

Causalidad y enfermedad*

Una revisión cronológica

Los postulados de Henle-Koch

En mi presentación de la cronología de la enfermedad y sus causas, deseo enfatizar tres aspectos: primero, que los postulados de Koch deberían ser llamados realmente los postulados de Henle-Koch; en segundo lugar, que estos postulados no fueron considerados como un criterio rígido por su autor cuando fueron expuestos y no deben ser tomados de esa manera hoy en día, y en tercer lugar, que la confirmación de nuestros conceptos de causalidad está limitada por la tecnología disponible y por el entendimiento de la patogénesis y la epidemiología de las enfermedades en el momento en que éstas se sujetan a investigación. Una exposición más completa de esta cronología ha sido publicada previamente.¹ Revisemos primero los postulados de Henle-Koch. Jakob Henle fue un médico alemán que a la edad de 31 años, como profesor de anatomía en Zurich, hizo brillantes contribuciones al entendimiento de la histología de la retina, del riñón y de muchos otros órganos. Además, escribió en 1840 un ensayo: "Sobre miasmas y contagio",² en el cual establecía que antes de que las formas microscópicas pudieran ser consideradas como causas de contagio en el hombre, deberían de ser encontradas constantemente en el material de contagio, aisladas de éste y su "fuerza" debería de ser probada. Este ensayo fue escrito 42 años antes de que el primer bacilo, el de la tuberculosis, fuera descubierto por el discípulo de Henle, Ro-

bert Koch, en 1882. Henle abandonó Zurich y se trasladó a Alemania como profesor de la Universidad de Gottingen donde Koch estudió bajo su tutela y adoptó los conceptos de su maestro. La contribución de Koch a los principios de causalidad fue expuesta originalmente en 1884 y presentada más formalmente en una conferencia dictada en 1890 en el Congreso Internacional de Berlín.³ Estos postulados se han convertido en los puntos clásicos de referencia para establecer la relación causal de una gente y una enfermedad. Sus puntos más sobresalientes son los siguientes: el pará-

Tabla 1. Limitaciones de los postulados de Koch

- 1) No son aplicables a todas las bacterias patógenas.
- 2) Pueden no ser aplicables a los virus, hongos o parásitos.
- 3) No incluyen los siguientes conceptos:
 - a) El estado de portador asintomático.
 - b) El espectro biológico de la enfermedad.
 - c) Elementos epidemiológicos de causalidad.
 - d) Elementos inmunológicos de causalidad.
 - e) La prevención de la enfermedad con la eliminación de la supuesta causa como elemento de causalidad.
 - f) Multicausalidad.
 - g) Las diferentes causas en diversos lugares para el mismo síndrome.
 - h) La reactivación de agentes latentes como causa de enfermedad.
 - i) Procesos inmunológicos como causa de enfermedad.

* Alfred S. Evans. Journal of Epidemiology. Vol. 108, No. 4. Octubre, 1978. Traducido por: Dr. Luis R. Varela. Profesor del Departamento de Medicina General, Familiar y Comunitaria.

sito debe estar presente en todos los casos de la enfermedad bajo circunstancias apropiadas, y no debe encontrarse en ninguna otra enfermedad como organismo fortuito y no patógeno y, finalmente, que debe ser aislado del cuerpo en cultivos puros, repetidamente pasado y ser capaz de producir la enfermedad nuevamente. Estos criterios de causalidad se han mantenido como la única base verdadera para establecer la causalidad. Aún en fechas recientes, como sucedió en el número del 29 de octubre de 1977 de Lancet,⁴ las posibles causas bacterianas de la enfermedad de Crohn fueron rechazadas porque no satisfacían estos postulados. Es claro que la incapacidad para cumplir completamente con los postulados no fue considerada por el mismo Koch en el momento de su presentación como un fundamento suficiente para excluir la posibilidad de una relación causal y ciertamente no deberá de ser considerado de esa manera en la actualidad. Koch reconoció que la causa del antrax, la tuberculosis, la erisipela, el tétanos y muchas enfermedades animales satisfacían completamente sus criterios. Al mismo tiempo reconoció que había muchas causas de enfermedad que no se ajustaban a estos, como la fiebre tifoidea, la difteria, la lepra, la brucelosis y el cólera asiático. El cólera en particular debe ser tomado en cuenta pues Koch aisló el organismo de esta enfermedad en Egipto y supo muy bien de su capacidad para producir enfermedad epidémica en el hombre.

Así que, aún en el momento de su presentación Koch enfatizó que no todos los criterios eran necesarios como prueba de la causalidad y que al menos los dos primeros deberían ser suficientes. La satisfacción del segundo criterio de sus postulados se convirtió en un problema cuando Park y Beebe⁵

descubrieron el estado de portador para la difteria y con los trabajos de Chapin⁶ y del mismo Koch sobre fiebre tifoidea durante los años de 1895 a 1912.⁷

Causalidad en las enfermedades virales

La era de los virus se inició durante el presente siglo, y para el año de 1930 muchos virus habían sido identificados en ratones y en cultivo de tejidos. En 1937, Thomas Rivers, en su discurso presidencial en la Sociedad Americana de Inmunología,⁸ enfatizó las siguientes limitaciones de los postulados de Koch para las enfermedades virales: 1) más de un agente puede ser necesario para producir una enfermedad determinada; 2) los virus no pueden ser cultivados en medios inertes sino que requieren células vivas en contraste con las bacterias; y 3) existen estados de portador asintomático. Rivers propuso una serie de criterios bastante similares en esencia a los de Henle-Koch, pero incluyó dos conceptos adicionales: 1) cuando se reproduce la enfermedad experimentalmente debe excluirse la posibilidad de que los animales de laboratorio hayan sido infectados con virus de laboratorio, por lo que deberán incluirse controles adecuados y 2) que los anticuerpos de la enfermedad deberían aparecer durante el curso de ésta.

