¹⁰⁷ los virus Peter Medawar (1915-1987), premio Nobel de Medicina en 1960, y difícilmente se puede encontrar una más adecuada para el VIH. Protagonista de una pandemia que comenzó hace casi 40 años y que no ha dejado de constituir uno de los grandes problemas que enfrenta

¹⁰³ RUIZ MANZANO, J.; GONZÁLEZ MARTÍN, J.; DOMÍNGUEZ BENÍTEZ, J. A. y cols. Tuberculosis y otras infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas. En Rozman C., Cardellach F. (eds.). Farreras-Rozman. Medicina Interna, 18.ª edición. Barcelona: Elsevier España, S. L. U. 2016, p. 2152.

¹⁰⁴ KAUFMANN, S. H.; DORHOI, A. «Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions». *Curr Opin Immunol* 25. 2013, pp. 441-449.

¹⁰⁵ HANEKOM, W. A. «Tuberculosis Vaccines». En Bloom B. R., Lambert P. H. (eds.). *The Vaccine Book*. Londres: Academic Press 2016, p. 363.

¹⁰⁶ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Observatory on Health R&D [acceso: 23-4-2019]. Disponible en <https://www.who.int/research-observatory/en/>.

¹⁰⁷ MICHAEL, B. A.; OLDSTONE, M. D. *Viruses, Plagues, and History: Past, Present and Future*. New York: Oxford University Press, Inc. 2010, p. 10.

la salud internacional, habiéndose cobrado ya más de 35 millones de vidas. Asimismo, le cabe el triste honor de ser el mayor asesino de jóvenes de todo nuestro planeta. En 2017 causó más de un millón de fallecimientos (tabla 1), contagió a 1,8 millones personas y se contabilizaron un total de 36,9 millones de infectados (tabla 5). En África subsahariana, la región más masacrada por el virus, se registraron 25,6 millones individuos que vivían con el VIH, y fue donde se dieron casi dos tercios de los nuevos casos que se produjeron en el mundo.

El VIH se transmite a través de contactos homosexuales y heterosexuales; por medio de la sangre y los hemoderivados, y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el periodo perinatal o al amantarlo. Después de lustros de concienzudos estudios, no se han encontrado pruebas de que se transmita por contactos casuales, ni de que los insectos sean capaces de inocularlo mediante sus picaduras. Sabemos también que la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual favorece o se asocia con su propagación. El sexo oral es un modo mucho menos eficiente para su contagio que el coito anal como receptor. Varios estudios han evidenciado que la incidencia de transmisión de la infección mediante sexo oral entre parejas discordantes (para la infección por el VIH) es muy baja. No obstante, existen trabajos que han documentado la transmisión únicamente por el coito como receptor o el cunnilingus como introductor. Por ello, no se puede afirmar –contrariamente a lo que se publicita– que el sexo oral sea seguro a efectos del contagio por el VIH¹⁰⁸.

Entre nuestros congéneres existen grupos que ameritan una atención especial por tener un mayor riesgo de contagio, independientemente de la prevalencia que tenga el VIH/SIDA en su entorno. Se sabe que el riesgo de contagio por el VIH es 27 veces mayor entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; 23 veces mayor entre las personas que se inyectan drogas; 13 veces mayor para las trabajadoras sexuales, y 13 veces mayor para las mujeres transgénero. Todavía son muchos los países en los que confluyen en estos colectivos una serie de condicionantes sociales o jurídicos que a menudo acrecientan su fragilidad, al ver dificultado –entre otras cosas– su acceso a los programas de diagnóstico y tratamiento. En parte esto explica

¹⁰⁸ FAUCCI, A. S.; LANE, H. C. «Enfermedades por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados». En Faucci A. S., et al. Principios de Medicina Interna, op. cit., pp. 1142-1143.

que, de acuerdo con las estimaciones realizadas por los organismos internacionales competentes, solamente el 75% [55–92%] de los infectados por el VIH conozcan su estado serológico. O que, en 2017, se observara que el 47% de los nuevos casos aparecían en personas pertenecientes a estos grupos de riesgo y sus parejas^{109 110}.

	2000	2005	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2000/17
Personas que viven con VIH*	27,4	30,1	32,4	33,7	34,3	35	35,6	36,3	36,9	35%
Total de nuevas infecciones por VIH*	2,8	2,5	2,2	2,1	2,0	2,0	1,9	1,9	1,8	-36%
Nuevas infecciones por VIH en personas ≥15 años*	2,4	2,1	1,9	1,8	1,8	1,8	1,7	1,7	1,6	-33%
Nuevas infecciones por VIH en personas <15 años*	0,420	0,380	0,270	0,230	0,220	0,200	0,190	0,180	0,180	-57%
Muertes relacionadas con el SIDA*	1,5	1,9	1,4	1,2	1,2	1,1	1,0	0,990	0,940	-37%
Personas con acceso a terapia antirretroviral*	0,611	2,1	8	11,4	13,2	15,1	17,2	19,4	21,7	3452%
Dólares disponibles para VIH en países de ingresos bajos y medios	4.800**	9.400**	15.900**	18.800**	19.500***	19.200***	19.000***	19.100***	21.300***	344%

* Los datos están expresados en millones de personas y referidos al mundo (excepto cuando se indica otra cosa).
 ** Millones de dólares de EE. UU. Incluye los países de ingresos bajos y medianos según la clasificación de 2012 del Banco Mundial.
 *** Millones de dólares de EE. UU. Incluye los países de ingresos bajos y medianos según la clasificación de 2013 del Banco Mundial.

Tabla 5. Estadísticas mundiales sobre VIH (ONUSIDA)¹¹¹

En España, de acuerdo con los datos facilitados por el Plan Nacional sobre el Sida (gráfico 4) dependiente del Ministerio de Sanidad¹¹², de las personas infectadas por el VIH –unas 141.000 en

¹⁰⁹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. HIV/AIDS. Fact sheet [acceso: 3/5/2019]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>.

¹¹⁰ UNAIDS. Fact sheet - Latest statistics on the status of the AIDS epidemic [acceso: 3/5/2019]. Disponible en http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.

¹¹¹ ONUSIDA. Hoja informativa - Día mundial del SIDA de 2018. Estadísticas mundiales sobre el VIH [acceso: 25/4/2019]. Disponible en <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.

¹¹² Cascada de diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [acceso: 19/4/2018]. Disponible en <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/CascadaWEBDxTTOVIH22Novbre17.pdf>.

toda España–, casi una quinta parte no conocen su estado serológico; el tratamiento con antirretrovirales (TAR) lo reciben entre el 75 y el 79% y logran la supresión viral entre el 66 y el 73% (en países como Namibia y Suazilandia la supresión viral entre las personas que viven con VIH es del 75% y 69%, respectivamente¹¹³). Datos que nos indican que las autoridades sanitarias españolas deberían ser más ambiciosas si quieren alcanzar el «Objetivo 90-90-90», es decir, que en el año 2020 el 90% de los individuos infectados por el VIH conozcan su estado serológico, el 90% de los diagnosticados reciban tratamiento antirretroviral (TAR) de manera continuada y el 90% de los que están en tratamiento logre la supresión viral.

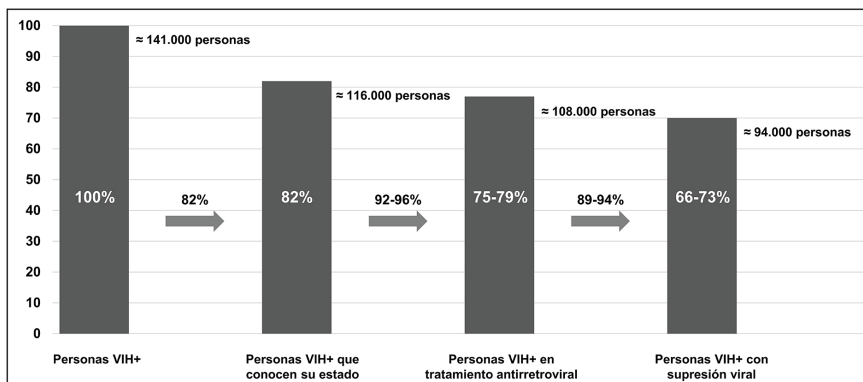


Gráfico 4. Cascada de diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH en España. Fuente: Plan Nacional sobre el Sida¹¹⁴.

El perfil epidemiológico de las personas que viven con el VIH en España se resume en el gráfico 5. Mientras que en la tabla 6 se recoge su incidencia y prevalencia con datos procedentes del Plan Nacional sobre el Sida, ONUSIDA y el Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), con esta información el lector podrá hacerse una mejor idea sobre la situación del VIH/SIDA en España y el nivel de control –sin duda mejorable– que existe sobre esta enfermedad.

¹¹³ EL-SADR, W. M. et al. «AIDS in America - Back in the Headlines at Long Last». N Engl J Med 380(21). 2019, pp. 1985-1987.

¹¹⁴ MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. Plan Nacional sobre el Sida a partir de las estimaciones realizadas por el Centro Nacional de Epidemiología para el año 2013 y datos procedentes de la Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH, 2016 [acceso: 6/5/2019]. Disponible en <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/queesSidaVih.htm>.

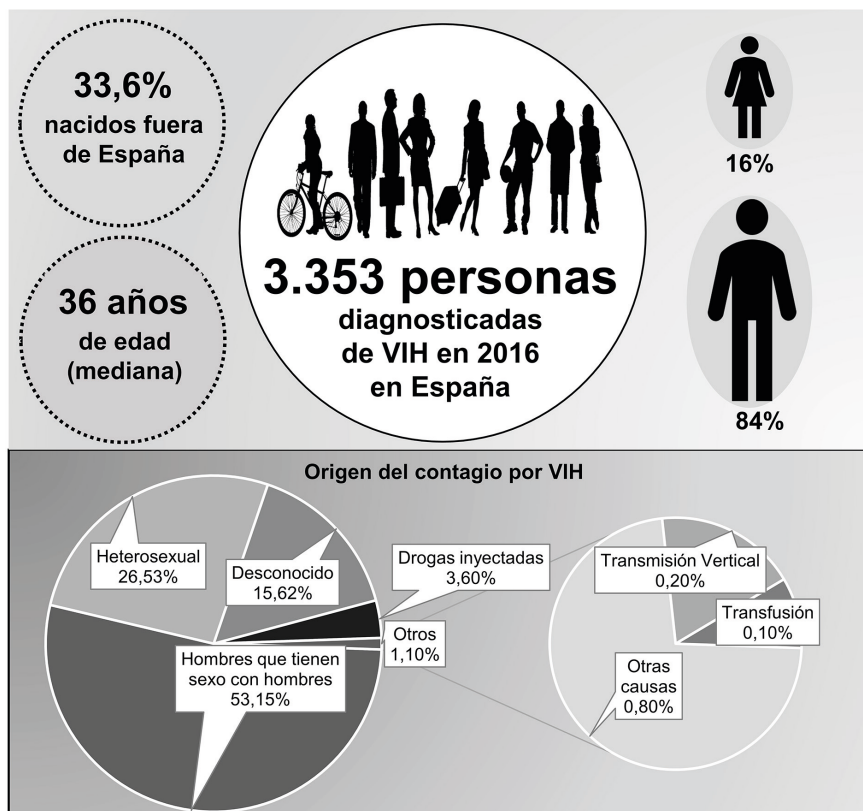


Gráfico 5. Perfil epidemiológico del VIH en España (2016). Fuente: Plan Nacional sobre el Sida¹¹⁵.

A diferencia de lo que sucede con el sarampión o la viruela, que cursan con un cuadro agudo seguido de inmunidad de por vida o la muerte, el VIH se limita –en primera instancia– a integrar su material genético en las células del huésped y a replicarse, aunque los pacientes se encuentran asintomáticos o en un estado de «latencia» clínica. El término es engañoso, pues una cosa es que no haya sintomatología apreciable y otra que no progrese la enfermedad de forma inexorable. Más aún, la «latencia» clínica no debe equipararse a la «latencia» microbiológica, dado que durante la infección aguda por el VIH hay cifras elevadas de viremia plas-

¹¹⁵ MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. Plan Nacional sobre el SIDA. Infografías. Nuevos diagnósticos de infección por VIH en España. 2017 [acceso: 6/5/2019]. Disponible en <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/queesSidaVih.htm>.

Años	INE (1) Población española	Plan Nacional sobre el Sida				Estimación del autor (6) Nuevos diagnósticos de VIH	UNAIDS - AidsInfo (7) Estimación (valor medio)			IHME (8) Estimación (valor inferior)				
		Nuevos diagnósticos de VIH (2)	Población CCAA participantes (3) (x 100.000 hab.) (4)	Tasa nuevos diagnósticos de VIH (x 100.000 hab.) (4)	Nuevos diagnósticos de VIH (4)		Fallecidos por VIH/SIDA (5)	Nuevos diagnósticos de VIH (x 100.000 hab.)	Nuevos diagnósticos de VIH	Total personas diagnosticadas de VIH	Total personas diagnosticadas de VIH	Fallecidos por VIH/SIDA		
1981	37.794.406													
1982	37.967.106													
1983	38.160.263	4												
1984	38.325.944	14												
1985	38.467.025	52												
1986	38.571.941	177												
1987	38.682.322	499												
1988	38.754.307	1.055												
1989	38.821.377	2.274												
1990	38.860.827	3.169												
1991	38.941.622	3.659												
1992	39.147.949	4.576												
1993	39.396.062	6.089												
1994	39.547.353	8.518												
1995	39.718.895	7.482												
1996	39.884.246	7.149												
1997	40.049.974	6.743												
1998	40.214.956	4.957												
1999	40.369.667	3.713												
2000	40.554.367	1.844												
2001	40.760.049	2.895												
2002	41.423.520	2.497												
2003	42.196.231	2.335												
2004	42.858.172	2.276	14.469.101	10.15	1.408	1.685	4.338	11	4.500	110.000	2.960	147.581	1.584	
2005	43.662.813	2.041	17.417.278	9,95	1.733	1.554	4.268	10	4.500	110.000	2.851	151.805	1.501	
2006	43.662.813	1.817	17.668.855	9,45	1.070	1.450	4.168	10	4.500	120.000	2.925	155.831	1.406	
2007	44.346.521	1.663	17.690.263	10,11	1.810	1.315	4.526	10	4.500	120.000	2.771	159.877	1.292	
2008	45.236.004	1.547	24.302.431	11,94	2.902	1.313	6.307	10	4.500	130.000	551	2.751	164.414	1.275
2009	46.983.169	1.349	28.628.013	12,78	3.562	1.215	8.866	10	4.500	130.000	917	2.676	167.862	1.185
2010	46.983.169	1.037	32.732.270	11,54	3.712	1.079	9.201	10	4.500	130.000	947	2.750	169.844	1.053
2011	46.562.483	196	32.843.416	11,69	3.839	1.020	6.497	10	4.500	140.000	981	2.718	171.334	1.002
2012	46.736.257	37	32.843.439	10,99	3.609	953	6.186	10	4.500	150.000	1.063	2.764	173.117	973
2010	46.706.403		37.883.951	10,1	3.824	860	4.774	10	4.500	140.000	978	2.813	173.339	820
2013	46.593.236		46.591.857	9,08	4.229	790	4.279	9	4.400	140.000	919	2.899	172.566	715
2014	46.403.123		46.402.801	9,26	4.315	709	4.345	9	4.300	150.000	3.066	171.891	637	
2015	46.407.166		46.407.166	8,66	4.020	633	4.038	9	4.200	160.000	3.245	172.294	679	
2016	46.450.439		46.448.116	7,22	3.353	498	3.961	9	4.200	150.000	3.192	173.308	656	
2017	46.698.302							9	4.100	150.000				
TOTAL						58.660								53.124

Tabla 6. VIH/SIDA en España (según varias fuentes): nuevos diagnósticos de VIH, total de personas diagnosticadas de VIH y fallecidos por VIH/SIDA.