Huebner: lineamientos para establecer la causalidad viral de una enfermedad

Los conceptos de Rivers sobre la etiología de las enfermedades virales fueron insostenibles cuando se descubrió que en ocasiones muchos virus podían ser encontrados simultáneamente en personas enfermas y en personas sanas. En 1957 el Dr. Robert Huebner, quien es ahora Jefe de los Laboratorios de Virología Tumoral en el Instituto

Nacional de Salud, discutió este dilema.⁹ Indicó que si basábamos nuestras conclusiones sobre la causalidad de la enfermedad por este solo hecho, es decir la presencia del virus, podíamos inferir asociaciones espurias. El reconoció que algunas infecciones eran debidas a diferentes virus, y que en algunas ocasiones los virus podían producir enfermedades crónicas, estados de portador o bien que la enfermedad podía resultar de una reactivación viral. Huebner contribuyó incluyendo la que él llamó una carta de derechos para los virus conocidos en esa época. Enfatizó que la mera presencia del virus no debería de ser considerada como base para la etiología e introdujo principios epidemiológicos a través de estudios longitudinales y de cruzamiento seccional como fundamento de prueba de la causalidad. Enfatizó que la enfermedad debería ser prevenida con vacunas específicas contra el agente sospechoso. Este concepto es de gran importancia para establecer la relación etiológica de un supuesto agente infeccioso. Huebner también apuntó la necesidad de recursos financieros para poder emprender estudios que permitieran establecer los criterios de causalidad e incluyó esto como un criterio más para la realización de estudios etiológicos.

Ampliando los conceptos de causalidad para las enfermedades virales

Estos conceptos de causalidad para las enfermedades virales fueron ampliados 10 años más tarde con el descubrimiento de que muchos cuadros clínicos o síndromes podían ser producidos por una variedad de agentes, que diferentes agentes predominaban bajo diversas circunstancias epidemiológicas, y que la respuesta del huésped a un virus determinado podía variar de una circunstancia a otra. Estas ideas fueron expresadas por Evans en 1960¹⁰ y 1967¹¹ así como su relación con las enfermedades infecciosas agudas. Se aclaró también que el agente por sí solo era una causa necesaria pero no suficiente para causar la

mayoría de las enfermedades. La presencia de cofactores y la susceptibilidad del huésped se consideraron de importancia clave en la aparición de la enfermedad clínica.

Prueba inmunológica de la causalidad

El siguiente problema se inició con el aislamiento del virus de Epstein-Barr¹² y con la identificación de un antígeno conocido como antígeno Australia por Blumberg y sus colaboradores.¹³ A través de estudios serológicos estos dos agentes fueron causalmente relacionados con la mononucleosis infecciosa y con la hepatitis viral tipo B respectivamente. Estos agentes constituyeron un desafío en términos de los postulados de Henle-Koch porque no podían ser cultivados y su inoculación no era capaz de reproducir la enfermedad en animales de laboratorio. Esto llevó al establecimiento de una prueba inmunológica de la causalidad. Estos criterios requerían la ausencia de anticuerpos contra el antígeno antes de la aparición de la enfermedad y su presencia una vez que ésta se había instalado, la ausencia de anticuerpos como indicador de susceptibilidad a la infección y su presencia como indicador de inmunidad. Anticuerpos a otros agentes no deberían de encontrarse asociados con la enfermedad a menos de que este agente actuara como cofactor. Estos criterios inmunológicos fueron las bases para establecer la asociación del virus de Epstein-Barr y la mononucleosis infecciosa.¹⁴ El descubrimiento de esta relación fue hecha en 1968 por el Dr. Werner Henle, su esposa la Dra. Gertrude Henle, y un joven colaborador, el Dr. Volker Diehl, en Filadelfia.¹⁵ Es una ironía que el Dr. Henle, nieto de Jakob Henle, haya descubierto la relación causal entre el virus de Epstein-Barr y la mononucleosis infecciosa, sin satisfacer uno solo de los postulados propuestos por su abuelo y por el Dr. Robert Koch. Esto sirve para enfatizar que debemos cambiar nuestros criterios con el avance de la tecnología.

Infecciones virales lentas y enfermedades neurológicas crónicas

El siguiente desafío a los postulados de Henle-Koch se originó con el descubrimiento de los agentes llamados virus lentos. Estos son responsables de la producción de una enfermedad llamada Kuru en la tribu Fore de Nueva Guinea y de la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, una demencia pre-senil. El trabajo sobre estos agentes fue llevado a cabo por el Dr. Gajdusek y sus colaboradores en el Instituto Nacional de Salud. Esta investigación le hizo acreedor al Premio Nobel en 1977.¹⁶ Las dificultades particulares presentadas por estos agentes en relación a la causalidad fueron su largo periodo de incubación, su asociación con enfermedades neurológicas crónicas y, de manera más importante desde el punto de vista de los postulados de Henle-Koch, el hecho de que los agentes no podían ser aislados en cultivo de tejidos en laboratorio. Además, estos agentes no producen una respuesta inmune y son altamente resistentes a una gran variedad de agentes físicos y químicos. Nuevos criterios de causalidad eran entonces necesarios para este grupo de agentes.