Fuentes y notas:

- (1) Instituto Nacional de Estadística (INE): Principales series desde 1971. Resultados Nacionales. Población residente por fecha, sexo y edad (calculada en 1 de julio de cada año) [acceso: 10/6/2018]. Disponible en <http://www.ine.es/>.
- (2) Epidemiological surveillance of AIDS in Spain. National AIDS case registry. Updated to 30 June 2010. Regional AIDS case registries. Centro Nacional de Epidemiología, Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida. Madrid, p. 5 [acceso: 10/6/2018]. Disponible en https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Registro_sida_junio2010_ENG_REV.pdf.
- (3) La «población de CCAA participantes» se refiere al sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH.
- (4) Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2016: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S. G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid, nov. 2017, p. 11 [acceso: 10/6/2018]. Disponible en https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf.
- (5) Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y sida en España, año 2016. Evolución 1981-2016. Centro Nacional de Epidemiología/ Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública-Plan Nacional sobre el Sida. Madrid, 2018 [acceso: 10/6/2018]. Disponible en https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadVIH2016_def.pdf.
- (6) Se ha hallado el total de casos nuevos aplicado la «Tasa por 100.000 habitantes» (obtenida de las CCAA participantes) al total de la población española en cada año.
- (7) AidsInfo. Epidemiological estimates, Treatment and PMTCT. UNAIDS [acceso: 10/6/2018]. Disponible en <http://www.aidsinfoonline.org>.
- (8) Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017 [acceso: 10/6/2018]. Disponible en <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

mática, lo que se traduce en un elevado riesgo de transmisión¹¹⁶. Sin embargo, el contagio por VIH a los miembros de nuestra especie tiene una evolución lenta en comparación con la que se observa en los virus que producen fiebres hemorrágicas (Ébola, Marburg, Lassa, fiebre amarilla), gripe, sarampión o poliomielitis. Esto explica que durante mucho tiempo (años) el infectado pueda transmitir la enfermedad de manera desapercibida. A lo que hay que sumar que el alargamiento de la vida de las personas con VIH, merced a la medicación antiviral, aumenta el riesgo de contagios.

Ya se ha señalado que el VIH se transmite pobremente. Algo menos del 5% de las personas expuestas contraen la infección. Mientras que los virus del sarampión y la viruela infectan a más del 98%. Pero aún queda algo más que decir sobre el VIH y el virus del sarampión: ambos atacan e invaden las células del sistema inmunológico (que son su diana), induciendo una inmunosupresión que deja al huésped al antojo de otros patógenos y, por ende, de contraer una infección oportunista. Sin embargo, en el caso del sarampión, el sistema inmunológico del huésped generalmente supera la agresión y aniquila el patógeno¹¹⁷.

Los virus de inmunodeficiencia humana (VIH tipo 1 y VIH tipo 2) son virus ARN monocatenarios del género lentivirus y que pertenecen a la familia de los retrovirus. En el *H. sapiens* la infección por estos virus, tras un «periodo ventana», provoca una seroconversión, típicamente en menos de 3-6 semanas, que puede acompañarse de un cuadro agudo que remeda al de muchas virosis. Con el tiempo y sin tratamiento brota la enfermedad clínica: el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)¹¹⁸.

Aunque no existen medicamentos que erradiquen la infección (como sucede con la hepatitis C, producida por otro virus ARN), el tratamiento antirretroviral (TAR) permite mantener bajo control al VIH y alargar la esperanza de vida en los contagiados. Hoy, a nivel mundial reciben TAR el 59% de los adultos, el 42% de los niños y el 80% de las mujeres embarazadas o en periodo de lac-

¹¹⁶ FAUCCI, A. S.; LANE, H. C. «Enfermedades por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados». En Faucci, A. S. et al. Principios de Medicina Interna, op. cit., pp. 1152-1153.

¹¹⁷ OLDSTONE, M. B. A. Viruses, Plagues, and History, op. cit., p. 269.

¹¹⁸ FAUCCI, A. S.; LANE, H. C. «Enfermedades por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados». En Faucci A. S. et al. Principios de Medicina Interna, op. cit., pp. 1137-1203.

tancia que viven con el VIH¹¹⁹. En 2017 había 21,7 millones de personas en programas de TAR. Si se quiere alcanzar en 2020 el «Objetivo 90-90-90» es necesario que otros 7,5 millones de individuos accedan a los servicios de diagnóstico y seguimiento para el control de este padecimiento. La meta siguiente es terminar con el VIH/SIDA como una amenaza para la salud pública en el año 2030 («Objetivos de Desarrollo Sostenible»)^{120 121}.

Entre 2000 y 2017 el número de nuevos casos se redujo en un 36%, las defunciones asociadas al VIH disminuyeron en más de una tercera parte y gracias al TAR se salvaron 11,4 millones de vidas. En la tabla 5 se recoge, a nivel mundial, la evolución que han experimentado algunos parámetros relativos a la pandemia de VIH/SIDA entre 2000 y 2015, periodo en el que han estado vigentes los «Objetivos del Milenio». Es digno de destacar que el número de personas con acceso al TAR se multiplicó por 24 en ese lapso de tiempo. Logro que es fruto de los enormes esfuerzos realizados por los programas nacionales de lucha contra el SIDA, a los que se han sumado la ayuda de la sociedad civil y un conjunto de entidades (públicas, privadas y multilaterales) que tienen la mira puesta en promover el desarrollo de los individuos y los países. Todos estos esfuerzos habrá que redoblarlos hasta 2030. Es de justicia hacer mención, cuando menos, al programa PEPFAR (President's Emergency Plan for AIDS Relief), promovido en 2003 por el presidente George W. Bush y, felizmente, mantenido por sus sucesores en la Casa Blanca¹²². Ya que en sus tres lustros de existencia ha destinado más de 80.000 millones de dólares a la lucha mundial contra el VIH/SIDA¹²³. Parte de ellos han ido a subvencionar las actividades del Fondo Global contra el Sida, la Malaria y la Tuberculosis y la institución gemela centrada en las vacunas, Gavi (Global Alliance for Vaccines and Immunization).

¹¹⁹ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. HIV/AIDS. Data and statistics [acceso: 3/5/2019]. Disponible en <http://www.who.int/hiv/data/en/>.

¹²⁰ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH, 2016-2021. Hacia el fin del SIDA. 2016 [acceso: 19/4/2018]. Disponible en <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf?sequence=1>.

¹²¹ UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS 2014 [acceso: 19/4/2018]. Disponible en http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf.

¹²² President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR). Disponible en <https://www.pepfar.gov>.

¹²³ WEBSTER, P. «PEPFAR at 15 years». *Lancet*, 2018;392(10143):200.

La extraordinaria capacidad del VIH para mutar y reproducirse en presencia de fármacos antirretrovirales (FAR) conlleva la aparición de resistencias, que terminan por hacer ineficaz el TAR. A este fenómeno también contribuyen los efectos secundarios de los antivirales que, al superponerse a los síntomas de la enfermedad, sobre todo en los estadios finales, producen un enorme malestar al paciente que se traduce en un escaso seguimiento del tratamiento. Esto mismo puede suceder si el TAR se asocia a otros medicamentos por patologías concomitantes, o por motivos de otra índole.

La quimiorresistencia del VIH, como la de cualquier otro microorganismo, supone: *a*) un aumento de los costes sanitarios por la administración de medicamentos de segunda línea, generalmente más caros y no siempre disponibles en los países de rentas más bajas; *b*) una carga más para el paciente y su familia; *c*) la propagación de cepas resistentes, y *d*) la necesidad de desarrollar nuevos fármacos, empresa que exige recursos (que se detraen de otras prioridades), tiempo (medido en años) y, en no pocas ocasiones, arrostrar fracasos. El grado de resistencia a los FAR como resultado de la generalización progresiva de su uso (véase tabla 5), no se conoce bien debido a la falta de datos fiables en muchos países¹²⁴.