El Dr. Richard Johnson de la Universidad Johns Hopkins y el Dr. Clarence Gibbs, un asociado del Dr. Gajdusek del Instituto Nacional de Salud, propusieron los lineamientos para establecer la relación causal basada en: 1) la consistencia en la transmisión animal del agente, 2) el hecho de que el agente debería de ser transmitido seriamente en animales de experimentación con material filtrado y 3) que resultados similares no deberían de ser obtenidos de tejidos normales.¹⁷ A la luz de nuevos conocimientos sobre la presencia de muchos virus en el intestino y en la faringe de personas normales, no sería sorprendente que el tejido cerebral normal pudiera contener también virus latentes. Es bien sabido que los virus herpes zoster y papova simplex pueden permanecer latentes en muchos tejidos, incluyendo el tejido nervioso. Así pues,

el tercer criterio recién expuesto puede producir dificultades de interpretación en un futuro. Hay algunos virus muy conocidos asociados con enfermedad neurológica crónica, especialmente el virus del sarampión en relación con la panencefalitis esclerosante subaguda¹⁸ y el papova virus en relación con la leucoencefalopatía multifocal progresiva.¹⁹ En ambas enfermedades la reactivación de un virus al que se estuvo expuesto años antes es responsable de la enfermedad crónica observada. En la panencefalitis esclerosante subaguda el antecedente epidemiológico parece ser la infección con virus del sarampión en etapas tempranas de la vida, en un momento en que la respuesta inmunológica del huésped era inadecuada.²⁰ En la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la alteración en el sistema inmune por inmunosupresión ya sea natural, como en el caso de la enfermedad de Hodgkin o artificialmente inducida por drogas inmunosupresoras, es responsable de la reactivación de este agente.²¹ Así que los criterios de causalidad en estas enfermedades dependen de la identificación del agente en el tejido cerebral, de la presencia de altos títulos de anticuerpo contra el virus y, al menos para la encefalitis esclerosante subaguda, la reproducción experimental de la enfermedad en animales de laboratorio.²²

Evidencias de la relación entre virus y cáncer

La posibilidad de que los virus puedan producir cáncer necesitó nuevos criterios de causalidad. El problema para establecer esta relación está dado por el largo periodo de incubación entre la exposición al supuesto agente y el desarrollo de la enfermedad y la probabilidad de que la enfermedad resulte de una reactivación de un virus y no de una infección primaria. Los agentes más comúnmente reconocidos como oncogénicos son los virus herpes, pero la prueba de la causalidad es difícil de establecer porque son virus muy comunes y se encuentran presentes casi en todas partes, porque pro-

bablemente requieren cofactores para la producción de la enfermedad y porque es difícil reproducir el cáncer en animales. Además, los estudios en voluntarios humanos no son posibles.

Existe también la posibilidad de que el cáncer pueda tener diferentes causas en diferentes áreas geográficas o bajo diferentes circunstancias epidemiológicas.²³ El virus oncogénico mejor conocido es el virus de Epstein-Barr en relación con el linfoma africano de Burkitt y el cáncer nasofaríngeo. Los elementos de causalidad consisten, inmunológicamente, en la presencia de títulos de anticuerpo más altos en casos de la enfermedad que en controles sanos y en la demostración de altos títulos de anticuerpo antes de la aparición de la enfermedad y, virológicamente, en la presencia del genoma viral en las células tumorales y de la habilidad del virus para transformar las células y por último (al menos para el linfoma de Burkitt), la evidencia experimental de que el virus puede inducir linfoma maligno en animales.

Existen pruebas serológicas y virológicas similares para el virus de Epstein-Barr y el cáncer nasofaríngeo, excepto que este padecimiento no ha podido ser reproducido experimentalmente en animales. Es importante enfatizar que hay factores involucrados en la aparición de ambos cánceres. En el linfoma de Burkitt el cofactor esencial parece ser la malaria. La infección tanto por el virus de Epstein-Barr como por el parásito de la malaria en el primer año de vida, pueden ser requisitos para el desarrollo de la malignidad. Esta infección que ocurre en etapas tempranas de la vida nos recuerda la relación entre panencefalitis esclerosante subaguda y sarampión. La presencia de altos títulos de anticuerpos previos al desarrollo del linfoma de Burkitt ha sido demostrada recientemente en un estudio masivo prospectivo de 45,000 niños en el Oeste de África.²⁴ Es importante reconocer que no todos los tumores que satisfacen los criterios histológicos del linfoma de Burkitt

están asociados con el virus de Epstein-Barr. El linfoma americano de Burkitt, por ejemplo, no está asociado con títulos de anticuerpos del virus, el genoma está ausente del tejido tumoral y en algunos casos los anticuerpos están totalmente ausentes de la sangre indicando que nunca ha ocurrido una infección.²⁵ En el caso del cáncer nasofaríngeo los factores genéticos parecen ser un factor de riesgo importante como se ha demostrado al encontrar que el antígeno 2 y un nuevo antígeno llamado Singapur están asociados, en poblaciones chinas, con una incidencia 5 veces mayor de la enfermedad que en poblaciones chinas que carecen de esta característica.²⁶ Otro virus del grupo herpes asociado con posible malignidad es el tipo 2 en relación con el cáncer cervical. Aquí la evidencia virológica y serológica es mucho menos convincente que en el linfoma africano de Burkitt.²⁷ Es claro que al menos 40% de los casos de cáncer de cérvix pueden ocurrir en la ausencia de anticuerpo al virus herpes tipo 2.