En la actualidad existen siete grupos de FAR que actúan sobre diferentes dianas moleculares (hasta hace unos años solo había cuatro) y un potenciador farmacocinético¹²⁵. Cuando se dispone de todo este arsenal y se puede instaurar un «tratamiento antirretroviral de gran actividad» (TARGA; en inglés: Highly active antiretroviral therapy, HAART) o, dicho de forma más inteligible, combinaciones muy potentes de FAR, es posible mantener a raya en casi todas las situaciones al VIH.

Antes de empezar el tratamiento es ineludible realizar un estudio genotípico de las resistencias a los FAR. De acuerdo con el *Documento de consenso de GeSida/PNS sobre TAR (enero 2018)*¹²⁶,

¹²⁴ UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic, op. cit., p. X.

¹²⁵ U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Aidsinfo [acceso: 20/4/2018]. Disponible en <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/58/fda-approved-hiv-medicines>.

¹²⁶ GeSIDA. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2018). 2018, p. 23. Disponible en <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/>.

este debe comenzarse en todos los pacientes con infección por VIH-1, tengan o no sintomatología.

Aún no disponemos de vacunas aprobadas contra el VIH, ni preventivas ni terapéuticas, pero las investigaciones prosiguen en diversas direcciones. Ya que los objetivos de una vacuna terapéutica pueden estar, por ejemplo, orientados a frenar la progresión de la infección; eliminar la necesidad del TAR manteniendo niveles indetectables de VIH, o formar parte de una estrategia más amplia para aniquilar completamente el VIH del organismo infectado¹²⁷. En opinión de Pavlakis y Felber: «Aunque la búsqueda de una vacuna contra el SIDA ha comportado muchos avances científicos, su consecución permanece fuera de nuestro alcance»¹²⁸. En esencia, los tres grandes obstáculos^{129 130 131} a los que se enfrenta el desarrollo de una vacuna contra el VIH pueden resumirse así:

- *Primera*. Como ya se ha indicado, el VIH pertenece a la familia de los retrovirus (virus ARN), que se caracterizan por poseer la habilidad única de ocultarse al sistema inmunológico e infectar de por vida las células del huésped. Los retrovirus contienen una enzima, la transcriptasa inversa (o retrotranscriptasa que da nombre a esta familia de virus), merced a la cual, una vez que han invadido una célula usando su ARN, generan un ADN de cadena doble. Este ADN vírico puede integrarse en el ADN celular usando otra enzima, también transportada por el virus, la integrasa. El material vírico una vez que forma parte del genoma celular del huésped se denomina provirus, quedando allí confinado (indefinidamente) para ser copiado – como «parte» del ADN celular– cuando tenga lugar la división de la célula. El provirus por tanto será heredado por las dos

¹²⁷ U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. «What is a Preventive HIV Vaccine?». Aidsinfo. [acceso: 20/4/2018]. Disponible en <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/96/what-is-a-preventive-hiv-vaccine->.

¹²⁸ PAVLAKIS, G. N.; FELBER, B. K. «A new step towards an HIV/AIDS vaccine». *Lancet* 392(10143). 2018, pp. 192-194.

¹²⁹ WALKER, B. D. «AIDS Vaccines». En Bloom B. R., Lambert P. H. (eds.). *The Vaccine Book*. Londres: Academic Press 2016, pp. 401-422.

¹³⁰ MOIR, S.; CONNORS, M.; FAUCCI, A. S. «Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana». En Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Elsevier España 2015, pp. 1599-1614.

¹³¹ GIRARD, M. P.; KOFF, W. C. «Human Immunodeficiency Virus Vaccines». En Plotkin S. A. et al. *Plotkin's Vaccines*. Elsevier, Inc. 2018, pp. 400-429.

células hijas (tras la división). De esta manera, el VIH crea un reservorio dentro de las células (básicamente linfocitos) del individuo infectado. Y en cualquier momento con el estímulo adecuado, por ejemplo, una infección palúdica, tuberculosa o de otro tipo, el provirus valiéndose de la retrotranscriptasa fabrica una hebra de ARN para generar nuevos virus que brotan de la superficie de la célula del huésped, lo que supone la destrucción de esta. A diferencia del resto de retrovirus humanos, los VIH poseen un marcado poder citolítico. Como en los modelos animales se ha constatado que la formación del reservorio viral latente ocurre escasos días después de la exposición al virus, si se quiere prevenir la infección de por vida, la respuesta inmunológica –promovida por la vacuna– tendría muy poco tiempo para actuar.

- *Segunda.* El VIH exhibe una variedad genética extrema debido a su elevada cinética de replicación y a los errores que genera la transcriptasa inversa en el proceso de producir ADN a partir de ARN (transcripción inversa). Incluso dentro de un mismo individuo infectado, la diversidad observada supera a la que puede constatarse durante una pandemia de gripe de dimensiones planetarias. Estas propiedades del virus hacen que se adapte con mucha facilidad a ambientes rápidamente cambiantes y salga airoso de las presiones ambientales selectivas de tipo inmunológico o farmacológico.
- *Tercero.* Otro escollo importante para el desarrollo de una vacuna reside en el hecho de que las glucoproteínas de la envoltura del VIH (que actúa como antígeno), que son la diana principal de los anticuerpos producidos por el huésped, no son de fácil acceso. Pues dichas glucoproteínas se unen a los receptores que están presentes en la superficie de los linfocitos T colaboradores del infectado, siendo esta unión el punto por el que el material genético del virus penetra al interior de las células. Por otro lado, los anticuerpos neutralizantes no solo son difíciles de generar por parte del huésped, sino que requieren años de exposición a las glucoproteínas para que tenga lugar una mutación que sea capaz de actuar con eficacia contra el VIH, algo que solo sucede en una minoría de individuos. Además, la mayoría de los inmunógenos usados en las vacunas probadas hasta la fecha están compuestos por formas monoméricas de la glucoproteína gp120 (una de las presentes en la superficie del VIH), y no por el trímero nativo que es el que exhiben los

virus infectantes, el único capaz de generar una inmunidad humoral efectiva.

Los datos procedentes del primer ensayo de una vacuna contra el VIH se publicaron en 2009 y mostraron cierto grado de protección. El ensayo, denominado «RV 144», se realizó en Tailandia y evidenció en el grupo vacunado una tasa de infección un 31,2% menor que en el grupo placebo¹³². Aunque el resultado no fue suficientemente bueno como para obtener la autorización de comercialización, proporcionó pistas valiosas para diseñar las estrategias con las que lograr una vacuna eficaz. Sobre el desarrollo de vacunas y antimicrobianos contra el VIH/sida se puede obtener una información actualizada en la página web de la OMS: Global Observatory on Health R&D (Monitoring R&D activities)¹³³.

Malaria: la «madre de las fiebres»

La malaria o paludismo son términos que proceden, respectivamente, del italiano medieval (*mala aria*) y del latín (*palus -udis*, que significa pantano) y dan nombre a una enfermedad potencialmente mortal causada por un plasmodio (*Plasmodium*). Este parásito los glóbulos rojos y se transmite a las personas por la picadura de mosquitos hembras infectadas del género *Anopheles* que actúan de vectores, hay unas 40 especies de anofelinos que realizan esta función.

Existen más de 120 especies de plasmodios que pueden infectar mamíferos, aves y reptiles, pero solo seis causan paludismo en el hombre: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri*, *P. malariae* y *P. knowlesi*, este último es responsable de una infección principalmente zoonótica (los macacos son su huésped natural), localizada en Malasia y capaz de provocar cuadros clínicos graves¹³⁴. De estos parásitos, dos son los más relevantes para nuestra especie¹³⁵:

¹³² RERKS-NGARM, S.; PITISUTTITHUM, P.; NITAYAPHAN, S. et al. «Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand». *N Engl J Med* 361. 2009, pp. 2209-2220.

¹³³ WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Observatory on Health R&D, op. cit.

¹³⁴ ASHLEY, E. A.; PHYO, A. P.; WOODROW, C. J. «Malaria». *Lancet* 391. 2018, pp. 1608-1621.

¹³⁵ BASSAT, Q.; ALONSO, P. L. «Malaria y babesiosis». En Rozman C., Cardellach F. (eds.). *Farreras-Rozman. Medicina Interna*, 18.ª Edición. Barcelona: Elsevier España, S. L. U. 2016, pp. 2261-2262.

- *P. falciparum*. Es el parásito más virulento y el causante del paludismo más prevalente en el continente africano, el subcontinente indio y el sudeste asiático, así como en algunas zonas del Pacífico y amplias regiones del Amazonas. Es también el responsable de la mayoría de las muertes por malaria en todo el mundo.
- *P. vivax*. Es el parásito dominante en la mayoría de los países que no están localizados en el África subsahariana. Constituye la especie más extendida geográficamente y se transmite sobre todo en Asia, Oceanía, Centroamérica, América del Sur y algunos focos residuales de Oriente Medio.

Aunque es posible que hayamos hospedado a estos nocivos parásitos, al menos, hace 50.000 o 100.000 años, diversos estudios han puesto de manifiesto que empezaron a tener trascendencia para el hombre como patógenos hace unos 10.000 años, coincidiendo con el desarrollo de la agricultura y los primeros asentamientos humanos¹³⁶. Desde entonces, han jugado –y continúan jugando– un papel destacado en la historia debido a su innegable impronta en nuestra salud y demografía, a lo que hay que añadir sus efectos sobre la economía, los conflictos militares e incluso el devenir de las naciones. La literatura, tanto antigua como moderna, contiene numerosas alusiones a fiebres «intermitentes» que hoy identificamos con cuadros palúdicos. El primer documento escrito sobre esta patología se encuentra en el clásico libro de medicina china, el *Canon de Medicina Interna del Emperador Amarillo* o *Nei Jing Su Wen*, cuya primera composición se atribuye al emperador Huang-Ti o Emperador Amarillo (a. 2700 a. C.). En este texto se describen algunos de los síntomas de la malaria, cuadro morbozo al que se refiere el autor como la «madre de las fiebres»^{137 138}. La historia de la malaria da para escribir mucho, de hecho, existe un importante elenco de libros, monografías y artículos sobre la materia.

El paludismo, aunque es una enfermedad prevenible y curable, constituye aún uno de los principales problemas a los que se

¹³⁶ HARPER, K.; ARMELAGOS, G. «The Changing Disease-Scape in the Third Epidemiological Transition». *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(2):683.

¹³⁷ PUERTA, J. L. El Canon de Medicina Interna del Emperador Amarillo. *Dendra Méd Rev Human* 8(1). 2009, pp. 100-106. Disponible en www.dendramedica.es.

¹³⁸ HOFF, B.; SMITH, C.; CALISHER, C. H. Mapping Epidemics: A Historical Atlas of Disease. Franklin Watts 2000, p. 57.

enfrenta la salud internacional. La incidencia de la enfermedad depende, por un lado, de las medidas de control y la idoneidad del hábitat para el desarrollo de los vectores; y por otro, del nivel de riqueza y educación, la frecuencia con la que sobrevienen desastres naturales y la existencia de conflictos armados. Las vías de transmisión menos comunes son de madre a hijo y por transfusión de sangre (gracias a los cribados que se hacen a los donantes, pero aún constituyen un riesgo no desdeñable en países con recursos escasos)¹³⁹.

Se ha estimado¹⁴⁰ que en 2017 hubo 219 millones de episodios clínicos de paludismo en todo el mundo, frente a 239 millones en 2010 y 217 millones en 2016. Pese a esta diferencia de 20 millones de episodios clínicos entre 2017 y 2010, los cálculos para el periodo 2015-2017 pusieron de manifiesto la falta de avances significativos en su reducción. Así, mientras su tasa de incidencia a nivel mundial disminuyó entre 2010 y 2017, al pasar de 72 a 59 episodios clínicos por cada 1.000 personas en riesgo. Durante el trienio 2015-2017 se ha mantenido en 59 episodios clínicos por cada 1.000 personas en riesgo.

La mayoría de los casos de malaria en 2017 tuvieron lugar en las siguientes regiones de la OMS: África (200 millones; 92%), Asia Sudoriental (5%) y Mediterráneo Oriental (2%). Quince países subsaharianos e India soportaron casi el 80% de la carga mundial de malaria. Concentrándose en cinco países casi la mitad de los episodios clínicos de paludismo en todo el mundo: Nigeria (25%), R. D. del Congo (11%), Mozambique (5%), India (4%) y Uganda (4%).

Los 10 países de África con mayor carga declararon aumentos de los casos de malaria en 2017 en comparación con 2016. Siendo Nigeria, Madagascar y la R. D. del Congo donde se estimaron los aumentos más altos, con más de medio millón de episodios clínicos. En contraste, India reportó 3 millones de casos menos en el mismo periodo, una disminución del 24% en comparación con 2016.

En todo el mundo, las muertes por malaria se estimaron en 435.000 en 2017; en 451.000 en 2016, y en 607.000 en 2010.

¹³⁹ ASHLEY, E. A.; PHYO, A. P.; WOODROW, C. J. Malaria, op. cit., p. 1608.

¹⁴⁰ WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria report 2018. World Health Organization 2018, p. XII-XV [acceso: 3/5/2019]. Disponible en <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>.

En la Región de África de la OMS se registran más del 90% de los fallecimientos por esta enfermedad.

Algunos grupos etarios corren un riesgo mucho mayor que otros de contraer la parasitemia y presentar cuadros clínicos graves, a saber, los lactantes, los niños menores de cinco años, las embarazadas y los pacientes con VIH/SIDA. Además, hay que añadir a los turistas y los emigrantes de zonas no endémicas por carecer de la inmunidad natural adquirida (INA) parcial frente al parásito, que se desarrolla con la edad en los individuos que viven en zonas endémicas, y que es el resultado de las repetidas infecciones que padecen a lo largo de su vida. Fácilmente se comprende que en las zonas endémicas sean los niños (que están adquiriendo su INA) y las embarazadas (por una disminución temporal de su INA) los que exhiben cuadros clínicos más floridos y mortales, como les sucede también a los que nunca se infectaron¹⁴¹. A nivel global, en los menores de cinco años se concentran dos tercios de las defunciones por esta parasitemia¹⁴². En las regiones altamente endémicas, junto a la elevada tasa de mortalidad, la malaria supone también para los niños una carga muy pesada por los efectos que tiene sobre su desarrollo, ya que les impide una adecuada escolarización y el ingreso en el mundo laboral. Esto es lo que les sucede a los ciudadanos más pobres de los países menos desarrollados del mundo.

Hasta el final de la Segunda Guerra Mundial la malaria fue endémica en gran parte del sur de Europa (incluida España). Los Balcanes, Italia, Grecia y Portugal se vieron particularmente afectados. Fue en 2015 cuando por primera vez en toda la Región de Europa de la OMS (que comprende países como Armenia, Azerbaiyán o Georgia) no se registró un solo caso de malaria autóctona¹⁴³. En los gráficos 6 y 7 puede apreciarse, la evolución de la incidencia casos de malaria importada en la Región de Europa de la OMS y en España.

¹⁴¹ BASSAT, Q.; ALONSO, P. L. Malaria y babesiosis, op. cit., p. 2263.

¹⁴² WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria report 2018, op. cit., p. IV [acceso: 3/5/2019].

¹⁴³ WORLD HEALTH ORGANIZATION. History of malaria elimination in the European Region. Copenhagen, 20 April 2016 [acceso: 30/4/2018]. Disponible en http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/307272/Factsheet-malaria-elimination.pdf?ua=1.