Mi propio punto de vista en la relación entre virus y cáncer es que el huésped juega un papel crítico en el desarrollo de la malignidad. Tales factores como la edad en el momento de la infección, el estado inmunológico del huésped, la presencia de cofactores tales como enfermedades intercurrentes y las características genéticas expresadas en antígenos humanos leucocitarios, todos juegan un papel en la patogénesis del proceso maligno.

Causalidad en las enfermedades crónicas

Revisemos ahora los aspectos de causalidad en las enfermedades crónicas. El interés en el tema empezó alrededor de 1957 y se basó en los postulados de Henle-Koch. Una contribución importante en esta etapa fue el trabajo del Dr. Yerushalmy y del Dr. Palmer²⁸ quienes propusieron una serie de relaciones entre causa y enfermedad que incluían los siguientes conceptos: 1) la característica sospechada debe de ser encontrada más frecuente en las personas con la

enfermedad que en las personas sin ella, 2) las personas que poseen la característica deberán desarrollar la enfermedad con mayor frecuencia que aquellas que no la poseen y 3) esta asociación debe de ser validada, investigando la relación de la característica con otras enfermedades para establecer la especificidad de este factor y el padecimiento. Estos lineamientos fueron ampliados por el Dr. Abraham Lilienfeld, quien agregó cinco puntos más: 1) la incidencia de la enfermedad deberá aumentar en relación con la duración y la intensidad de la exposición al factor sospechado, 2) su distribución deberá de ser paralela en todos sus aspectos relevantes, 3) el espectro de la enfermedad deberá tener relación con la exposición al factor sospechado, 4) la reducción o la eliminación del factor deberá reducir o eliminar la enfermedad y 5) las poblaciones humanas expuestas al factor en experimentos controlados o naturales deberán desarrollar la enfermedad con mayor frecuencia que aquéllos no expuestos.²⁹ La contribución del comité nombrado por el Cirujano General para establecer la relación entre el tabaquismo y la salud debería de ser también tomada en cuenta.³⁰ En ella se incluyen cinco puntos de asociación entre un agente causal y la enfermedad; estos son la consistencia, la fuerza, la especificidad, la relación temporal y la coherencia de la asociación.

Criterios de causalidad: un concepto único

La revisión de estos conceptos de causalidad en las enfermedades infecciosas y en las enfermedades crónicas me ha llevado a tratar de formular un concepto único que combine los elementos de muchos de los lineamientos presentados previamente. Los principales puntos son: 1) la prevalencia de la enfermedad deberá de ser más alta en los expuestos que en los que no lo están, 2) que la exposición al supuesto agente deberá de estar presente más comúnmente en aquellos que padecen la enfermedad que en los que no la padecen, 3) que la in-

cidencia tendrá que ser más alta en las personas que están expuestas que en aquellas que no están expuestas como se muestra en estudios prospectivos, 4) que la exposición al agente sospechado deberá de preceder a la aparición de la enfermedad, 5) que deberá existir un espectro biológico medible de la respuesta del huésped, 6) que la reproducción experimental de la enfermedad deberá de ser demostrada, 7) que la eliminación de la supuesta causa deberá disminuir la incidencia de la enfermedad, y 8) que la prevención o modificación de la respuesta del huésped deberá disminuir o eliminar la aparición de la enfermedad. Estos conceptos no son originalmente míos pero reúnen un concepto de causalidad aplicable tanto a las enfermedades infecciosas como a las no infecciosas. Así como los postulados de Henle-Koch no pueden ser considerados como definitivos, estos conceptos deberán ser tomados sólo como guía, sujetos a cambios de acuerdo a nuevos conocimientos.

En resumen, los postulados originales de Henle-Koch tenían muchas limitaciones, algunas reconocidas en su época, y otras tiempo después. El cumplimiento de los postulados es, ciertamente, un buen fundamento para aceptar una relación causal, pero la falta de ello no debe de excluir una relación de este tipo. Esta revisión cronológica nos ha enfocado principalmente en la relación de una sola causa de las enfermedades. Este es un punto de vista simplista porque la mayor parte de los agentes infecciosos son necesarios pero no suficientes para causar una enfermedad; de hecho, muchas infecciones virales son inaparentes. La causalidad, tanto en enfermedades infecciosas como no infecciosas involucra una interacción compleja de agente, medio ambiente y factores del huésped. Esto último incluye el estado inmunológico del huésped, sus antecedentes genéticos, su nivel socio-económico, las prácticas de higiene, sus patrones conductuales, la edad en el momento de la exposición al agente y la presencia de