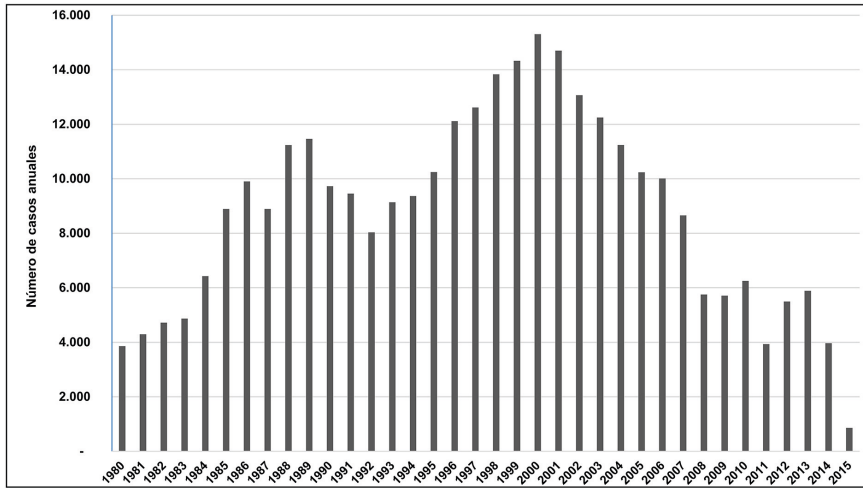


Gráfico 6. Número de casos de malaria importada en la Región Europa de la OMS. Fuente: Elaboración propia con datos tomados de Centralized information system for infectious diseases (CISID)¹⁴⁴.

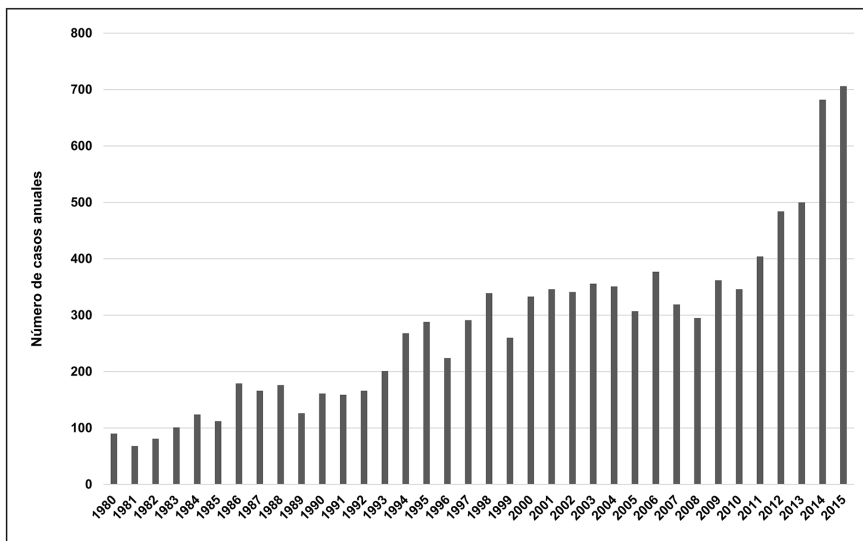


Gráfico 7. Número de casos de malaria importada en España. Fuente: Elaboración propia con datos tomados de Centralized information system for infectious diseases (CISID)¹⁴².

¹⁴⁴ WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. Centralized information system for infectious diseases (CISID) [acceso: 6/5/2019]. Disponible en <http://data.euro.who.int/cisid/>.

El tratamiento de la malaria, particularmente la producida por *P. falciparum*, experimentó una importante revolución en la pasada década de los años 90 con la introducción de las artemisininas, compuestos derivados de una planta de uso milenario en China, *Artemisia annua* (ajenjo dulce). La pauta de tratamiento antipalúdico la determina la disponibilidad de medicamentos, el lugar donde ocurrió el contagio, el tipo de parásito, la gravedad de los síntomas y los patrones de resistencia de los medicamentos (que también va en aumento). La cloroquina sigue siendo el fármaco de elección para todas las cepas de *Plasmodium* susceptibles. Sin embargo, la aparición de resistencias limita su uso en todo el mundo, especialmente, en aquellos lugares donde la malaria es endémica¹⁴⁵.

En muchas regiones a la resistencia a los antipalúdicos se ha unido la resistencia a los insecticidas usados para el control de los mosquitos anofelinos y a los piretroides. Esta es la única clase de insecticida actualmente utilizada para impregnar los mosquiteros, pese a ello sigue siendo de gran utilidad su uso. Además, se están desarrollando nuevas moléculas capaces de suplir estas deficiencias¹⁴⁶. Por otro lado, la técnica conocida como genética dirigida (*gene drive*), con la que se puede provocar una mutación genética que esteriliza a las hembras de los mosquitos transmisores, podría llegar, si los resultados se confirman fuera del laboratorio, a constituir una estrategia para erradicar la malaria¹⁴⁷.

Aún no se dispone en el mercado de una vacuna contra la malaria. La complejidad de los parásitos causantes de la enfermedad hace de su desarrollo una tarea ardua. La vacuna candidata más avanzada es la RTS,S/AS01¹⁴⁸. De hecho, en abril de 2019 se puso en marcha un programa piloto de vacunación con este preparado en la República de Malaui¹⁴⁹. Sobre el desarrollo de va-

¹⁴⁵ GIBBS, L. M.; CREECH, D. A. «Malaria». En Kellerman R. D., Bope E. T. Conn's Current Therapy. Philadelphia: Elsevier 2018, p. 570.

¹⁴⁶ WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria report 2017, op. cit.

¹⁴⁷ KYROU, K.; HAMMOND, A. M.; GALIZI, R. y cols. «CRISPR-Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes». Nature Biotechnology 36. 2018, pp.1062-1066.

¹⁴⁸ «RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial». Lancet 386(9988). 2015, pp. 31-45.

¹⁴⁹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. «Malaria vaccine pilot launched in Malawi» [acceso: 4/5/2019]. Disponible en <https://www.who.int/news-room/detail/23-04-2019-malaria-vaccine-pilot-launched-in-malawi>.

cunas y antimaláricos se puede obtener una información actualizada en la página web de la OMS, *Global Observatory on Health R&D (Monitoring R&D activities)*¹⁵⁰.

¿Es posible anticiparse?: patógenos y vacunas prioritarias

La pandemia de Ébola en África Occidental de 2014 movilizó numerosas y variadas instituciones a nivel mundial que participaron en la empresa común de investigar tratamientos contra este letal virus. El esfuerzo, aparte de contener la pandemia, dio como resultado la vacuna rVSV-EBOV (Recombinant vesicular stomatitis virus–Zaire Ebola virus), que hasta la fecha ha demostrado su eficacia. Pero también se puso en evidencia cierta descoordinación dentro de la comunidad científica y en los programas de I+D de alcance mundial. Estos claroscuros hicieron que la OMS, a petición de sus 194 estados miembros, en mayo de 2015 reuniera una amplia red de expertos para poner en marcha la iniciativa denominada *R&D Blueprint*. Su objetivo es desarrollar un plan estratégico capaz de movilizar y coordinar de manera expedita las distintas iniciativas de I+D cuando se detecte una epidemia o incluso antes de su aparición. De suerte que se pueda disponer, llegado el caso, de pruebas diagnósticas, medicamentos y vacunas que resulten útiles para hacer frente a la crisis¹⁵¹. Todo esto se resume, como ha aclarado John-Arne Rottingen, asesor científico del comité de la OMS, en la puesta a punto de «plataformas *plug and play* que funcionen para un gran número de enfermedades [transmisibles] o para todas ellas; es decir, sistemas capaces de generar una rápida respuesta [diagnóstica y terapéutica]»¹⁵².

El denominado «Grupo asesor científico» se encarga de orientar y revisar el trabajo realizado por los equipos de expertos de la OMS implicados en el *R&D Blueprint*. Además, ese organismo multilateral lleva a cabo una serie de consultas y actividades so-

¹⁵⁰ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Global Observatory on Health R&D*, op. cit.