Tabla 2. Reglas de evidencia: criminalidad y causalidad

1) Criminal presente en la escena del crimen.	Agente presente en la lesión de la enfermedad.
2) Premeditación.	Eventos causales que preceden al inicio de la enfermedad.
3) Cómplices involucrados en el crimen.	Participación de cofactores o de causas múltiples.
4) Severidad de la lesión o muerte de la víctima.	Severidad de la enfermedad determinada por la susceptibilidad y la respuesta del huésped.
5) Motivación. El crimen debe tener sentido en términos de beneficio para el criminal.	El papel del agente en la enfermedad debe tener una razón biológica.
6) Ningún otro sospechoso pudo haber cometido el crimen en las circunstancias dadas.	Ningún otro agente pudo haber causado la enfermedad en las circunstancias dadas.
7) La prueba de culpabilidad debe ser establecida más allá de cualquier duda.	La prueba de la causalidad debe ser establecida más allá de cualquier duda del azar.

enfermedades intercurrentes. Diferentes mezclas cualitativas y cuantitativas de agente, medio y huésped pueden conducir a la misma patología clínica bajo circunstancias diferentes. Estas consideraciones más sofisticadas de la causalidad son discutidas en libros y artículos recientes.³¹⁻³⁹

La relación causal de un agente y determinada enfermedad puede ser considerada o comparada con una situación de tipo legal. La tabla 2 presenta alguna de estas comparaciones.³⁵ De acuerdo a la ley, la presencia del criminal en la escena del crimen sería equivalente a la presencia del agente en una lesión de la enfermedad. La premeditación podría ser similar al requisito de que la exposición al agente preceda a la instalación de la enfermedad. La presencia de cómplices en el lugar del crimen podría ser comparada a la presencia de cofactores y/o múltiples causas. La severidad del crimen o un desenlace fatal podría ser equivalente a la susceptibilidad y a la respuesta del huésped como determinantes de la severidad de la enfermedad. Los motivos involucrados en el crimen deben de tener

sentido en términos de un beneficio para el criminal, así como el papel del agente deberá de tener una razón biológica. La ausencia de otro sospechoso y su eliminación en un juicio deberían de ser similares a la exclusión de otros supuestos agentes de la enfermedad humana. Finalmente, las pruebas de culpabilidad establecerían sin duda la verdadera asociación entre el crimen y el criminal, o bien la causa de la enfermedad y la enfermedad.

¿Qué nos depara el futuro en términos de nuevas enfermedades infecciosas para las cuales sea necesario buscar nuevas relaciones causales? Primero, tenemos todas esas nuevas enfermedades que pueden aparecer por cambios en el agente o en sus vías de entrada. Nuevos organismos resistentes continuarán surgiendo; resistentes a antibióticos y a otras drogas terapéuticas, o aparecerán como resultado de la transferencia de plasmidios o de factores genéticos de resistencia. Recientemente hemos descubierto la transferencia de resistencia al cloramfenicol en la salmonela y a la penicilina en el gonococo y el neumococo. Todo esto indica que

hay un potencial epidémico en estos organismos altamente resistentes. Atemoriza pensar que esta resistencia puede ser transferida en vivo a otros organismos. Por ejemplo, es posible que una infección por gonococos resistentes de la boca pueda transferir un plasmidio a los estreptococos o meningococos presentes en el mismo medio. Tendremos entonces nuevos agentes en antiguos sitios de entrada. El reconocimiento de nuevos agentes de enfermedades infecciosas (probablemente transmitidas por la vía respiratoria como la fiebre de Lassa y la fiebre de Marburg) son ejemplos de estos. También tenemos a viejos agentes en nuevas vías de entrada, tal es el caso de la transferencia del herpes tipo dos de su hábitat normal debajo del diafragma a un nuevo hábitat en la cavidad orofaríngea como resultado de nuevas prácticas sexuales. Nuevos agentes serán identificados para viejas enfermedades como el catarro común del cual sólo conocemos la mitad de los agentes causales o para la encefalitis en la cual sólo el 25 a 50% han sido reconocidos, o bien para las enfermedades diarreicas. Hay avances importantes en el descubrimiento de rota virus en la diarrea infantil, de *Escherichia coli* en el viajero, y de *Giardia lamblia* en el excursionista, pero la mayoría de las gastroenteritis comunes permanecen inexplicadas. Finalmente, hay infecciones latentes que pueden ser reactivadas y que anteriormente no fueron reconocidas como patógenos para el humano. Por ejemplo, la reactivación de virus papova latentes causa leucoencefalitis focal progresiva, pero no hemos reconocido ningún síndrome asociado con la infección primaria de este agente.

Hay también factores ambientales que pueden ocasionar nuevas enfermedades. Los viajes turísticos, las exploraciones con fines de investigación y las excursiones militares a puntos remotos del globo terrestre pueden ponernos en contacto con nuevos organismos patógenos no identificados previamente. La exploración del fondo de los

océanos y del espacio exterior puede exponernos a nuevas formas microbianas. La creación de medios especiales, como las unidades de cuidados intensivos o las unidades de diálisis pueden producir nuevas e inesperadas respuestas por parte del huésped.