¹⁵¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. «About the R&D Blueprint». World Health Organization [acceso: 20/3/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/blueprint/about/en/#>.

¹⁵² NUKI, P.; SHAIKH, A. «Scientists put on alert for deadly new pathogen - 'Disease X'». *The Telegraph*. 10/3/2018 [acceso: 20/3/2018]. Disponible en <https://www.telegraph.co.uk/news/2018/03/09/world-health-organization-issues-alert-disease-x/>.

bre distintos aspectos de esta iniciativa con diversas instituciones como, por ejemplo, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)¹⁵³; Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GloPID-R), y PREDICT (Prevent, Identify, and Respond)¹⁵⁴. Esta última forma parte del programa *Emerging Pandemic Threats* de la USAID (United States Agency for International Development), que comenzó su actividad en 2009 con el objetivo de fortalecer la capacidad global de detección y descubrimiento de virus zoonóticos con potencial pandémico¹⁵⁵. De esta colaboración han surgido métodos e instrumentos de trabajo que han permitido al *R&D Blueprint* elaborar una lista de patógenos prioritarios que son revisados periódicamente por el «Grupo asesor científico». Pero, por encima de cualquier otra consideración, lo importante es que está permeando la idea de que es preciso ir avanzando las fases tempranas del desarrollo de ciertas vacunas, aunque no se conozcan los detalles sobre la próxima epidemia, pues el trabajo adelantado redundará en un acortamiento del tiempo necesario para disponer de ellas o de una prueba diagnóstica cuando la crisis haga su aparición.

En las sesiones de trabajo organizadas por el *R&D Blueprint* se dan cita virólogos, bacteriólogos, vacunólogos, expertos en salud pública e infectólogos. La lista de enfermedades infecciosas prioritarias –itodas víricas, ni una sola bacteriana!– establecida en la segunda reunión celebrada en enero de 2018, fue la siguiente (por orden alfabético)¹⁵⁶:

- Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo grave (SARS).
- Enfermedad por el virus Ébola y enfermedad por el virus Marburg.
- «Enfermedad X».
- Fiebre de Lassa.
- Fiebre del Valle del Rift.
- Fiebre hemorrágica Crimea-Congo.

¹⁵³ Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. Disponible en <http://cepi.net>.

¹⁵⁴ PREDICT [acceso: 21/3/2018]. Disponible en <http://www.vetmed.ucdavis.edu/ohi/predict/index.cfm>.

¹⁵⁵ Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness. Disponible en <https://www.glopid-r.org>.

¹⁵⁶ 2018 Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint. Informal consultation. Ginebra: World Health Organization, 6-7 February 2018 [acceso: 26/3/2018]. Disponible en <http://www.who.int/emergencies/diseases/2018prioritization-report.pdf?ua=1>.

- Nipah y enfermedades por henipavirus.
- Zika.

La misteriosa «enfermedad X» no es otra cosa que un aviso para recordarnos, merced al acervo existente, que una pandemia humana grave –y de dimensiones planetarias– podría provocarla un patógeno desconocido («X») hasta la fecha. Motivo por el que el *R&D Blueprint* está trabajando en la puesta en marcha de un plan transversal de I+D que, en caso de que esto suceda, se den las mejores condiciones para enfrentar esa amenaza llamada «X».

Llegados a este punto, es necesario señalar que los avances en la tecnología de edición del genoma hacen posible la manipulación o la creación de virus completamente nuevos. De ahí que la «enfermedad X» pueda ser también el producto de una acción deliberada o, sencillamente, de un accidente de laboratorio. Por desgracia, ya existen antecedentes de esto último, pues fue lo que provocó, por ejemplo, una pandemia de gripe en la antigua URSS en 1977¹⁵⁷; y el fallecimiento por viruela registrado en 1978, en el departamento de microbiología médica de la Universidad de Birmingham (GB)¹⁵⁸. Sin embargo, lo más probable es que de enfrentarnos a algo nuevo sea una zoonosis, que se propague dentro de nuestra especie, convirtiéndose en una epidemia o pandemia, de la misma manera que lo hace el virus de la gripe.

La tabla 7 ofrece, sin ánimo de exhaustividad, una lista de enfermedades transmisibles para las cuales ya existe una vacuna comercializada a nivel internacional y también otra de «vacunas en desarrollo» (*Pipeline vaccines*). En esta última se enumeran aquellas enfermedades transmisibles para las que se está investigando una vacuna bajo la supervisión del Product Development for Vaccines Advisory Committee (Comité Asesor de Desarrollo de Productos para Vacunas, PDVAC) de la OMS. No tiene sentido describir aquí la fase en la que se halla cada una, ya que en la página web de la OMS, Global Observatory on Health R&D (Monitoring R&D activities)¹⁵⁹, puede obtenerse una información más detallada y, sobre todo, actualizada del estado de desarrollo en el que se encuentran.

¹⁵⁷ ROZO, M.; GRONVALL, G. K. «The Reemergent 1977 H1N1 Strain and the Gain-of-Function Debate». *mBio* 6(4). 2015, pp. 1-6.

¹⁵⁸ HAWKES, N. «Smallpox death in Britain challenges presumption of laboratory safety». *Science* 203(4383). 1979, pp. 855-856.

¹⁵⁹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO vaccine pipeline tracker, op. cit.

Vacunas disponibles	Tipo de agente	Vacunas en desarrollo	Tipo de agente
Cólera	Bacteria	Anquilostoma humano	Nematodo
Dengue	Virus	<i>Campylobacter jejuni</i>	Bacteria
Difteria	Bacteria	Chagas	Protozoo
Encefalitis japonesa	Virus	Chikungunya	Virus
Encefalitis transmitida por garrapatas	Virus	Dengue	Virus
Enfermedad neumocócica	Bacteria	Enterovirus 71 (EV71)	Virus
Fiebre amarilla	Virus	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica	Bacteria
Fiebre tifoidea	Bacteria	Esquistosomiasis	Trematodo
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	Bacteria	Fiebre paratifoidea	Bacteria
Hepatitis A	Virus	Herpes simplex	Virus
Hepatitis B	Virus	Leishmaniasis	Protozoo
Hepatitis E	Virus	Malaria	Protozoo
Influenza	Virus	Norovirus	Virus
Malaria	Protozoo	<i>Salmonella</i> no tifoidea	Bacteria
Meningitis meningocócica	Bacteria	<i>Shigella</i>	Bacteria
Paperas	Virus	<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteria
Papiloma humano	Virus	<i>Streptococcus agalactiae</i> (estreptococo del grupo B)	Bacteria
Poliomielitis	Virus	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bacteria
Rabia	Virus	<i>Streptococcus pyrogenes</i>	Bacteria
Rotavirus	Virus	Tuberculosis	Bacteria
Rubéola	Virus	Vacuna universal contra la influenza	Virus
Sarampión	Virus	Virus inmunodeficiencia humana (VIH-1)	Virus
Tétanos	Bacteria	Virus Nipah	Virus
Tos ferina	Bacteria	Virus sincitial respiratorio	Virus
Tuberculosis	Bacteria		
Varicela	Virus		

Tabla 7. Ejemplos de vacunas disponibles y en investigación para enfermedades transmisibles (OMS)¹⁶⁰

¹⁶⁰ WORLD HEALTH ORGANIZATION. «Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccines and diseases» [acceso: 16/5/2018]. Disponible en <http://www.who.int/immunization/diseases/en/>.

Consideraciones y recomendaciones finales

Las grandes amenazas provenientes del reino microbiano hay que verlas en las pandemias actuales provocadas por el bacilo de la tuberculosis, el VIH y el *Plasmodium*; el desafío de las «superbacterias» (*superbugs*) por efecto de la RAM; el apogeo –en los últimos lustros– de las infecciones emergentes producidas por nuevos virus zoonóticos, o la posibilidad de nuevas crisis por microorganismos ignotos hasta la fecha (la «enfermedad X»). Lo que hace ineludible la integración de la medicina, la veterinaria y la investigación biomédica. Para el logro de este objetivo no puede tener más sentido el concepto de *One World, One Health*, al que ya nos hemos referido, pues los grandes problemas sanitarios nos afectan a todos.