Los factores económicos cambiantes probablemente produzcan un resurgimiento de viejas enfermedades y la creación de nuevas. Los fondos que actualmente son donados para la vigilancia y la inmunización de enfermedades importantes, como la viruela, el cólera, la polio y el sarampión pueden no ser apropiados cuando estas enfermedades queden bajo control y pierdan su impacto político y emocional. El desarrollo económico y las mejores condiciones de higiene pueden retrasar la exposición a agentes comunes como el virus de la polio, la mononucleosis infecciosa y la hepatitis desde una etapa temprana en la niñez hasta la vida joven o adulta. Esto puede ocasionar la ocurrencia de más enfermedad clínica debida a estos agentes porque la respuesta del huésped es más severa en la edad adulta.

Hay también factores del huésped que pueden jugar un papel importante en el surgimiento de nuevas enfermedades, esto incluye también a aquéllos asociados con el uso de nuevas terapéuticas como las drogas inmunosupresoras, nuevos antibióticos, trasplante de órganos y de tejidos del hombre y quizá de otros primates, y el uso de órganos y válvulas sintéticas. Con una gran proporción de nuestra población viviendo en la sexta, séptima y octava décadas de la vida, las infecciones latentes pueden reactivarse y el cáncer aumentar conforme los mecanismos inmunológicos normales disminuyan en eficacia. El control de enfermedades como la malaria y la esquistosomiasis en zonas tropicales puede permitir el reconocimiento de respuestas del huésped que habían permanecido ocultas por la coexistencia de estas infecciones. Puede ocurrir un cambio en la susceptibilidad del huésped como consecuencia de nuevas situaciones ambientales, de manipulaciones inmunológicas o inclu-

Tabla 3. Postulados de la causalidad de la salud

- 1) El factor preventivo debe estar consistentemente presente en las personas con buena salud o libres de una determinada enfermedad.
- 2) El factor debe ser aislable en forma pura (ejemplo: que pueda ser identificado como causal).
- 3) El grado en que este factor sea aplicado será paralelo a un aumento del buen estado de salud o a la liberación de una determinada enfermedad.
- 4) La aplicación experimental de dicho factor a un segmento de la población deberá aumentar significativamente su estado de buena salud en comparación con controles.
- 5) La supresión del factor preventivo estará asociada con un aumento de la enfermedad asociada a dicho factor.
- 6) El efecto del factor deberá ser medido en términos de menor morbilidad y mortalidad, mayor longevidad y menores costos médicos.

so de la ingeniería genética. Los hábitos culturales y sociales pueden producir nuevos patrones de enfermedades. Así pues, debemos de enfrentar en el futuro una variedad de nuevas y no conocidas infecciones cuya etiología debe de ser establecida. La prueba de la relación entre agente y causa debe de estar basada en el sentido común, en buenos lineamientos de causalidad de acuerdo al conocimiento y a la tecnología y en un agudo sentido de las bases biológicas de la enfermedad.

Causas de la salud

Esta presentación ha revisado los conceptos cambiantes de la causalidad de la enfermedad. Quizá es tiempo de que reconozcamos también las causas de la salud (tabla 3). Dirijamos nuestra atención no

sólo a aquellos factores que producen enfermedad sino también a los factores que producen salud. Cambiemos nuestros "no" por "sí" en la práctica médica y en la salud pública. Abordemos la prueba de la causalidad de la salud con una visión científica, estadística y una orientación biológica. Hagamos estudios de lo que hace que el hombre sobreviva y no sólo de lo que hace que el hombre muera. Hagamos estudios de casos y controles de personas sanas con personas enfermas como controles. Hagamos estudios prospectivos de población enfocados en aquellos que permanecen en buena salud no sólo en aquellos que enferman. Reconozcamos que hay múltiples causas de la salud así como hay múltiples causas de la enfermedad y que la salud al igual que la enfermedad es un espectro biológico. Reconozcamos que establecer las pruebas de las causas de la salud será más difícil y desafiante que establecer las causas de la enfermedad. Pero empecemos ya. □

Bibliografía

1. Evans, A. S.: Causation and disease: The Henle-Koch postulates revisited. *Yale J. Biol. Med.*, 49:175-195, 1976.
2. Henle, J.: On Miasmata and Contagie. (Translated from German by G. Rosen). Johns Hopkins Press, Baltimore, 1938.
3. Koch, R.: Ueber bakteriologische Forschung. En: *Verh. X. International Medical Congress*, Berlín, 1890, p. 35, 1892.
4. Ward, M.: The pathogenesis of Crohn's disease. *Lancet*, 2:903-990, 1977.
5. Park, W. H., Beebe A. L.: Diphtheria and pseudodiphtheria. *Med. Rec.*, 46:385-401, 1894.
6. Chapin, C. V.: *The Sources and Modes of Infection*. Nueva York, Wiley, 1910.
7. Koch, R.: Die Bekämpfung des Typhus. Vortrag gehalten in der Sitzung des wissenschaftlichen Senats bei der Kaiser Wilhelms Akademie am 28 November, 1902.
8. Rivers, T. M.: Viruses and Koch's postulates. *J. Bacteriol.*, 33:1-12, 1937.
9. Huebner, R. J.: The virologist's dilemma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 67:430-445, 1957.
10. Evans, A. S.: Common clinical syndromes of infectious disease. I. Introduction and common respiratory diseases. II. Common infectious exanthem. III. Common infections of the central nervous system. IV. Common diarrheal diseases. *Wis. Med. J.*, 59:508-512, 553-556, 656-660, 700-702, 1960.
11. Evans, A. S.: Clinical syndromes in adults caused by respiratory infection. *Med. Clin. N. Am.*, 51:803-815, 1967.