Lastimosamente, los esfuerzos encaminados a luchar contra las enfermedades transmisibles, aunque en menor medida que en el pasado, siguen fragmentados. No existe aún un mecanismo que garantice la viabilidad de los proyectos y los oriente hacia los principales riesgos epidémicos globales. Además, los países en los que casi siempre tienen lugar las emergencias sanitarias poseen una capacidad de investigación e inversión muy limitada y unos sistemas sanitarios débiles. Realidad que demanda una mayor colaboración supranacional que asegure la idoneidad y continuidad de los programas en marcha.

En caso de enfrentarnos a una nueva pandemia, la medicina debería estar en condiciones de brindar cierta protección. Sin embargo, lo más probable es que nos sorprenda sin una vacuna para prevenirla o un medicamento capaz de contrarrestar sus efectos. Esto es lo que ha venido sucediendo incluso con enfermedades ya conocidas (tabla 3). El brote de Ébola de 2014-2015 produjo casi 30.000 enfermos y más de 11.000 muertos¹⁶¹, su agente causal no era un desconocido, se identificó en 1976. Y, aunque desde entonces se habían contabilizado más de 25 brotes¹⁶², no existía ninguna terapéutica para combatirlo. En este orden de cosas, no está de más recordar que España recibe anualmente alrededor de 80 millones de personas, lo que nos ha aupado al pódium de los campeones del turismo. A esto hay que añadir que se mueven dentro de nuestras fronteras alrededor de 200 millones de

¹⁶¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. «Ebola outbreak 2014-2015» [acceso: 4/5/2019]. Disponible en <https://www.who.int/csr/disease/ebola/en/>.

¹⁶² CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Outbreaks Chronology: Ebola Virus Disease, OP. CIT.

pasajeros aéreos (la UE casi 1.000 millones)¹⁶³, los inmigrantes legales (más de 650.000 en 2018) o irregulares (más de 56.800 en 2018) que acogemos y los 17 millones de españoles que todos los años visitan el extranjero¹⁶⁴, viajando algunos de ellos a países más o menos exóticos. Datos que deberían llevar a las autoridades sanitarias españolas a sustanciar planes y medidas más acordes con esta vulnerabilidad.

Parece que las compañías farmacéuticas no encuentran los incentivos necesarios para abordar en solitario proyectos dirigidos a combatir determinados patógenos, especialmente las zoonosis emergentes o la tuberculosis. Sin embargo, son las únicas instituciones con el acervo suficiente para obtener los permisos para la comercialización de medicamentos y vacunas. Dado que desarrollar con éxito una vacuna contra ciertos patógenos requiere por lo general años de trabajo y una inversión de varios cientos de millones de dólares de dudosa recuperación, las farmacéuticas se fueron alejando cada vez más de este nicho terapéutico. La única forma de salvar el escollo ha sido mediante la creación de consorcios en el marco de las «alianzas público-privadas» (PPP, *public-private partnership*), en los que los laboratorios comparten objetivos, conocimientos y riesgos con instituciones académicas, organismos multilaterales, agencias de cooperación y entidades filantrópicas. En el impulso de esta nueva visión y forma de colaboración mucho es lo que se le debe a la Fundación Bill & Melinda Gates, algo que no puede dejarse de mencionar (en el capítulo 2 de esta monografía se dan más detalles sobre la cooperación internacional y las PPP).

Por otro lado, los mortíferos efectos de la RAM son ya patentes en todo el mundo. Las «superbacterias» se cobran no menos de 50.000 vidas anuales en Europa y EE. UU. además de otros muchos cientos de miles en otras zonas del planeta. Habiéndose estimado que provocan, solo en la UE, unas pérdidas de 1.500 millones de euros al año por los costes sanitarios adicionales y las pérdidas de productividad añadidas. Además, de acuerdo con algunas estimaciones, se espera que en todo el planeta 300 millones de personas mueran prematuramente por la RAM en los

¹⁶³ INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. «España en cifras 2018», pp. 51-52 [acceso: 21/3/2019]. Disponible en http://www.ine.es/prodyser/esp_cifras/2018/.

¹⁶⁴ INSTITUTO DE TURISMO DE ESPAÑA (TURESPAÑA). «Ficha de coyuntura, acumulado 2017». [acceso: 21/3/2019]. Disponible en <http://estadisticas.tourspain.es/es-es/estadisticas/fichadecoyuntura/paginas/default.aspx>.

próximos 35 años. La velocidad y el volumen de los viajes internacionales posibilitan, al igual que sucede con otras enfermedades infecciosas, que estos patógenos se propaguen por todas partes. Tamaña mezcla de diferentes microorganismos, particularmente las bacterias, procedentes de tan variadas localizaciones, constituye una gran oportunidad para que intercambien su material genético, surgiendo así nuevas cepas resistentes a un ritmo nunca visto^{165 166}.

Asimismo, es oportuno recordar aquí que los programas de vacunación constituyen una de las historias de éxito más impresionantes de la unión de la ciencia con la salud pública. Tal ha sido su éxito en la prevención de enfermedades transmisibles, que paradójicamente en los países más desarrollados se da por sentada nuestra invulnerabilidad a las infecciones que afectaron a las generaciones anteriores. Esta interpretación acientífica de los hechos ha provocado que la cobertura de vacunación haya disminuido en los últimos años y como resultado estemos asistiendo a brotes de enfermedades que son prevenibles mediante la vacunación y que en muchos lugares del planeta habían desaparecido de los titulares de los diarios. Lo que nos debe llevar a recordar, otra vez, que continuamos y continuaremos enfrentándonos a las amenazas de suponen las infecciones y las epidemias, ya sean antiguas o nuevas, y que no podemos tirar por la borda lo que hemos aprendido de nuestras experiencias pasadas de forma tan dolorosa.

En fin, por todo lo que se viene exponiendo a lo largo de estas páginas, es obligada una coordinación intersectorial, internacional y multilateral que sea efectiva. Para que esto se consiga, no ha de cuestionarse –por mor de ideologías trasnochadas– la cooperación entre los diferentes agentes, se ha de asumir que los microorganismos no necesitan visados para atravesar las fronteras, que los recursos (de todo tipo) son limitados y que la unión hace la fuerza. Pues difícilmente, sin observar estas premisas, se podrán establecer las prioridades para la puesta en marcha de programas de I+D que permitan disponer de vacunas (u otras terapéuticas) en el momento adecuado y además financiarlas con suficiencia, tanto en países ricos como en países pobres. Ya

¹⁶⁵ O'NEILI, J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, op. cit. pp. 3-4.

¹⁶⁶ EPFIA. Annual Report 2017. Unlocking tomorrow's cures. 2018 [acceso: 4/5/2019]. Disponible en https://www.efpia.eu/media/219734/efpia_annual-report_2017_interactive.pdf.

que cuando surgen las crisis por epidemias, los inconvenientes de las actuaciones atomizadas y la falta de fondos se manifiestan de forma dolorosa y palmaria. Como ha explicado Ronald A. Klain, nombrado *Ebola response coordinator* por Barack Obama en 2014, al Congreso estadounidense le llevó casi nueve meses habilitar 1.100 millones de dólares para luchar contra el Zika, una enfermedad que ya se había extendido por EE. UU. Cantidad que tuvo que detraerse de los fondos destinados a combatir la epidemia de Ébola desatada en África, por lo que en sus propias palabras: «Literalmente, hubo que desvestir un santo para vestir otro»¹⁶⁷.

¹⁶⁷ WALSH, B. «The World Is Not Ready for the Next Pandemic». Time magazine. 15/5/2017, pp. 24-30.