12. Epstein, M. A., Achong B. G., Barr, Y. M.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt lymphoma. *Lancet*, 1:702-703, 1964.
13. Blumberg, B. S., Sutnick, A. I., London W. T. y col.: Australia antigen and hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 282:349-354, 1970.
14. Evans, A. S.: New discoveries in infectious mononucleosis. *Mod. Med.*, 42:18-24, 1974.
15. Henle, G., Henle, W., Diehl, V.: Relation of Burkitt's tumor associated herpes type virus to infectious mononucleosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 59:94-101, 1968.
16. Gajdusek, D. C.: Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Clin. Res.*, 5:254-261, 1973.
17. Johnson, R. T., Gibbs, C. J., Jr.: Editorial. Koch's postulates and slow infections of the nervous system. *Arch. Neurol.*, 30:36-38, 1974.
18. Sever, J. L., Zeman, W. (eds.): Conference on measles virus and subacute sclerosing panencephalitis. Bethesda, Maryland. 19 de septiembre, 1967. *Neurology*, 19:30, 1968.
19. Zu Rhein, G. M.: Association of papovavirions with a human demyelinating disease (progressive multifocal leukoencephalopathy). *Prog. Med. Virol.*, 11:185-247, 1969.
20. Detels, R., Brody, J. A., McNem, J. y col.: Further epidemiologic studies of subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet*, 2:11-14, 1973.
21. Narayan, O., Penney, J. B., Johnson, R. T. y col.: Etiology of progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.*, 289:1278-1282, 1970.
22. Byington, D. P., Johnson, K. P.: Experimental subacute sclerosing penencephalitis in the hamster. Correlation of age with chronic inclusion-cell encephalitis. *J. Infect. Dis.*, 126:18-26, 1972.
23. Evans, A. S. (Editorial): The spectrum of infections with Epstein-Barr virus. A hypothesis. *J. Infect. Dis.*, 124:330-337, 1971.
24. de Thé, G., Geser, A.: A prospective seroepidemiological study to investigate the role of EBV in Burkitt's lymphoma. En: *Unifying Concepts of Leukemia*. Bull. Haematol. No. 39 (edited by R. M. Durcher, L. Chieco-Bianchi), Karger, Basel, 1973, p. 448.
25. Pagano, J. S., Huang, C. H., Levine, P.: Absence of Epstein-Barr viral DNA in American Burkitt's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 289:1395-1399, 1973.
26. Simons, M. J., Wee, G. B., Day, N. E. y col.: Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma. IV. Probable identification of HLA second locus antigen associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, 1:142-143, 1975.
27. Melnick, J. L., Adam, E., Rawl, W. E.: The causative role of herpes virus type 2 in cervical cancer. *Cancer*, 34:1375-1385, 1974.
28. Yerushalmy, J., Palmer, C. E.: On the methodology of investigation of etiologic factors in chronic diseases. *J. Chronic Dis.*, 10:27-40, 1959.
29. Lilienfeld, A. M.: On methodology of investigations of etiologic factors in chronic disease—Some comments. *J. Chronic Dis.*, 10:41-46, 1959.
30. Surgeon General, Advisory Committee of the USPHS: Smoking and Health. PHS Publication No. 1103, Washington, D.C., US GPO, 1964.
31. Lilienfeld A.: *Fundamentals of Epidemiology*. Nueva York, Oxford Universtiy Press, 1976.
32. MacMahon, B., Pugh, T. F., Ipson, J.: *Epidemiologic Methods*. Boston, Toronto, Little, Brown, 1960.
33. Susser, M. W.: *Causal Thinking in the Health Sciences, Concepts and Strategies of Epidemiology*. Nueva York, Oxford University Press, 1973, p. 181.
34. Bollet, A. J.: On seeking the cause of disease. *Clin. Res.*, 12:305, 1964.
35. Rothman, K. J.: Causes. *Am. J. Epidemiol.*, 104:587-592, 1976.
36. Koopman, J. S.: Causal models and sources of interaction. *Am. J. Epidemiol.*, 106:439-444, 1977.
37. Cassel, J.: The contribution of the social environment to host resistance. *Am. J. Epidemiol.*, 104:107-123, 1976.
38. Miettinen, O. S.: Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait, or intervention. *Am. J. Epidemiol.*, 99:325-332, 1974.
39. Stewart, G. T.: Limitations of the germ theory. *Lancet*, 1:1077-1088, 1968.

Nuevos conceptos sobre antimicrobianos en ginecología y obstetricia

Dr. Jorge Bravo Sandoval *

Generalidades

Semántica:

Antibacterianos: drogas que actúan sobre las bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Antimicrobianos: drogas que tienen acción sobre las bacterias, virus, hongos, rickettsias y espiroquetas.

Antibiótico: droga obtenida de un elemento vivo que destruye (bacteriolisis), o impide el desarrollo (bacteriostasis) de otro ser vivo.

Hay que salvar a los antibióticos del abuso que se hace de ellos. Mientras más se usen en forma indiscriminada, mayor número de gérmenes resistentes se encontrarán. La técnica quirúrgica cuidadosa y limpia y la correcta atención del parto no pueden ser suplantadas por el uso de los antimicrobianos. Hay que tener en consideración varios problemas que serán tratados en el curso de esta comunicación.

- a) La resistencia adquirida por los microorganismos.
- b) La aparición de infecciones sobreagregadas.
- c) El uso de antibióticos como profilácticos.

Todo tratamiento debe estar conducido en concordancia con los resultados de laboratorio; pero el médico debe tener la preparación necesaria para saber utilizar el agente terapéutico más adecuado, antes de conocer el resultado del estudio bacteriológico.

Es necesario tener una idea de cómo

actúan los antibióticos y saber cuáles son los riesgos y las contraindicaciones. Se sabe que las infecciones más graves en ginecología y obstetricia están producidas por los propios gérmenes de la paciente.^{3,8,11} No se conoce el significado de la existencia de tantos microorganismos en el cuerpo humano; por ejemplo, qué ventaja o razón hay para que en un gramo de materia fecal exista una cantidad de anaerobios de 10^{12} .

Tabla 1. Microorganismos del tracto genitourinario

<i>Riñón y vejiga.</i> Normalmente estériles.	
<i>Uretra.</i> Estéril, excepto en su segmento terminal.	
<i>Vagina y cérvix</i>	
Germen	% en frecuencia
Lactobacilo	50-75
Difteroides (<i>Corynebacteria aerobia</i>)	45-75
Bacteroides sp.	60-80
Peptostreptococo	30-40
<i>Clostridium</i> sp.	15-30
<i>Stafilococo epidermidis</i>	35-80
<i>Stafilococo aureus</i>	5-15
<i>Streptococo</i> Grupo B	5-20
Enterococo (Estreptococo D)	30-80
Enterobacterias	18-40
<i>Candida albicans</i>	30-50
<i>Trichomona vaginalis</i>	10-15

Mecanismos y sitio de acción de las drogas antimicrobianas⁹

1. Alteración de la estructura y de la función de la pared celular: penicilinas, cefalosporinas.

* División de Estudios Superiores, Facultad de Medicina, UNAM.

2. Alteración de la estructura y la función de la membrana celular: polimixinas y colistin.

3. Acción sobre ribosomas con inhibición de las síntesis de proteínas: cloramfenicol, tetraciclina, eritromicina, estreptomina, kanamicina, gentamicina, rifampicina, clindamicina.

4. Interferencia en la replicación de ADN. Acido nalidixico y griseofulvina (en hongos).

5. Acción sobre el metabolismo: sulfonamida.

Principios para la elección de un antimicrobiano

Hay que seguir ciertos principios para la elección de un antimicrobiano:

1. El riesgo de no usar un antibiótico necesario es siempre mayor que las complicaciones derivadas de su uso.

2. Los bacteriolíticos deben preferirse a los bacteriostáticos en las infecciones graves y la combinación de un bacteriostático y un bacteriolítico en principio debe evitarse.

3. La capacidad de la droga de penetrar al sitio de la infección es más importante que su concentración en la sangre.

4. La administración simultánea de ciertas drogas o alimentos modifica la acción del medicamento. Por ejemplo, los antiácidos y la leche disminuyen la acción de las tetraciclina; la riboflavina disminuye la actividad celular de las mismas tetraciclina. Los nitrofuranos sólo actúan en orina ácida en las infecciones urinarias.

5. En presencia de un absceso o cuerpo extraño (catéter, material de sutura), la infección no se elimina en tanto no se haga el drenaje o la extirpación.

6. Si el antibiótico no alcanza el sitio de la infección, no se justifica su uso (absceso enquistado, bartholinitis crónica, etc.).

7. La combinación de los antimicrobianos no es superior al uso del medicamento más activo usado aisladamente, excepción hecha del absceso pélvico, habitualmente polimicrobiano, que amerita tratamiento combinado.

8. Preferir el uso de antibióticos de espectro limitado por tiempo no prolongado y a la dosis útil mínima. Las dosis excesivas, o por tiempo largo, facilitan la infección sobreagregada, en particular con los bacteriostáticos.

9. El indicador más confiable de alergia a la droga es la historia de la paciente y no las pruebas de sensibilización.

10. En la grávida y en la mujer que lacta, debe valorarse el efecto de la droga sobre el producto.

Características de los antimicrobianos de uso común en ginecología y obstetricia

Penicilina

Es el más extraordinario antibiótico y fue el primero en descubrirse. De todas las penicilinas, la penicilina G o benzil-penicilina es la que posee mejores propiedades. Se produce en forma de sal sódica o potásica; con procaína y benzatínica.

La penicilina potásica contiene 1.7 mEq de K por un millón de unidades; tenerlo en cuenta en las macrodosis. La penicilina sódica no tiene este problema.

La penicilina G procaína se usa para el tratamiento de la gonorrea, 4.8 megaunidades (millones) de penicilina procaína acuosa; dosis única.

La penicilina benzatínica se usa en la sífilis. El servicio de Salud Pública Norteamericano recomienda dos esquemas:

a) 2.4 megaunidades de penicilina benzatínica I.M.